

Г.Д. Фадєєнко, д. мед. н., професор, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків; І.М. Скрипник, д. мед. н., професор, ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава; Г.В. Осьодло, д. мед. н., професор, Українська військова медична академія Міністерства оборони України, м. Київ; О.Є. Гріднев, д. мед. н., Я.В. Нікіфорова, к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

# Ефективність та безпека препарату адеметіоніну у корекції функції печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом

## Результати відкритого багатоцентрового порівняльного постмаркетингового дослідження

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є хронічним захворюванням, в основі якого лежить накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% маси печінки, за відсутності як етіологічного фактора токсичної дії алкоголю (40 г/добу для чоловіків і 20 г/добу для жінок). НАЖХП належить до поширених захворювань (поширеність становить 17-46% від загальної кількості населення) [8]. При метаболічних захворюваннях частота НАЖХП різко зростає: при ожирінні НАЖХП діагностують у більшості пацієнтів (70-100%), при цукровому діабеті 2 типу – у 20-70% [1-3, 8, 17].

На сучасному етапі НАЖХП розглядають як самостійний компонент метаболічного синдрому та як фактор ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень і підвищення смертності від них [8, 16].

Особливістю НАЖХП є те, що захворювання не має характерних клінічних проявів і тривалий час не діагностується. Це є причиною пізнього звернення пацієнта за медичною допомогою, відповідно, на більш пізній стадії. Як правило, захворювання має повільний (упродовж років) тривалий перебіг і без адекватного лікування проходить послідовні стадії прогресування: стеатоз печінки, стеатогепатит, фіброз печінки, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома.

Основа патогенезу НАЖХП – накопичення тригліцеридів (ТГ) у гепатоцитах (внаслідок дисбалансу між імпортом / синтезом і швидкістю експорту / катаболізму жирних кислот), а також виникнення оксидативного стресу (під впливом вільних радикалів) з подальшим розвитком запалення та фіброзу. Активізація оксидативного стресу асоційована з інсулінорезистентністю, прямою ліпотоксичністю, ендотоксемією кишкової мікробіоти (моносахариди грамнегативних бактерій, потрапляючи в порталний кровотік і активуючи Toll-подібні рецептори-4 (TLR4), ініціюють імунну відповідь і прогресування запальних змін) і спадковою схильністю (PNPLA3, GSKR, LYPLAL1 та ін.) [3, 8, 11]. Таким чином, оксидативний стрес є ключовою ланкою, що підтримує запалення і призводить до розвитку фіброзу печінки.

Пацієнтам з НАЖХП при стеатозі печінки рекомендоване зниження маси тіла переважно за рахунок корекції дієти і помірних аеробних фізичних навантажень. У разі стеатогепатиту, крім виконання зазначених рекомендацій, потрібне призначення медикаментозного лікування [1, 3, 5, 8]. На сьогодні відсутня достатня доказова база для використовуваних препаратів щодо зменшення або усунення фіброзу печінки у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), що зумовлює актуальність вивчення інших підходів до лікування. У зв'язку з цим вважаємо за доцільне оцінити ефективність відомих гепатопротекторів із доведеним механізмом патогенетичного впливу на так звану зону інтересу в лікуванні НАЖХП – оксидативний стрес та інсулінорезистентність.

Одним із таких засобів є адеметіонін. Ця речовина синтезується в організмі, переважно у печінці, шляхом ферментативної реакції між L-метіоніном і аденозинтрифосфатом. У нормі адеметіонін відіграє важливу роль у забезпеченні функцій клітин печінки. Це метаболічно плейотропна молекула, що бере участь у різних клітинних реакціях і впливає на численні функції клітин (попередник у синтезі глутатіону,

донатор метильних груп у реакціях метилювання фосфоліпідів клітинних мембран білків, гормонів, нейромедіаторів, тощо) [15, 18]. У численних клінічних дослідженнях доведена ефективність і безпека адеметіоніну при низці хронічних захворювань печінки [4, 6, 7, 9, 10, 13, 15].

