

Цироз печінки. Синдроми при декомпенсованому цирозі. Менеджмент асцити

Асцит є найчастішим ускладненням цирозу печінки (ЦП). Його розвиток асоційований із несприятливим прогнозом і зниженням якості життя пацієнта. У рамках «Школи цирозу» на медичній освітній платформі для лікарів «Гіппократ» вичерпними знаннями стосовно ведення пацієнтів із асцитом поділилася з онлайн-слухачами професор кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), керівник Гастроцентру клініки «Оберіг», доктор медичних наук Галина Анатоліївна Соловйова. У своїй доповіді на прикладі клінічного випадку вона коротко розповіла про патогенез асцити, причини його виникнення, класифікацію, діагностичні можливості та лікування.



Г.А. Соловйова

Асцит — найбільш часте ускладнення ЦП, яке розвивається у пацієнтів із декомпенсацією захворювання з частотою 5-10% на рік. Асцит суттєво впливає на стан хворих внаслідок зниження якості життя, зменшення моторики та споживання їди, часто призводить до госпіталізації, вимагає хронічного лікування, є безпосередньою причиною розвитку багатьох ускладнень. Причиною патології у 80% випадків є ЦП, проте у 15-20% пацієнтів асцит розвивається в результаті злоякісних пухлин, тромбозу, туберкульозу, застійної серцевої недостатності, мікседеми, нефротичного синдрому, панкреатиту.

Патогенез асцити пов'язаний із вазодилатацією судин черевної порожнини, що призводить до зниження ефективного артеріального кровотоку органів, особливо нирок, із наступною компенсаторною активацією симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. Затримка води та натрію нирками зумовлює збільшення позаклітинного об'єму рідини і формування асцити й набряків. Молекулярні механізми, які відповідають за вазодилатацію артеріол внутрішніх органів, включають посилене виробництво ендотелієм судинорозширювальних речовин, таких як оксид азоту, монооксид вуглецю, простагліцилін, ендоканабіноїди. Нещодавно стало відомо, що у пацієнтів із ЦП, зумовленим аномальною бактеріальною транслокацією, зміни у мікробіомі та підвищена кишкова проникність відповідальні за феномен аномальної бактеріальної транслокації (patogen associated molecular pattern, PAMP). Подібну роль відіграють інші молекули (danger associated molecular patterns, DAMP), які вивільняються хворою печінкою через локальне запалення клітинного апоптозу та некрозу (J. Hepatol, 2018).

За класифікацією Міжнародного клубу асцити (International Ascitis Club, IAC) розрізняють неускладнений, рефрактерний та рецидивуючий асцит. Неускладнений асцит не пов'язаний із гіпонатріємією, рефрактерністю до діуретиків, гострим пошкодженням нирок чи спонтанним бактеріальним перитонітом. Відповідно до критеріїв IAC, рефрактерний асцит визначається як асцит, який не піддається корекції або ранній рецидив якого неможливо попередити через недостатню відповідь на терапію. Прогноз для пацієнтів із рефрактерним асцитом є небагатополучним, для таких хворих слід розглянути можливість проведення трансплантації печінки. Рецидивуючий асцит — асцит, який повторюється 3 або більше разів протягом 12 місяців попри дієту з обмеженням вмісту солі та адекватну діуретичну терапію.

Тактика ведення пацієнта з асцитом безпосередньо залежить від ступеня його вираженості. **Розрізняють 3 ступені неускладненого асцити:**

I — незначне накопичення вільної рідини в черевній порожнині виявляється лише при ультразвуковому дослідженні (УЗД) та не вимагає лікування;

II — характерне помірне симетричне збільшення розмірів живота, терапія включає

обмеження натрію та застосування діуретиків;

III — проявляється масивним асцитом із вираженим напруженням черевної стінки, лікування включає парацентез великого об'єму, після якого обмежують вживання натрію та призначають терапію діуретиками (окрім пацієнтів із рефрактерним асцитом).

