



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметіонін

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 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфону, 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'єкцій. **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 метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметионін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециритичною або циротичною стадією гіперамонемії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) 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 веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час

лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметионін впливає на імунологічний 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 неімунологічні 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. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалось будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись 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. **Початкова терапія. Перорально (всередину):** 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. **Підтримуюча терапія.** Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в обігу дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал®

слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано 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 далі 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. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігались біль у животі, астения, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.

** 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. 1999; 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. Подымова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Человек и Лекарство. — 2010. — С. 70.

Реабілітація хворих із хронічною патологією печінки, які перенесли COVID-19

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стала безпрецедентним викликом для лікарів усіх спеціальностей, адже, як виявилося, ця підступна інфекція здатна спричинити поліорганный ураження та виникнення ускладнень не тільки в гострій фазі захворювання, а й у період реконвалесценції. Особливо небезпечним COVID-19 є для тих категорій пацієнтів, які мають хронічні соматичні захворювання; саме вони закономірно потребують пріоритетної уваги фахівців на етапі реабілітації. Про практичні аспекти ведення пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (ХЗП), які перенесли COVID-19, під час IX Всеукраїнського конгресу «Профілактика. Антиейджинг. Україна» (3-5 березня) докладно розповів професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Леонід Леонідович Пінський.



Л.Л. Пінський

Головними групами пацієнтів, які потребують реабілітаційних заходів після COVID-19, є постреанімаційні хворі будь-якого віку, особи похилого віку з численною коморбідною патологією, пацієнти з тяжким преморбідним фоном (незалежно від віку), хворі на медикаментозний гепатит, який виник при лікуванні коронавірусної інфекції, а також пацієнти, котрі потребують імунореабілітації. Слід зазначити, що після перенесеної COVID-19 у пацієнтів можуть спостерігатися численні симптоми, пов'язані з попередніми та поточними респіраторними дисфункціональними розладами, а також із кардіопатіями, ураженнями центральної та периферичної нервової системи, міопатіями й невротіями, тривалою іммобілізацією, когнітивними розладами, психічними проблемами, патологією шлунково-кишкового тракту, включаючи печінкові розлади тощо (Iannaccone S. et al., 2020). Наразі існують дві основні моделі реабілітації хворих, які перенесли COVID-19. Перша з них передбачає створення спеціалізованих постковідних центрів зі штатом пульмонологів, кардіологів, неврологів, гастроентерологів, імунологів, психіатрів, фізіотерапевтів тощо, друга – тематичне вдосконалення для фахівців уже наявних реабілітаційних і медичних спеціалізованих центрів. Вочевидь, друга модель є менш вартісною й ефективнішою, тому що кожен фахівець може зосередити зусилля на реабілітаційних заходах, спрямованих на відновлення найбільш ураженої системи органів конкретного пацієнта, котрий переніс COVID-19.

Із-поміж низки клінічних проблем, з якими стикаються лікарі на етапі ведення пацієнтів із COVID-19, а на етапі їхньої реабілітації, величезне значення мають саме порушення функцій печінки. Вважається, що основний механізм ушкодження печінки при COVID-19 є імуноопосередкованим і полягає в істотному збільшенні продукції прозапальних цитокінів, а також у розвитку синдрому системної запальної відповіді. Вірус SARS-CoV-2, крім холангіоцитів, здатний безпосередньо інфікувати печінкові клітини та спричиняти цитоліз і масивний апоптоз гепатоцитів. Характерною гістологічною ознакою ураження тканини печінки при інфікуванні SARS-CoV-2 було виявлення двоядерних гепатоцитів (Wang Y. et al., 2020). При автопсії тіл пацієнтів, які померли від COVID-19, у печінці були виявлені численні тромбоцитарно-фібринозні мікротромби в печінкових синусоїдах, центральних і портальних венах печінки, а також змішані макровезикулярний і мікровезикулярний стеатоз, гістіоцитарна гіперплазія, ішемічний тип некрозу печінки разом із крововиливами в III зоні печінкових часточок (Zhao C.L. et al., 2020).

Ураження печінки, пов'язане з COVID-19, закономірно може мати тяжчі наслідки в пацієнтів з уже наявними захворюваннями печінки, як-от неалкогольна жирова хвороба печінки та супутня метаболічна патологія. При аналізі історій хвороби 5771 дорослого пацієнта з пневмонією на тлі COVID-19 було встановлено підвищення рівнів аспартат-амінотрансферази (АСТ) на початку захворювання; цей показник був достовірним прогностичним маркером високої смертності. Активність аланінамінотрансферази (АЛТ) була помірно збільшена за тяжкого перебігу.