Фармакологічна дія адеметіоніну полягає у підвищенні антиоксидантної активності (за рахунок збільшення синтезу антиоксидантів – цистеїну і глутатіону), модуляції балансу між про- і протизапальними цитокінами в печінці, що забезпечує зниження активності запального процесу та зменшення рівня ендотоксемії; поліпшення регенерації та проліферації гепатоцитів (вплив на фіброзування), покращення продукції та відтоку жовчі [9, 18].

Порушення метаболізму адеметіоніну може призвести до дефіциту метилфолату, а отже, до дефіциту глутатіону – основного антиоксидантного та антитоксичного агента в крові та тканинах. Зниження рівня адеметіоніну сприяє розвитку або збільшенню ураження печінки, прогресуванню запальних реакцій, формуванню функціональних і незворотних структурних змін органа, включаючи оксидативний стрес у тканинах, мітохондріальну дисфункцію, гепатоцелюлярний апоптоз і злоякісну трансформацію [14]. Дефіцит адеметіоніну виявляють при всіх хронічних захворюваннях печінки, у тому числі і при НАЖХП. При останній він може брати участь як попередник глутатіону і донатор метильних груп у синтезі фосфатидилхоліну, який необхідний для експорту ТГ із гепатоцитів [16, 17]. Для повноцінного функціонування печінки й

уповільнення її структурних змін, зумовлених дефіцитом адеметіоніну, необхідне його екзогенне поповнення.

Екзогенний адеметіонін (лікарський препарат) відновлює кількість ендогенного метіоніну та стимулює його вироблення в організмі. Наявні відомості про роль адеметіоніну в організмі людини, експериментальні та клінічні дані щодо його застосування при хронічних захворюваннях печінки дозволяють широко призначати його при НАЖХП.

Метаболізм екзогенного адеметіоніну, що входить до складу препарату, відбувається тим самим шляхом, без серйозних побічних ефектів, про що свідчать численні дані щодо ефективності та безпеки препарату у разі його призначення при хронічних захворюваннях печінки. Експериментальні та клінічні дані щодо застосування адеметіоніну при хронічних захворюваннях печінки дають змогу говорити про його ефективність при НАЖХП. За результатами рандомізованого клінічного дослідження Т. Guo і співавт. (2015), препарат ефективно покращує функцію печінки і може бути основою терапії при її патології [10].

У деяких дослідженнях застосування адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП забезпечувало значне зростання рівня відновленого глутатіону в мікросомах печінки і пригнічення переокислення ліпідів [4, 10]. Відомо, що глутатіон є одним з основних компонентів антиоксидантної системи та протективним фактором щодо розвитку стеатогепатиту [3]. В іншому дослідженні показано, що застосування адеметіоніну у пацієнтів з НАСГ та ожирінням при дотриманні дієтичних рекомендацій



Г.Д. Фадєєнко



І.М. Скрипник



Г.В. Осьодло

сприяло зменшенню активності печінкових трансаміназ, поліпшенню ультрасонографічної картини печінки і нівелюванню проявів астенії та депресії [4, 17].

Адеметіонін має низку переваг перед іншими гепатопротекторами, оскільки забезпечує найшвидший терапевтичний ефект: через 7 днів – суб'єктивний, через 15 – об'єктивний (позитивна динаміка біохімічних показників – рівня печінкових ферментів). Ефект від лікування зберігається упродовж тривалого часу (до 3-6 міс) після лікування залежно від захворювання.

Таблиця 1. Розклад візитів пацієнта (n=120)

Показники	Скринінг	Візит 1	Візит 2	Візит 3
	0 день	3-5-й день	18-22-й день	48-52-й день
Підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні	X			
Підтвердження діагнозу НАСГ за наявною медичною документацією (відповідно до міжнародних і вітчизняних протоколів і стандартів діагностики НАСГ)	X			
Вивчення скарг	X		X	X
Огляд пацієнта (включаючи вимірювання артеріального тиску, пульсу, маси тіла, зросту, об'єму талії, розподілу жирової тканини – біомпедансометрія)	X		X	X
Взяття крові для біохімічних досліджень (АСТ, АЛТ, ГГТП, білірубін і його фракції, ЛФ, ліпідний спектр: ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, КА, ФНП)	X		X	X
Визначення рівня депресії (за стандартним питальником Бека)	X		X	X
Включення/виключення у/із дослідження		X		
Рандомізація на групи		X		
Призначення терапії		X		
Оцінювання переносимості препаратів			X	X

АЛТ – аланінамінотрансфераза, АСТ – аспартатамінотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамілтрансфертидаза, ЗХС – загальний холестерин, КА – коефіцієнт атерогенності, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ЛФ – лужна фосфатаза, ФНП – фактор некрозу пухлини.