Доведено, що час проведення діагностичного парацентезу при ЦП впливає на прогноз захворювання. Діагностичний парацентез, виконаний не пізніше ніж через 12 годин від початку госпіталізації, може покращити короткочасну виживаність, зменшити летальність серед госпіталізованих пацієнтів. При дослідженні асцитичної рідини необхідно провести обов'язкові та додаткові лабораторні проби. Обов'язкові тести включають визначення кількості лейкоцитів із підрахунком кількості нейтрофілів, вимірювання концентрації альбуміну, загального білка, посів на мікрофлору біля ліжка хворого. Додаткові дослідження, такі як визначення активності амлази, глюкози, білірубину, лактатдегідрогенази (ЛДГ), цитологічне дослідження, ПЛР та бактеріологічне дослідження на мікобактерії, слід проводити лише тоді, коли діагноз неясний, або при наявності клінічних підозр на захворювання підшлункової залози, злоякісні новоутворення, туберкульоз, перфорацію кишечника чи жовчної протоки, вторинний перитоніт.

Терапія основного захворювання є обов'язковою складовою менеджменту асцити. Лікувальна тактика неускладненого асцити залежить від ступеня його вираженості. Враховуючи відсутність наукових даних, які підтверджують вплив лікування на природний перебіг та прогноз асцити I ступеня, медикаментозна терапія не призначається. Терапевтичні заходи при асциті II ступеня включають помірне обмеження споживання натрію (80-120 ммоль/день або 4,6-6,9 г солі/день), що відповідає дієті без додаткового досолювання з униканням вживання напівфабрикатів, а у разі відсутності ефекту — підвищення ниркової екскреції за допомогою пероральних діуретиків. Варто уникати дієт з дуже низьким вмістом солі (<40 ммоль/день) через потенційну можливість розвитку гіпонатріємії та ниркової недостатності.

У пацієнтів із ЦП затримка натрію нирками пов'язана із вторинним гіперальдостеронізмом. Тому при первинному епізоді асцити використовують антагоністи альдостерону в початковій дозі 100 мг/добу з поетапним збільшенням кожні 72 год до максимальної дози 400 мг/добу. За відсутності відповіді на високі дози антагоністів альдостерону або розвиток гіперкаліємії додатково призначають фуросемід 40-160 мг/добу. Для пацієнтів із тривалим або рецидивуючим асцитом найбільш адекватною схемою терапії є комбінація антагоністів альдостерону 100-200 мг/добу і фуросеміду 40 мг/добу. В усіх випадках доза діуретиків повинна бути скоригована для досягнення швидкості втрати маси тіла, що не перевищує 0,5 кг/добу у хворих без периферичних набряків і 1 кг/добу — при наявності периферичних набряків.

У пацієнтів із масивним асцитом III ступеня терапією 1-ї лінії є об'ємний парацентез (LVP), який необхідно проводити разом із введенням альбуміну для попередження циркуляторної дисфункції при видаленні понад 5 л асцитичної рідини. Після LVP пацієнти повинні отримувати мінімальну дозу діуретиків, необхідну для запобігання реаккумуляції асцити, дієтичне обмеження споживання натрію. Діагноз рефрактерний асцит базується на оцінці відповіді на сечогінні препарати та обмеження споживання солі протягом щонайменше 1 тижня. Методи лікування резистентного асцити включають повторні LVP із призначенням альбуміну, тривалу терапію діуретиками (у разі, якщо вони ефективні в стимульованні натрійурезу понад 30 ммоль/добу), введення транс'югулярних внутрішньопечінкових портосистемних шунтів (TIPS) і трансплантацію печінки. TIPS ефективна для менеджменту рефрактерного асцити, але асоційована з високим ризиком розвитку печінкової енцефалопатії. Щоб уникнути ускладнень, індукованих діуретиками (ниркової недостатності, печінкової енцефалопатії, порушення електролітного обміну, формування гінекомастії, м'язових спазмів), хворим має бути забезпечений частий клінічний і біохімічний моніторинг.

Клінічний випадок

Пацієнт 3., 57 р., звернувся до клініки 7.05.2018 зі скаргами на стискальний біль у правій та лівій частинах живота, що посилювався перед актом дефекації та після їди, на відрижку повітрям, здуття живота, запори. Дефекація регулярна, щоденна, випорожнення тверді, відчуття тяжкості при дефекації, слабкості, втомлюваність, збільшення розмірів живота.