Рівні лужної фосфатази (ЛФ) помірно збільшувалися під час госпіталізації (Guan W.J. et al., 2020). Отримано дані про те, що за тяжкого перебігу COVID-19 порушення функції печінки спостерігалось в переважній більшості (93,4%) пацієнтів (Cai Q. et al., 2020).

Дуже важливим із практичної точки зору є питання про те, які саме ліки, що застосовуються при COVID-19, можуть індукувати розвиток медикаментозного гепатиту. Встановлено, що гепатотоксичність можуть виявляти противірусні препарати, антибіотики, певні рослинні препарати, а також парацетамол і нестероїдні протизапальні препарати (особливо в разі перевищення терапевтичних доз). Знеболювальний і жарознижувальний засіб центральної дії парацетамол при застосуванні у високих дозах здатний зумовлювати «парацетамоловий гепатит», предиктором розвитку якого, до речі, є дефіцит адеметіоніну в гепатоцитах. Саме тому під час призначення парацетамолу пацієнтам із ХЗП (особливо з неалкогольним стеатогепатитом – НАСГ) варто заздалегідь подбати про відновлення концентрації адеметіоніну в гепатоцитах, наприклад, шляхом паралельного призначення препарату Гептрал® – аналога ендогенного адеметіоніну, що чинить цитопротекторну дію. На тлі застосування у хворих на COVID-19 інноваційного інгібітора РНК-залежної РНК-полімерази фавіпіравіру часто спостерігалось підвищення рівнів АСТ й АЛТ, а також розвиток диспептичних явищ (нудота, блювання, діарея) (Dong L. et al., 2020). Токсичний вплив на печінку здатний чинити й інгібітор вірусної РНК-полімерази ремдесивір. На тлі призначення тоцилізумабу (рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора ІЛ-6) із метою лікування цитокинового шторму при COVID-19 часто спостерігається безжовтячине підвищення активності АЛТ, тому за такої терапії необхідно здійснювати біохімічний моніторинг маркерів цитолізу (Genovese M.C. et al., 2017). Слід пам'ятати, що тоцилізумаб протипоказаний пацієнтам із декомпенсованим цирозом печінки, нейтропенією та тромбоцитопенією, а також про те, що цей препарат має здатність індукувати реактивацію хронічного гепатиту В (Chen L.F. et al., 2017). Реактивація вірусних гепатитів В та С можлива й після лікування кортикостероїдами; для її своєчасного виявлення слід визначати рівні ДНК HBV і РНК HCV у крові пацієнта за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції.

Факторами, що підвищують чутливість печінки до лікарських засобів і збільшують імовірність розвитку медикаментозного гепатиту, вважаються (Andrade R.J. et al., 2005):

➔ похилий вік – можливий частий розвиток дозозалежних медикаментозних гепатитів із синдромом холестазу;

➔ молодий вік – можлива поява симптомів ідіосинкразійного медикаментозного гепатиту автоімунної етіології (сенсibiliзація до гаптенів);

➔ НАСГ – захворювання, що вважається провідним предиктором розвитку медикаментозних гепатитів.

Для пацієнтів із НАСГ характерний тяжкий і агресивний перебіг COVID-19, оскільки вони дуже часто мають коморбідні захворювання, як-от цукровий діабет, гіпертензія й ожиріння,

котрі додатково підвищують цей ризик. Наявність НАСГ як головного предиктора розвитку медикаментозного токсичного гепатиту є сприятливим фактором у підвищенні інтенсивності цитолізу та холестазу під час лікування COVID-19 (Boettler T. et al., 2020).

Реальною можливістю запобігти появі в пацієнтів із ХЗП (зокрема, з НАСГ) медикаментозного гепатиту під час інтенсивної фармакотерапії COVID-19 і зменшити тяжкість його перебігу є гепатопротекція, спрямована на зниження активності цитолізу та холестазу. Щоб визначити показання до проведення гепатопротекції у хворих на COVID-19, іще на попередньому етапі перед лікуванням варто відповісти на запитання про наявність у конкретного пацієнта хронічної патології печінки (хронічні вірусні гепатити, НАСГ, гемохроматоз, фіброз і цироз печінки) та проаналізувати функціональний стан органа за допомогою NASH-фібротесту. Протягом лікування COVID-19 слід урахувати ймовірний токсичний вплив на печінку противірусних, антибактеріальних і протигрибкових препаратів, а також здійснювати моніторинг показників цитолітичного та холестатичного синдромів (визначення рівнів АСТ, АЛТ, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) та ЛФ) і показників білковосинтетичної функції печінки (загальний білок, альбумін, глобуліни). Згодом варто продовжувати моніторинг рівнів АЛТ, АСТ, ГГТП і показників протейнограми з метою своєчасного діагностування медикаментозного гепатиту. Крім того, слід пам'ятати про ймовірність реактивації хронічних вірусних гепатитів В та С унаслідок проведення імуносупресивної терапії.