Таблиця 2. Початкові метаболічні показники обстежених пацієнтів (n=120), M±m

Показник, одиниці вимірювання	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=58)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,20±0,59	31,57±0,62
Обвід талії, см	101,30±1,04	101,80±1,08
ВЖТ, %	20,00±1,58	20,36±1,68
АЛТ, ОД/л	93,82±4,88	91,68±5,85
АСТ, ОД/л	56,29±1,55	54,81±1,63
ЛФ, ммоль/сл	1658,50±66,32	1645,64±71,13
ГГТП, ОД/л	61,09±2,23	63,12±2,31
ЗХС, ммоль/л	5,58±0,17	6,10±0,18
ТГ, ммоль/л	1,87±0,10	1,87±0,14
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,87±0,07	0,83±0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,47±0,11	3,60±0,30
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,13±0,05	1,14±0,06
КА	3,87±0,18	3,99±0,19
ФНО, пг/мл	11,12±0,85	11,05±1,09

Відмінності за усіма показниками статистично незначущі (p>0,05).

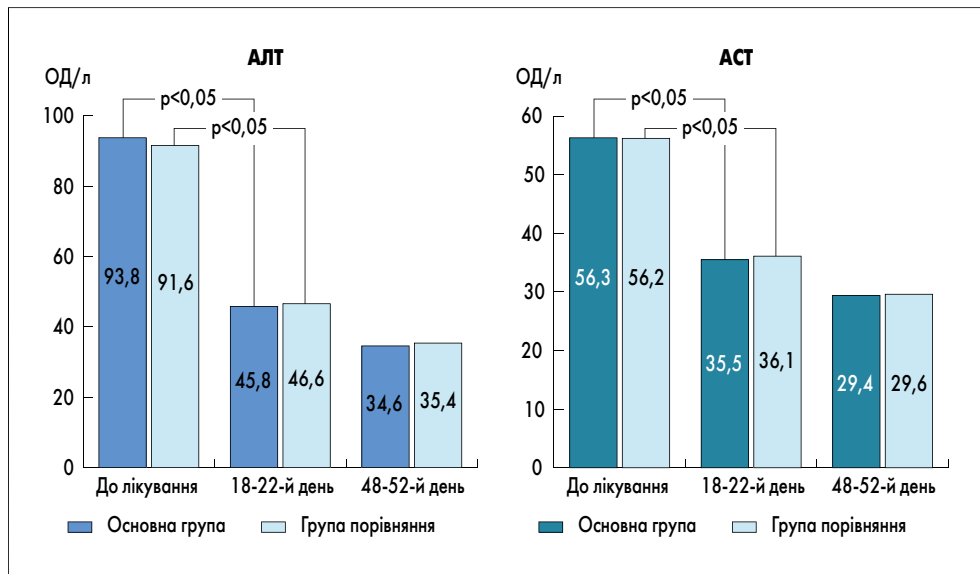


Рис. 1. Динаміка показників цитолізу в сироватці крові (n=120)

