

Неалкогольна жирова хвороба печінки: практичні аспекти гепатопротекції

16-17 квітня в м. Дніпро відбулася Всеукраїнська науково-практична конференція Асоціації сімейних лікарів «Від науки до практики», присвячена актуальним питанням, досягненням і процесу реформування системи охорони здоров'я на засадах сімейної медицини. Значна увага під час проведення цього масштабного заходу була приділена важливим проблемам сучасної гепатології. Зокрема, декілька доповідей стосувалися такого поширеного серед населення всього світу захворювання, як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП).



Про сучасні методи діагностики та лікування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) 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.**

– Термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» об'єднує такі клінічні форми, як жирова дистрофія печінки, або неалкогольний стеатоз, жирова дистрофія із запаленням і пошкодженням гепатоцитів – НАСГ, а також розвиток фіброзу з можливістю прогресування в цироз печінки. НАЖХП – це захворювання, що насправді трапляється частіше, ніж діагностується. Часто НАЖХП є випадковою знахідкою при зверненні до лікарів з інших причин – наприклад, із приводу цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії, жовчнокам'яної хвороби, ішемічної хвороби серця, застійної серцевої недостатності, захворювань периферичних судин, гіпотиреозу, підвищення трансаміназ нез'ясованої етіології тощо (Ratziu V., 2015). Що ж стосується саме НАСГ, то його точна реальна поширеність у загальній популяції невідома, проте в західних країнах серед хворих, яким виконувалася біопсія печінки, вона становить приблизно 20-46% (Day C.P., 2002), в Японії – 17,8% (Goto T. et al., 1995).

Своєчасна діагностика НАЖХП ускладнюється тим, що на ранніх стадіях хвороба може мати безсимптомний перебіг. Під час прогресування 80-90% пацієнтів можуть мати лише неспецифічні скарги на слабкість, стомлюваність, відсутність апетиту, зниження працездатності тощо. Згідно з клінічними рекомендаціями з ведення НАЖХП, виданими Європейською асоціацією з вивчення печінки, Європейською асоціацією з вивчення ЦД та Європейською асоціацією з вивчення ожиріння (EASL/EASD/EASO, 2016), усім пацієнтам зі стеатозом печінки незалежно від рівня печінкових ферментів рекомендовано скринінг метаболічного синдрому. Всі пацієнти з періодичним підвищенням рівня печінкових ферментів у крові мають проходити скринінг НАЖХП, зважаючи на те що раптовий підйом рівня трансаміназ найчастіше є наслідком саме цієї патології. У пацієнтів з ожирінням або метаболічним синдромом обов'язковим є моніторинг рівня печінкових ферментів та УЗД печінки з метою раннього виявлення НАЖХП. Основою лабораторної діагностики НАЖХП є визначення рівня печінкових ферментів у крові (АЛТ, АСТ, ЛФ), сироваткового феритину й оцінювання ступеня фіброзу за допомогою біохімічної оцінки за неінвазивним лабораторним тестом ФіброМакс. Слід підкреслити, що наявність ознак внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ) вказує на тяжкість і прогресування НАЖХП, зумовлює несприятливий прогноз. Інструментальна діагностика НАЖХП включає проведення УЗД, еластографії печінки (ФіброСкан) і точне визначення стадії захворювання шляхом проведення тонкоігольової аспіраційної пункційної біопсії печінки.

На сьогодні оптимальним варіантом лікування НАСГ у пацієнтів з інсулінорезистентністю є комбінована терапія із застосуванням гепатопротектора та препарату з класу глітазонів, що дає змогу ефективно зменшити ступінь стеатозу тканини печінки, вираженість запалення та зумовити антифібротичний ефект. У разі НАСГ, який супроводжується синдромом ВПХ, широко застосовуваним гепатопротектором є Гептрал® – аналог ендогенного адеметіоніну, що чинить цитопротекторну дію. Встановлено, що рівень адеметіоніну в печінці корелює зі ступенем тяжкості гістологічних змін тканин печінки (Anstee Q.M. et al., 2012). 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. Слід підкреслити, що на відміну від генериків у препараті Гептрал® є дві форми, зареєстровані як лікарські засоби. Це дозволяє ефективно використовувати в клінічній практиці степ-терапію: спочатку внутрішньовенне введення 500-1000 мг препарату Гептрал® щоденно протягом 14 днів і далі таблетки по 500 мг 2-3 рази на добу протягом 4-6 тиж.

