

Адеметіонін у лікуванні хворих на хронічний гепатит С

9 жовтня в м. Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної інфектології. Медицина подорожей», присвячена 100-річчю від дня народження професора О.С. Сокол. Програма конференції охоплювала питання діагностики, лікування та профілактики ВІЛ-інфекції, хронічних вірусних гепатитів, діарейних хвороб, гострих респіраторних і трансмісивних захворювань.



Значну увагу учасників привернув виступ професора кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора Леоніда Леонідовича Пінського, що стосувався використання адеметіоніну в лікуванні хворих на хронічний гепатит С. У цій статті виступ представлено у форматі «запитання – відповідь».

? Чим характеризується сучасний стан проблеми гепатитів?

– Ми живемо в еру безжовтняничної патології печінки. Часто хронічні гепатити мають практично безсимптомний перебіг, єдиним проявом захворювання виступає виражена слабкість, на яку часто не звертають уваги ні пацієнти, ні лікарі. Починаючи з 2015 р. кількість трансплантацій печінки, проведених із приводу хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС), почала знижуватися завдяки впровадженню безінтерферонових пангенотипованих фармакотерапевтичних схем лікування. Своєчасне виявлення й етіотропне лікування вірусних гепатитів дають можливість подовжити життя цим хворим й уникнути тяжких ускладнень, передусім цирозу печінки. Натомість дедалі більш небезпечним стає епідемічне розповсюдження неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). За даними американських учених, за перше півріччя 2019 р. у групі жінок віком понад 50 років із підвищеною масою тіла головною причиною цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, що потребують пересадки печінки, став НАСГ замість ХВГС.

? Які обстеження є головними в діагностиці хронічних гепатитів?

– Після верифікації етіологічного фактора ураження печінки безперечно корисним є тест Фібромакс, який на основі біохімічних показників крові дає змогу оцінити вираженість фіброзу та стеатозу печінки, активність некрозапального процесу, а також виявити алкогольний стеатогепатит. Окрім того, слід звернути увагу на визначення феритину в сироватці крові, оскільки цей показник корелює з вираженістю фіброзу печінки. Динамічне спостереження за цими лабораторними маркерами слід продовжувати навіть після повної елімінації вірусу при ХВГС. У значній кількості випадків навіть при негативних результатах полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на вірус гепатиту С після успішного лікування у хворих відбувається прогресування фіброзу, здебільшого зумовлене коморбідними НАСГ і гемохроматозом печінки. Ще одним важливим обстеженням виступає визначення рівня α -фетопроїну, котрий є маркером гепатоцелюлярної карциноми. У разі виявлення пухлини на ранній стадії її можна вилікувати шляхом локального введення спирту та термоабляції під контролем ультразвукового дослідження.

? Які скарги дають змогу виявити хронічні захворювання печінки?

– Діагностика ускладнюється тим, що на ранніх стадіях хронічні ураження печінки мають безсимптомний, у тому числі безжовтняничний, перебіг. У період загострення 80-90% хворих можуть мати неспецифічні скарги: слабкість, утомлюваність, відсутність апетиту тощо. Особливу увагу слід звернути на підвищену втомлюваність, яка трапляється в 20% загальної популяції та 80% пацієнтів із захворюваннями печінки. За визначенням Chaudhuri та Behan (2000), підвищена втомлюваність являє собою зниження працездатності при виконанні завдань, які потребують самомотивації, або сприйняття цих завдань як складніших. Якщо пацієнту встановлюють діагноз синдрому хронічної втоми, варто виключити наявність у нього вірусного чи неалкогольного ураження печінки.

? Чому при хворобах печінки виникає підвищена втомлюваність?

– Часто втома є єдиним симптомом ураження печінки. У таких випадках знижується рівень адеметіоніну, зростає концентрація прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів 1 β та 6), активується перекисне окиснення ліпідів. Ці процеси передають відповідні сигнали до мозку, запускаючи поведінкові зміни. Крім втоми, типовими ознаками розладів із боку печінки є затуменення свідомості, соціальне відчуження, розлади сну, зміни настрою, депресія, тривожність. Цікаво, що звичайні антидепресанти при депресії та втомлюваності печінкового генезу неефективні, а ще часто стан хворого

погіршується внаслідок гепатотоксичності цих лікарських засобів (Pieter C.J. et al., 2004).

? Як об'єктивно оцінити втомлюваність пацієнта?

– Для цього є міжнародна шкала оцінки втомлюваності (Fatigue Assessment Scale, FAS). Цей опитувальник включає 10 запитань, 5 з яких відображають фізичну втомлюваність і 5 – розумову. Оцінка результатів є такою: 10-21 бал – відсутність втоми, 22-34 – патологічна втома, 35 і більше – виражена патологічна втома. Хоча симптом підвищеної втомлюваності на перший погляд здається несуттєвим, нехтувати ним не слід, оскільки втомлюваність виступає предиктором смерті у хворих на хронічну патологію печінки (Jones D.E. et al., 2006).

? Охарактеризуйте, будь ласка, можливості та небезпеки противірусного лікування.