З анамнезу відомо, що вважає себе хворим з лютого 2018 р., коли з'явилися набряки гомілок, із приводу чого звернувся до кардіолога. За місцем проживання були проведені лабораторні та інструментальні обстеження. Пацієнт отримував неспецифічну терапію препаратами, які містять фосфоліпіди та гліцеризинову кислоту, спіронолактон, фуросемід, калію аспарагінат та магнію аспарагінат, нітрогліцерин, омепразол. Без покращень.

На час звернення до клініки у травні 2018 р. надав результати останніх діагностичних обстежень: при УЗД виявлено асцит, спленомегалію, лімфаденопатію, дифузні зміни печінки; аналіз крові показав тромбocyтopenію, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), підвищений рівень білірубину, тимолової проби, лужної фосфатази (ЛФ), аспартатамінотрансферази (АСТ), незначне зростання аланінамінотрансферази (АЛТ), γ-глутамілтранспептидази (ГГТП), загальний білок та креатинін були у межах норми; у загальному аналізі сечі — лейкоцитурія, еритроцитурія, протеїнурія. З анамнезу відомо, що діагноз вірусний гепатит С пацієнту встановлений у 2018 р., венеричні захворювання заперечує, курить близько 30 років, алкоголь не вживає. Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, шкірні покриви бліді з іктеричним відтінком, периферійні

лімфовузли не збільшені, конституція нормостенічна, набряки гомілок, трофічні зміни на шкірі гомілок. Зріст 182 см, маса тіла 102 кг, індекс маси тіла (ІМТ) 30,9 кг/м², пульс 64 уд/хв, артеріальний тиск (АТ) 120/80 мм рт. ст., тони серця ритмічні, середньої звучності, дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах правої легені, справа — приглушення перкуторного звуку, ковтання та проходження їжі по стравоходу вільне, язик чистий, вологий, живіт збільшений за рахунок рідини, асцит, сечовиділення вільне, безболісне, запори.

Попередній діагноз: **цироз печінки вірусний С**, стадія В-С за шкалою Чайлд — П'ю. Портальна гіпертензія, асцит. Варикозне розширення вен стравоходу II ступеня під питанням. Печінкова енцефалопатія, клас II, рецидивуюча, спровокована (пієлонефрит? Закреп?). Спонтанний бактеріальний перитоніт? Гепатоцелюлярна карцинома? MELD-Score 15, CLIF-C ACLF Grade-0, CLIF-C AD Score-47.

При надходженні до стаціонару та під час обстеження у пацієнта було встановлено нормальні показники коефіцієнту атерогенності, тригліцеридів, загального холестерину, креатиніну, сечової кислоти, заліза, електролітів, окрім К⁺. Клінічний аналіз крові показав лейкопенію (лейкоцити 3,42 г/л), анемію (еритроцити — 3,77 10¹²/л, гемоглобін 129 г/л), тромбоцитопенію (54 г/л), підвищення ШОЕ (95 мм/год), С-реактивного протеїну (84,03 мг/л). Біохімічний аналіз крові показав підвищення рівня АСТ, АЛТ, ЛФ, ЛДГ, загального та прямого білірубину при нормальному значенні ГГТП, зменшення кількості альбуміну, альбуміно/глобулінового співвідношення. Виявлено знижений протромбіновий індекс (ПТИ-66,1%), подовження протромбінового часу (до 18 сек), міжнародного нормалізованого співвідношення. Також у пацієнта встановлено підвищений рівень α-фетопроїну (у зв'язку з чим надалі проводилася мультиспіральна комп'ютерна томографія для виключення гепатоцелюлярної карциноми), феритину, який підтверджує наявність поточного активного запалення, аміаку, що свідчить про печінкову енцефалопатію. Проте антигуклеарні антитіла та антимітохондріальні антитіла у межах норми, що виключає аутоімунне ураження печінки. Значення прокальцитоніну відповідало низькому і помірному ризику виникнення гострих бактеріальних інфекцій. У загальному аналізі сечі лейкоцити вкривали усе поле зору, еритроцити незмінені — 3-5 у полі зору, еритроцити змінені — 1-3 у полі зору, білок негативний, бактерії в помірній кількості. При мікробіологічній діагностиці сечі росту мікроорганізмів не виявлено. Кoproгpаmmа без особливостей.