Ефективність препарату Гептрал® підтверджена в клінічних дослідженнях. Так, у дослідженні за участю 90 хворих НАСГ із ВПХ було продемонстровано, що при прийомі в дозі 1200 мг/добу протягом 4 міс адеметіонін знижував ступінь стеатозу печінки в 2 рази (Барановський А.Ю. і соавт., 2010). Ефективність адеметіоніну в пацієнтів із НАЖХП і ВПХ (n=62) вивчалася також у ході рандомізованого клінічного дослідження

(Boming L. et al., 2011), у якому через 8 тиж терапії було продемонстровано достовірне зниження показників ліпідного профілю та рівня печінкових трансаміназ у крові. Загальний показник клінічної ефективності сягнув 90,3% в групі адеметіоніну та 32,3% – в контрольній групі (p<0,05).

Ключовими перевагами застосування препарату Гептрал® у терапії захворювань печінки з ВПХ є:

- комплексна дія – механізм дії адеметіоніну спрямований на патогенетичні ланки розвитку та прогресування захворювань печінки та ВПХ (Anstee Q.M., 2012);
- швидкий клінічний ефект – зменшення біохімічних і клінічних маркерів ВПХ із 7-го дня терапії (Frezza M. et al., 1990);
- стійкий клінічний ефект – збереження досягнутого клінічного й лабораторного ефектів у разі холестазу після припинення терапії (Барановський А.Ю. і соавт., 2010);
- покращення прогнозу (Mato et al., 1999).



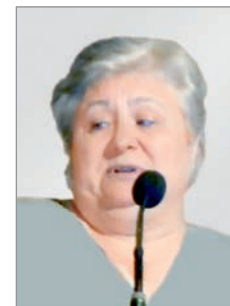
Із доповіддю під назвою «Хвороби печінки: від гепатопротекції до клінічного результату» виступила **доцент кафедри внутрішньої медицини 2 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук Олександра Юрївна Філіпова.**

– У структурі патології печінки превалюють метаболічні порушення. Зазвичай ураження печінки в конкретного пацієнта має змішаний генез і виникає внаслідок комбінованого впливу декількох тригерних факторів: наприклад, уживання алкоголю, інсулінорезистентності, ожиріння, ЦД, оксидативний стрес, одночасний прийом одразу кількох лікарських засобів (у тому числі гепатотоксичних препаратів, фітопрепаратів і дієтичних добавок). Усе це призводить до розвитку стеатозу печінки та стеатогепатиту. При хронічних дифузних захворюваннях печінки (ХДЗП) на перший план у клінічній картині виходить неспецифічна симптоматика – так звана печінкова астения, проявами якої є швидка стомлюваність, слабкість, пригнічений настрій, відчуття важкості в животі, свербіж шкіри. Важливо розуміти, що при будь-якому захворюванні печінки зменшується ендогенний уміст адеметіоніну в гепатоцитах. З огляду на це, визначення вмісту адеметіоніну в крові може виступати потенційним біомаркером патології печінки та її прогресування, а препарат адеметіоніну (Гептрал®) – патогенетично обґрунтованим засобом для лікування ХДЗП, що супроводжуються синдромом ВПХ.

Прогресуванню ХДЗП потенційно можна запобігти, проте основною проблемою на цьому шляху стають об'єктивні труднощі їх ранньої діагностики, насамперед зумовлені малосимптомним перебігом протягом тривалого часу. Так, більш ніж 80% пацієнтів із ХДЗП мають нормальні результати рутинних печінкових проб, а близько 60% пацієнтів із підтвердженим біопсією НАСГ мають нормальний рівень АЛТ. При цьому навіть при нормальному рівні АЛТ ризик подальшого прогресування захворювання мають понад 40% пацієнтів (NICE, 2016; EASL, 2016; ACG, 2016). У настанові Національного інституту здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2016) вказується, що біомаркери та шкали оцінки фіброзу, такі як транзієтна еластографія, являють собою прийнятні неінвазивні методи для ідентифікації тих пацієнтів, які перебувають у групі ризику розвитку поширеного фіброзу/цирозу печінки. Проте єдиною процедурою, котра дає змогу надійно диференціювати стадії ураження печінки при НАЖХП (незважаючи на недоліки, пов'язані з варіабельністю зразків), на сьогодні є біопсія печінки.