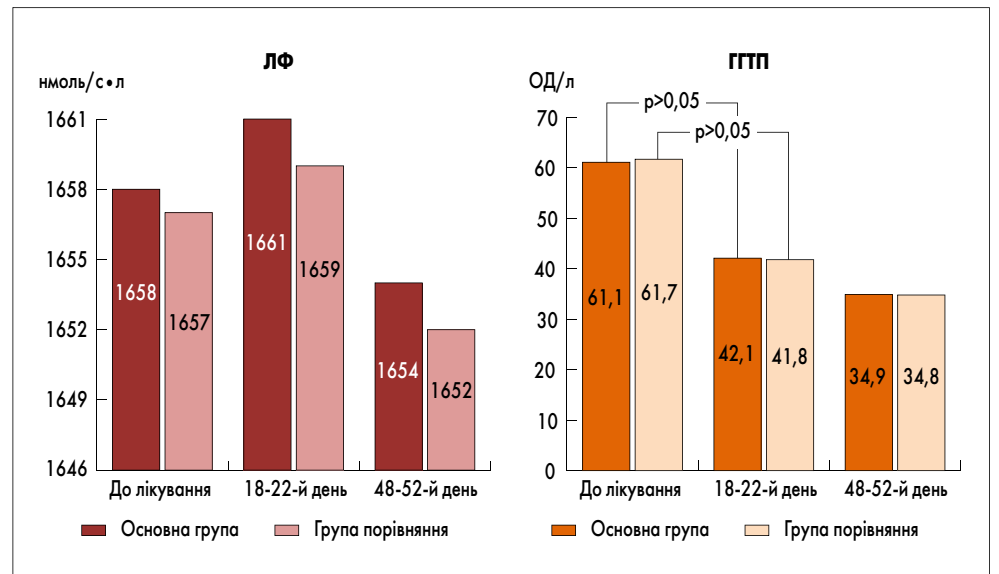


Рис. 2. Динаміка ферментних маркерів холестази в сироватці крові (n=120)

За рахунок патогенетичної дії адеметіоніну препарат показаний при захворюваннях печінки будь-якої етіології [8, 12, 19]. На нашу думку, препарати адеметіоніну доцільно використовувати для усунення запальних змін у печінці.

Метою нашого дослідження було дослідити ефективність і безпеку препарату Гепаметіон® (ПАТ «Київмедпрепарат» корпорації «Артеріум», ліофілізат для приготування розчину для ін'єкцій по 400 мг) у пацієнтів з НАСГ.

Попередні результати дослідження ефективності та безпеки препарату Гепаметіон® у пацієнтів зі стеатогепатитом, яке проводилося в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», були опубліковані в 2018 р. [4].

#### Матеріали та методи

Представлені результати досліджень, проведених на базі трьох науково-дослідних центрів: ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», кафедра внутрішньої медицини № 1 ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра військової терапії Української військової медичної академії.

Критерії включення хворих у дослідження: вік від 18 до 60 років; встановлений підтверджений діагноз НАЖХП (НАСГ); відсутність прийому будь-яких гепатопротекторних препаратів протягом 12 тижнів, що передували включенню у дослідження; здатність до співпраці та згода пацієнта брати участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: вік пацієнта менше 18 чи більше 60 років; відома підвищена чутливість до компонентів препарату; наявність значущої і/або неконтрольованої патології внутрішніх органів, у тому числі супутніх захворювань у стадії декомпенсації або гострих станів, яка може вплинути на результати дослідження; гостра або хронічна вірусна інфекція, гостра бактерійна інфекція; наявність онкологічної патології в анамнезі; наявність вірусних гепатитів в анамнезі; наявність інфекції вірусом імунодефіциту людини; зловживання алкоголем в анамнезі та на момент скринінгу; прийом пробіотиків протягом 5 тижнів, що передували включенню у дослідження; алкоголізм, наркоманія в анамнезі; вагітність, грудне годування; участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні протягом попередніх 12 тижнів; нездатність пацієнта до адекватного співробітництва; незгода хворого брати участь у дослідженні.

До початку дослідження було отримано добровільну письмову згоду від кожного пацієнта.

Обстежено 120 пацієнтів із НАСГ, яких розподілили на 2 групи. Пацієнтам основної групи (35 чоловіків і 27 жінок, середній вік  $49,0 \pm 2,1$  року) призначили генеричний препарат адеметіоніну Гепаметіон® («Артеріум») по 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 2 тижнів. Як референтний

препарат пацієнтам групи порівняння (34 чоловіків і 24 жінки, середній вік  $52,0 \pm 2,3$  року) призначили оригінальний препарат адеметіоніну Гептрал® по 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 2 тижнів.

Розклад візитів до лікаря і методи обстеження пацієнтів представлені в таблиці 1.

Результати лікування оцінювали на 18-22-й день та на 48-52-й день від початку лікування.