При проведенні ендоскопічного дослідження з високою роздільною здатністю та вузькоспектральним зображенням NBI у пацієнта виявлено варикозне розширення вен стравоходу, виразку шлунка, портальну гастропатію. Гістологічно при забарвленні за Гімзою не було знайдено бактерій *H. pylori*, атрофії та кишкової метаплазії. Під час мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) виявлено дифузні зміни печінки, співставні з ЦП, асцит, спленомегалію, ознаки портальної гіпертензії,

зміни паренхіми нирок унаслідок запального процесу, мікроліт лівої нирки, випіт у правій плевральній порожнині.

Остаточний діагноз: цироз печінки вірусний С, стадія В-С за шкалою Чайлд – П'ю. MELD-SCORE 15, CLIF-C ACLF Grade-0, CLIF-C AD Score-47. Портальна гіпертензія, асцит, варикозне розширення вен стравоходу II ступеня, портальна гастропатія, виразка шлунка. Печінкова енцефалопатія, рецидивуюча, клас II (спровокована інфекцією сечових шляхів). Сечокам'яна хвороба. Хронічний пієлонефрит?

Кожному пацієнту із ЦП, що потрапляє до стаціонару на стадії гострої декомпенсації, рекомендовано розраховувати показники модифікованої шкали CLIF-C ACLF для прогнозування короткострокової смертності. Для цього хворого показник смертності через 1 місяць склав 2%, через 3 місяці – 6%, через пів року – 10%, через рік – 20%.

Пацієнту було призначено наступне лікування: дієта, обмеження споживання натрію хлору до 4,6 г/добу, комбінована діуретична терапія (фуросемід 4,0 мл в/в, спіронолактон 200 мг/добу *per os*), пропранолол 10 мг 4 р/день із поступовим збільшенням дози до максимально переносимої для профілактики кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, Дуфалак® по 25 мл 2 р/добу, рифаксимін 400 мг 3 р/день 10 днів кожного місяця протягом 3 місяців для зменшення проявів печінкової енцефалопатії.

8.05.2018, враховуючи наявність напруженого асциту, підвищення температури тіла до 37,3 °С, підвищення ШОЕ, С-реактивного протеїну, прокальцитоніну до терапії додали цефотаксим 2 г в/в кожні 12 годин 5 днів та альбумін 20% 100 мл в/в крапельно, був проведений лапароцентез під контролем УЗД: через встановлений дренаж із черевної порожнини аспіровано 500 мл рідини. Протягом наступних 4 днів проведена додаткова фракційна евакуація асциту в кількості 5000, 4500, 3700 та 2550 мл. Дренаж знятий 15.05.2018, з урахуванням відсутності асциту. Маса тіла на цей час зменшилася до 87 кг, ІМТ склав 26,4 кг/м², периферійні набряки зникли. Асцитична рідина, узята на аналіз 8.05.2018, мутна, сироватка, відносна щільність 1,02, кількість білка 12,5 г/л, кількість альбуміну 4,7 г/л, глюкоза 5,49, рівень рН 8,0, еритроцити без змін, нещільно вкривають поверхню у полі зору, лейкоцити 10-15 у полі зору, поодинокі гігантські багатоядерні клітини у полі зору, поодинокі макрофаги, значна кількість мезотеліоцитів, жирові краплі та кристали холестерину не виявлені, нейтрофіли 4%, лімфоцити 95%, еозинофіли та плазматичні клітини не виявлені, макрофаги 1%, атипові клітини не знайдені. Бактеріологічне дослідження асцитичної рідини зросту аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів не виявило.

На тлі лікування стан хворого мав позитивну динаміку, що дозволило в жовтні 2018 р. розпочати противірусну терапію (софосбувір+даклатосвір) протягом 6 місяців. Через пів року стан задовільний, скарг немає, позитивна лабораторна та інструментальна динаміка, повна ерадикація вірусу гепатиту С, пацієнт продовжує приймати спіронолактон, Дуфалак®, пропранолол, періодично – рифаксимін.