Сучасна гепатопротекція не зводиться лише до застосування лікарських засобів – вона являє собою комплекс втручань, спрямованих на запобігання прогресуванню ХДЗП. Поняття «гепатопротекція» в широкому сенсі включає зниження надмірної маси тіла, відмову від уживання алкоголю чи його обмеження, дієто-терапію та застосування різноманітних гепатопротекторних препаратів. Дія гепатотропних препаратів спрямована на нормалізацію гомеостазу в печінці, підвищення стійкості до патогенних впливів, нормалізацію функціональної активності, стимуляцію регенеративних процесів, зменшення фіброзу печінки. Зокрема, гепатопротектор адеметіонін сприяє синтезу глутатіону – одного з основних антиоксидантів, який відповідає за процеси детоксикації в печінці. Крім того, адеметіонін стимулює синтез фосфатидилхоліну, збільшуючи текучість і поляризацію мембран гепатоцитів, і покращує транспорт компонентів жовчі. Адеметіонін збільшує синтез таурину, котрий кон'югує жовчні кислоти, а також активує синтез поліамінів, без яких неможлива регенерація клітин печінки. Адеметіонін (Гептрал®) підвищує здатність клітин печінки знешкоджувати токсини, сприяє регенерації гепатоцитів, зменшує фіброз і знижує токсичність жовчних кислот.

Оригінальний препарат адеметіоніну Гептрал® характеризується доведеною ефективністю, вивченню якої на сьогодні присвячено вже понад 200 рандомізованих клінічних досліджень, 5 Кокранівських оглядів і 14 метааналізів. Клінічні дослідження продемонстрували, що адеметіонін знижує підвищені значення печінкових проб (АСТ, АЛТ) і зменшує стомлюваність при ВПХ на тлі хронічних захворювань печінки. При цьому клінічний ефект стає очевидним уже на 7-й день терапії (Frezza M. et al., 1990). Згідно з результатами проспективного постмаркетингового обсерваційного дослідження (Харченко Н.В., 2013), Гептрал® є ефективним у лікуванні ВПХ у рутинній клінічній практиці: при його прийомі відзначалося значуще зменшення рівня загального та кон'югованого білірубіну. При цьому ефект препарату Гептрал® був дозозалежним і найбільш вираженим за умови прийому в середній дозі 1200 мг/добу. Отже, з огляду на патогенетичну спрямованість гепатотропної дії, ефективність у зменшенні вираженості синдромів цитолізу та холестазу препарат Гептрал® сьогодні може розглядатися як базовий гепатопротектор у разі ХДЗП, у тому числі при НАЖХП.



Практичні нюанси фармакотерапії НАЖХП і критерії вибору гепатопротекторного препарату висвітлювала **доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету, кандидат медичних наук Вікторія Іванівна Смирнова.**

– Відмінна особливість хронічних захворювань печінки полягає в тому, що більшість із них не має яскравих клінічних проявів. Найпоширенішим ХДЗП, безумовно, є НАЖХП – прогресуюче захворювання, що має три основні стадії розвитку патологічного процесу: 1) накопичення ліпідів у гепатоцитах без реакції запалення; 2) розвиток запальної реакції; 3) фібротичні та циротичні зміни на тлі надмірного накопичення ліпідів. Отже, НАЖХП може еволюціонувати від стеатозу до НАСГ і таких серйозних подальших ускладнень, як цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома.

Згідно з клінічними рекомендаціями EASL/EASD/EASO (2016), етіотропне лікування НАЖХП потребує насамперед зміни стереотипів харчування, застосування редукованих за калорійністю дієт, збільшення енерговитрат за рахунок фізичних навантажень, лікування ускладнень і профілактики рецидивів. Що стосується фармакологічної гепатопротекції, то вимоги до «ідеального» гепатопротектора були сформульовані ще 1970 року R. Preisig:

- достатньо повна абсорбція;
- наявність ефекту «першого проходження» через печінку;
- виражена здатність зв'язувати високоактивні пошкоджувальні сполуки чи запобігати їх утворенню;
- здатність зменшувати надмірно виражене запалення;
- пригнічення фіброгенезу;
- стимуляція регенерації печінки;
- природний метаболізм у разі патології печінки;
- екстенсивна ентогепатична циркуляція;
- відсутність токсичності.