Контроль активності запального процесу в печінці здійснювали за оцінкою показників печінкових ферментів і прозапального цитокіна – фактора некрозу пухлини (ФНП), який найбільш чутливо реагує на ступінь активності запалення в тканині печінки.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до міжнародних і вітчизняних протоколів і стандартів діагностики НАЖХП (Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду; наказ МОЗ № 826 від 06.11.2014р.); адаптованих клінічних рекомендацій на основі критеріїв Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, 2012) і рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, 2016) [2, 5, 8].

Трофологічний статус оцінювали за допомогою розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. ІМТ в діапазоні  $18,50$ – $24,99$   $\text{кг}/\text{м}^2$  розцінювали як нормальну масу тіла,  $25,0$ – $29,9$   $\text{кг}/\text{м}^2$  – як надлишкову масу тіла (предожиріння), понад  $30,0$   $\text{кг}/\text{м}^2$  – як ожиріння з визначенням ступеня згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я. Розподіл жирової тканини вивчали за допомогою моніторингу складу тіла (біоімпедансометрії) на електронному приладі вагінатор ОМРОН BF 511 (Японія, 2011). При встановленні показників вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) більше 8%

у жінок і більше 10% у чоловіків діагностували вісцеральне ожиріння.

У всіх пацієнтів визначали клініко-лабораторні та біохімічні показники крові та маркери порушення функції печінки: рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), білірубину і його фракцій. Ліпідний обмін оцінювали за вмістом загального холестерину (ХС), ТГ, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ферментативним методом на біохімічному аналізаторі Humalyzer 2000 (Німеччина) з використанням набору реактивів фірми Human (Німеччина).

Концентрацію маркера запалення – ФНП – визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу. Нормальні значення ФНП відповідали діапазону  $0,00$ – $6,00$   $\text{пг}/\text{мл}$ ; контрольна сироватка –  $87,69$   $\text{пг}/\text{мл}$ , діапазон –  $84,0$ – $114,0$   $\text{пг}/\text{мл}$ .

У всіх пацієнтів визначали ступінь тяжкості депресії методом анкетування з використанням стандартного питальника Бека. Питальник містить 21 запитання, на кожне з яких є 4 варіанти відповіді. Кожен варіант відповіді відповідає певній категорії тяжкості (оцінюється від 0 до 3 балів) відповідно до наростання тяжкості симптому. Сума балів за відповідями на всі запитання становить від 0 до 62 і зменшується відповідно до поліпшення стану. Залежно від отриманих даних результату тесту інтерпретували в такий спосіб: 0–9 балів – відсутність депресивних симптомів; 10–15 балів – легка депресія (субдепресія); 16–19 – помірна депресія; 20–29 – виражена (середньої тяжкості) і 30–63 – тяжка депресія.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica 7.0 з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

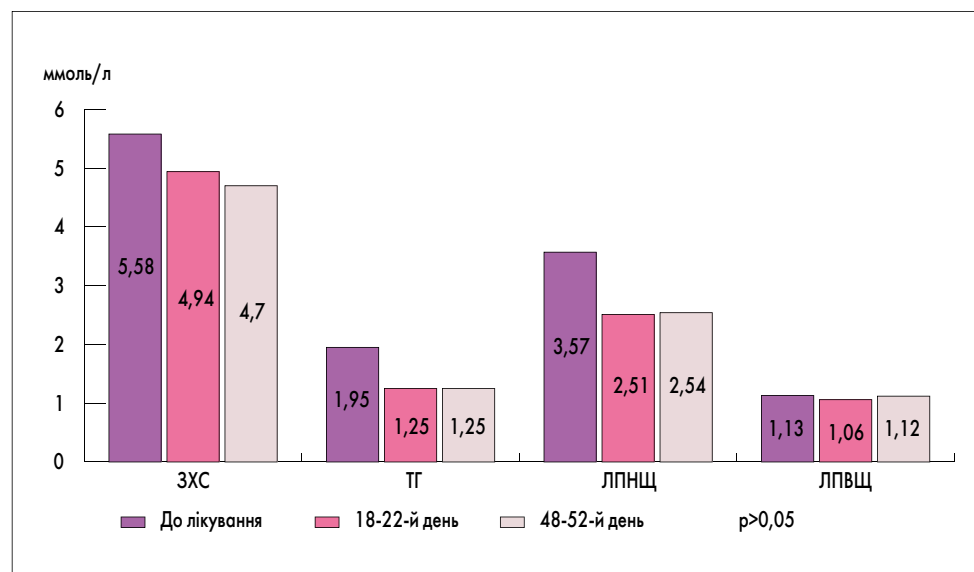


Рис. 3. Динаміка показників ліпідогамі пацієнтів основної групи (n=62)