У вересні 2019 р. стан хворого погіршився: виражена слабкість, втома, підвищення маси тіла до 98 кг, ІМТ більше норми, збільшення рівня печінкових проб (АЛТ, ГГТП) без наявності вірусу гепатиту С (HCV) у крові. До лікування додали модифікацію способу життя, дієту, Гептрал® 500 мг. На тлі проведеної корекції протягом півріччя стан нормалізувався, скарги на втому відсутні, печінкові проби в межах норми, маса тіла зменшилася до 88 кг.

Основною активною речовиною оригінального препарату Гептрал® є адеметионін (S-аденозил-L-метіонін) – унікальний

аналог ендогенної амінокислоти, що присутня практично в усіх живих клітинах організму, проте найбільше споживається печінкою й головним мозком. Гепатоцелюлярна концентрація адеметионіну дуже важлива для обмінних процесів печінки, оскільки попереджає оксидативний стрес, мітохондріальну дисфункцію, попереджає злоякісну трансформацію, апоптоз, сприяє проліферації гепатоцитів. Як відомо, зниження біосинтезу ендогенного S-аденозил-L-метіоніну характерне для усіх хронічних захворювань печінки (ХЗП) на будь-яких етапах розвитку патологічних змін. Застосування екзогенного адеметионіну у складі оригінального препарату Гептрал® дозволяє компенсувати його дефіцит у тканинах, знизити вираженість оксидативного стресу та кількість прозапальних цитокінів, що

утворюються в печінці при її запаленні та фіброзі. Прозапальні цитокіни впливають не лише на прогресування патології печінки, але й викликають зміни функцій головного мозку, які проявляються патологічною втомою, слабкістю. Перевагою препарату Гептрал® є подвійний фокус дії на печінку та головний мозок. Доповнення лікувальної схеми препаратом Гептрал® ефективно зменшує симптоми гепатогенної втоми, покращує самопочуття пацієнта, знижує рівень печінкових проб та гепатогенну втому, астенію до 7-го дня терапії, значно покращує самопочуття пацієнтів із ХЗП та внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ). У клінічній практиці успішно використовується схема ступеневої терапії Гептрал®: у перші 14 днів лікування засіб вводиться в/в чи в/м по 1-2 флакони на добу, згодом відбувається

перехід на пероральний прийом (2-3 таблеток на добу) протягом 8 тижнів.

Отже, терапія основного захворювання є обов'язковою складовою менеджменту асциту. Діагностика причини асциту ґрунтується на результатах діагностичної пункції. Лікувальна тактика неускладненого асциту при ЦП залежить від ступеня його вираженості. Доповнення лікувальної схеми препаратом Гептрал® допоможе сповільнити прогресування ЦП, швидко та ефективно знизити рівень печінкових проб, усунути патологічну втому, слабкість у хворих із ХЗП та ВПХ. Перевагою препарату Гептрал® є подвійний фокус дії на печінку та центральну нервову систему.

Підготувала **Вікторія Бандалетова**



Гептрал®
500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкий результат, який можна побачити і відчувати!

Гептрал® доведено швидко та надовго знижує рівень печінкових проб та усуває втому при захворюваннях печінки з внутрішньопечінковим холестазом¹⁻⁴**

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ®
Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дієсно до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 дієсно до 21.06.2021. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкції. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або спричиняють гомоцистемію та/або гіперомоцистемію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В₁₂). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонічного синдрому у пацієнта, який застосовував адеметионін на тлі прийому клоніміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), трициклічними антидепресантами (такими як клоніпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні вітаміну у пацієнтів з преципітною або широтною стадією гіперомоцистемії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фоліатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фоліатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярним психозом. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазначили перебування у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Адеметионін впливає на імунізаційний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунізаційні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Ниркова недостатність.** Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. **Печінкова недостатність.** Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. **Пацієнти літнього віку.** Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Протягом терапії.** Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. **Підтримуючу терапію.** Застосовувати перорально (внутрішньо) 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомом їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з бістера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендуємо утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно діал розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або

розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астенія, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції: у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація** представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкції по 500 мг від 15.10.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020. **Інформація** призначена для медичних і фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, для публікації в спеціалізованій медичній пресі.

** швидко – протягом 7 днів, надовго – ефект зберігається протягом 3 місяців.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1990; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Поддимова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Человек и Лекарство. — 2010. — С. 70.

За додатковою інформацією звертайтеся до «ТОВ Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2174747