Показаннями до застосування гепатопротекторів є алкогольний і неалкогольний стеатогепатит, медикаментозні та токсичні (алкогольні) ураження печінки, а також холестатичні ураження печінки. За особливими показаннями гепатопротектори можуть призначатися при хронічному вірусному гепатиті С як доповнення до етіотропної терапії. Основними факторами, що визначають вибір конкретного гепатопротектора, є ступінь активності патологічного процесу, патогенетичний механізм некрозу гепатоцитів (посилення перекисного окислення ліпідів, імунні чи аутоімунні реакції), етіологія захворювання печінки, наявність холестазу (підвищення рівня гамма-глутамілтрансфептидази та ЛФ) і необхідність проведення тривалої антифібротичної терапії. При цьому саме визначення наявності чи відсутності в пацієнта синдрому ВПХ і цитолізу є першим кроком на шляху практичної реалізації алгоритму вибору гепатопротектора. З цієї точки зору на увагу лікарів безперечно заслуговує оригінальний препарат Гептрал® (адеметіонін), який показаний для лікування захворювань печінки на тлі ВПХ, а також характеризується доведеним у клінічних дослідженнях сприятливим впливом на маркери цитолітичного синдрому (Boming L. et al., 2011). Крім того, варто зважати, що від 60 до 80% випадків (Swain M.G., 2006) ХДЗП супроводжуються неспецифічними психоемоційними розладами різного ступеня вираженості (стомлюваність, депресія, емоційна лабільність, розлади сну, когнітивні порушення та ін.), які значно знижують якість життя, виступають основним фактором «поганого самопочуття» пацієнтів та асоціюються з істотними прямими й непрямими економічними витратами. У цьому контексті особливого значення набуває здатність гепатопротектора зменшувати вираженість стомлюваності та депресивних розладів. Саме ця унікальна властивість притаманна препарату Гептрал® і робить його гепатопротектором вибору для більшості пацієнтів із холестатичними захворюваннями печінки.

Підготувала **Олена Зотова**



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Быстрый результат при
лечении заболеваний печени^{2,3}

Скорость в действии – ощущение бодрости

Гептрал® быстро нормализует уровень
печеночных ферментов, снижает
симптомы усталости и утомляемости,
замедляет прогрессирование
хронического гепатита^{*}, 1-4

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Регистрационные удостоверения МЗ Украины: № UA/6993/01/02 действительно до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 действительно до 21.06.2021.

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 500 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки кишечнорастворимые. **Показания.** Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутрипеченочный холестаз беременных. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата. Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B12). **Особенности применения.** Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипергаммонемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина B₁₂ и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентраций адеметионина, пациентам из группы риска (анемии, заболевания печени, беременность или вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний либо способа питания, такого, как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если выявлена недостаточность, рекомендуется лечение витамином B₁₂ и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были сообщения о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании при лечении адеметионином. Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска суицида или других серьезных поступков, поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения и постоянной психиатрической помощи во время лечения адеметионином с целью адекватной оценки и лечения симптомов депрессии. Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется

применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови. **Способ применения и дозы.** Лечение может начаться с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. **Начальная терапия. Перорально (внутри);** рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутривенно или внутримышечно;** рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки на протяжении двух недель. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг (для парентерального введения применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем). **Поддерживающая терапия.** Применять внутрь 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме как от белого до желтоватого (из-за нарушения целостности алюминиевой обертки), рекомендовано воздержаться от их применения. Для внутривенного или внутримышечного применения лиофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Для внутривенного введения необходимую дозу адеметионина следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Неиспользованную часть раствора нужно выбросить. Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения. **Пациенты пожилого возраста.** Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы. **Побочные реакции.** Наиболее часто во время лечения адеметионином сообщалось о боли в животе, астении, головной боли, тревоге, бессоннице, диарее и тошноте, кожном зуде. Другие побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного

средства. **Применение в период беременности или кормления грудью.** В ходе клинических исследований у женщин, которые принимали адеметионин в III триместре беременности, не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены. **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 01.10.2018 и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018. Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

* у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ВПХ; * ВПХ – внутрипеченочный холестаз. **Литература:** 1. Инструкция по применению препарата Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Ther. p 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. Kharchenko NV. Adeметионин in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.