#### Результати та їх обговорення

До початку терапії пацієнти обох груп були реципрокними за віком, статтю, метаболічними показниками (ІМТ, обвід талії, ВЖТ, початкові показники печінкових проб і ліпідогамі;  $p > 0,05$ ; табл. 2).

Всі обстежені пацієнти, що були включені у дослідження, мали надлишкову масу тіла або ожиріння I ступеня та вісцеральне ожиріння. Середній ІМТ становив  $31,20 \pm 0,59$   $\text{кг}/\text{м}^2$  в основній групі та  $31,57 \pm 0,62$   $\text{кг}/\text{м}^2$  у групі порівняння ( $p > 0,05$ ). При моніторингу складу тіла (біоімпедансометрії) виявлено значне перевищення частки ВЖТ без достовірної різниці значень у чоловіків і жінок ( $p > 0,05$ ), що дозволило об'єднати їх показники для розрахунку середніх значень у двох групах.

При аналізі початкових показників печінкових проб і ФНП встановлено наявність помірної активності запалення у печінці як у пацієнтів основної групи, так і групи порівняння ( $p > 0,05$ ).

Під час контрольного обстеження на 18-22-й день від початку терапії відзначена статистично значуща ( $p < 0,05$ ) позитивна динаміка показників цитолізу в основній групі (порівняно з початковим рівнем АЛТ знизився до  $45,8 \pm 1,1$  ОД/л ( $p < 0,05$ ), АСТ – до  $35,5 \pm 1,3$  ОД/л ( $p < 0,05$ ), збірна з такою у групі порівняння ( $p > 0,05$ ; порівняно з початковим рівнем АЛТ знизився до  $46,6 \pm 1,2$  ОД/л ( $p < 0,05$ ), АСТ – до  $36,1 \pm 1,4$  ОД/л ( $p < 0,05$ )). На 48-52-й день від початку лікування зберігалася позитивна динаміка щодо зниження показників цитолізу (порівняно з початковим рівнем АЛТ знизився до  $34,6 \pm 1,1$  ОД/л ( $p < 0,05$ ), АСТ – до  $29,4 \pm 1,1$  ОД/л ( $p < 0,05$ )) без статистично значущих відмінностей із показниками групи порівняння ( $p > 0,05$ ; рис. 1).

У всіх учасників дослідження ферментні показники холестази початково не перевищували референтних значень ( $p > 0,05$ ) і залишалися в межах норми у динаміці лікування (рис. 2).

Показники ліпідогамі (ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, КА, ЛПДНЩ) пацієнтів основної групи були збівними з такими групи порівняння як до, так і в динаміці лікування ( $p > 0,05$ ; рис. 3).

Після закінчення лікування зафіксована статистично значуща позитивна динаміка маркера запалення – ФНП. На 18-22-й день від початку терапії показники ФНП в основній групі знизилися з  $11,12 \pm 0,85$   $\text{пг}/\text{мл}$  до  $5,00 \pm 0,39$   $\text{пг}/\text{мл}$  ( $p < 0,001$ ), а в групі порівняння – з  $11,05 \pm 1,09$   $\text{пг}/\text{мл}$  до  $5,3 \pm 0,41$   $\text{пг}/\text{мл}$  ( $p < 0,001$ ). При аналізі віддалених результатів на 48-52-й день зберігалася позитивна тенденція до зменшення і стабілізації рівня ФНП без статистично значущих відмінностей між показниками досліджуваних груп (до  $4,14 \pm 0,39$   $\text{пг}/\text{мл}$  і  $3,96 \pm 0,37$   $\text{пг}/\text{мл}$  відповідно;  $p > 0,05$ ).

Продовження на стор. 10.