Ключове значення в запобіганні виникненню медикаментозного гепатиту має оцінка стану печінки ще до призначення противірусних препаратів; також варто намагатися підбирати лікарські засоби з мінімальною гепатотоксичністю та звертати увагу на своєчасну компенсацію зниженої концентрації адеметіоніну в гепатоцитах. Вирішення останнього завдання вже протягом багатьох років здійснюється шляхом застосування природного адеметіоніну в складі препарату Гептрал®. Під час застосування багатьох лікарських засобів використання адеметіоніну (Гептрал®) знижує біохімічні маркери цитолізу (АЛТ, АСТ) і холестазу (ГГТП та ЛФ), запобігаючи в такий спосіб можливому прогресуванню фібротичних змін у тканині печінки (Vincenzi B. et al., 2018). Варто чітко розуміти, що за своїм статусом Гептрал® являє собою лікарський засіб, зареєстрований саме для лікування захворювань печінки, які перебігають із синдромом внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ),

на відміну від низки дієтичних добавок, рекомендації до споживання котрих апіорі не передбачають лікувальної мети.

Відомо, що приблизно у 80% пацієнтів із ХЗП, які перебігають із холестатичним синдромом, спостерігається такий симптом, як патологічна втома (Swain M.G., 2006), при цьому в патогенезі виникнення патологічної втоми й іншої неспецифічної симптоматики (депресія, тривожність, порушення сну, поведінкові розлади тощо) при патології печінки ключова роль належить збільшенню продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ФНП, ІЛ-6) і змін у передачі нервових сигналів за віссю «печінка – мозок» (D'Mello C., Swain M., 2017). Слід зазначити, що перебіг COVID-19 також характеризується значним збільшенням продукції зазначених прозапальних цитокінів; патологічна втома є яскравим симптомом як гострої фази цієї інфекції, так і постковідного синдрому. Відомо, що при захворюваннях печінки з ВПХ дефіцит адеметіоніну також спричиняє розвиток патологічної втоми та когнітивних розладів (Губергриц Н.Б. і соавт., 2014) через зниження активності трансметилування та зменшення синтезу нейромедіаторів. Отже, в цих клінічних ситуаціях обґрунтовано є замісна терапія за допомогою призначення препарату Гептрал®. Фактично Гептрал® має подвійний фокус дії на вісь «печінка – мозок». По-перше, завдяки відновленню синтезу глутатіону, фосфатидилхоліну й таурину він забезпечує відповідно антиоксидантну та дезінтоксикаційну дію, відновлює структуру мембран гепатоцитів і сприяє виведенню токсичних жовчних кислот. По-друге, завдяки позитивному впливу на синтез нейромедіаторів адеметіонін зменшує симптоми патологічної втоми (Губергриц Н.Б. і соавт., 2014; Saigal S. et al., 2019).

Гептрал® характеризується високим рівнем терапевтичної активності за рахунок швидкого включення в біохімічні реакції та метаболічні процеси в організмі. Ін'єкційна форма препарату Гептрал® має майже 100% біодоступність, а при внутрішньом'язовому введенні в кров всмоктується 96% адеметіоніну. При пероральному прийомі препарату Гептрал® (таблетки) всмоктування діючої речовини відбувається в тонкій кишці; адеметіонін метаболізується та починає працювати вже при першому проходженні через печінку. Доцільно проводити ступінчасту терапію препаратом Гептрал®, яка передбачає спочатку його внутрішньовенне або внутрішньом'язове введення в дозі 500-1000 мг/добу (протягом 2 тиж), згодом – перехід на прийом у формі таблеток по 500 мг (2-3 таблетки/добу) протягом іще 2 міс або довше.

Отже, Гептрал® (адеметіонін) чинить комплексну дію в терапії захворювань печінки з ВПХ, адже механізм його дії спрямований як на патогенетичні ланки ураження печінки, так і на розвиток патологічної втоми (Noureddin M. et al., 2020). Клінічний ефект лікування препаратом Гептрал® є досить швидким: зменшення біохімічних клінічних маркерів цитолізу та холестазу, а також патологічної втоми може спостерігатися вже через тиждень після початку терапії (Noureddin M. et al., 2020; Frezza M. et al., 1990). Досягнутий клінічний ефект терапії препаратом Гептрал® є стійким після її припинення (Барановський А.Ю. і соавт., 2010) і може забезпечувати покращення прогнозу (Mato et al., 1999). Завдяки цим перевагам застосування препарату Гептрал® як гепатотропного буде затребуваним на етапі реабілітації пацієнтів із ХЗП із ВПХ і холестатичним варіантом медикаментозного гепатиту, які перенесли COVID-19.

Підготувала Вікторія Новікова