– Нині в терапевтичному арсеналі представлений широкий спектр противірусних безінтерферонових пангенотипованих препаратів, які, втім, не завжди можна комбінувати з іншими лікарськими засобами. Так, смертельно небезпечним є одночасне застосування софосбувіру/велпатасвіру з аміодароном. Від прийому останньої таблетки аміодарону до початку противірусної терапії має минути не менш як 3 міс. Небезпечним є також поєднання противірусних засобів із дигоксином, карведилолом, амлодипіном, дилтіаземом, більшістю статинів. Що стосується пероральних антитромбоцитарних препаратів, то відносно безпечним є лише клопидогрель, тому перед початком противірусної терапії слід обов'язково коригувати інше лікування, передусім кардіологічного профілю.

Слід зауважити, що, крім противірусних засобів, у комплексному лікуванні гепатитів із синдромом холестази повинні застосовуватися гепатопротекторні препарати, зокрема адеметіонін (Гептрал®).

? Які функції виконує адеметіонін в організмі?

– Адеметіонін є фізіологічною складовою метаболізму клітин печінки – гепатоцитів. За хімічною структурою ця молекула являє собою похідне амінокислоти метіоніну й адеинозинтрифосфату. Місцем первинного синтезу адеметіоніну є печінка, котра виробляє близько 8 г цієї речовини на добу, а місцями головного споживання – печінка та мозок. При їх ушкодженні різними ендогенними й екзогенними факторами рівень цього метаболіту істотно знижується, що посилює ураження печінки та призводить до розвитку запального процесу, а надалі – до незворотних дистрофічних і структурних змін цього органа. Це потребує проведення замісної терапії для відновлення головного джерела метильних груп в організмі та учасника понад 100 біохімічних реакцій у печінці й мозку.

? Які точки прикладання дії адеметіоніну (препарату Гептрал®)?

– Як і ендогенний адеметіонін, Гептрал® виступає донором метильних груп, які в гепатоцитах необхідні для синтезу фосфатидилхоліну та ДНК, тобто для перебігу повноцінної репарації та регенерації клітин, а в головному мозку – для синтезу нейромедіаторів. Загалом можна сказати, що Гептрал® має два основні фокуси дії: по-перше, знижує рівень біохімічних маркерів внутрішньопечінкового холестази та цитолізу, а по-друге, зменшує вираженість патологічної втоми. Важливо, що ефекти спостерігаються вже на сьомий день терапії, і пацієнти відчують суттєве покращення стану.

? Чи можете Ви навести клінічний приклад застосування препарату Гептрал®?

– Пацієнт К., 39 років, скаржився на виражену втому, зниження працездатності, періодичну гіркоту в роті, потемніння сечі та знебарвлення калу, незначне свербіння шкіри. Рівень втоми за FAS становив 41 бал (виражена патологічна втомлюваність). Лабораторні показники були такими: аланінамінотрансфераза – 92 Од/л, аспартатамінотрансфераза – 75 Од/л, γ -глутамілтранспептидаза – 95 Од/л, лужна фосфатаза – 152 Од/л, загальний білок – 73 г/л, альбумін – 46 г/л, загальний білірубін – 52 мкмоль/л, прямий білірубін – 29 мкмоль/л, тимолова проба – 11 Од. При проведенні ПЛР було виявлено 2,3 млн копій вірусу гепатиту С на мл (генотип вірусу – 1a). Результати тесту Фібромакс виявили помірно виражений фіброз (F1-F2), виражену активність (A2), помірно виражений стеатоз (S1), підвищений рівень NASH-тесту (N1). Було встановлено такий клінічний діагноз: ХВГС, виражена активність (A2), помірно виражений фіброз (F1-F2), помірно виражений стеатоз печінки (S1), помірно виражений цитолітичний і холестатичний синдром зі збереженою білоксинтетичною функцією печінки.

ДОВІДКА «ЗУ»

S-аденозил-L-метіонін, або адеметіонін (Гептрал®), є добре вивченою амінокислотою з відмінними показниками ефективності та безпеки. Адеметіонін являє собою плейотропну молекулу, залучену до низки клітинних реакцій, передусім до трансметилування, транссульфування й амінопропілування (Lu S.C., 2000; Lieber C.S., Packer L., 2002). Адеметіонін виступає головним донором метильних груп (Loenen W.A., 2006), відновлює печінкові запаси глутатіону та зменшує ураження печінки різного генезу (Lieber C.S. et al., 1990; Cederbaum A.I. et al., 2010), регулює ріст, диференціацію й апоптоз гепатоцитів (Mato J.M., Lu S.C., 2007). У пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки знижується рівень адеметіоніну, що може посилювати пошкодження цього органа (Cai J. et al., 1996; Anstee Q.M., Day C.P., 2012). Зв'язок між внутрішньопечінковим умістом адеметіоніну та фіброзом печінки було неодноразово підтверджено в експериментальних моделях (Anstee Q.M., Goldin R.D., 2006; Wortham M. et al., 2008).

Показано, що адеметіонін може ефективно та безпечно використовуватися для зменшення жовтяниці, насамперед у разі хронічного гепатиту В (Horowitz S., 1999; Chavez M., 2000). У дослідженні B. Qin і співавт. (2000) за участю пацієнтів із вірусним гепатитом й асоційованим внутрішньопечінковим стазом жовчі лікування адеметіоніном супроводжувалося вираженим зниженням рівня печінкових ферментів і зростанням умісту альбуміну порівняно з калію/магнію аспартатом. Ефективність ліквідації свербіння в групі адеметіоніну становила 86,67%, ліквідації анорексії – 82,35%, що достовірно перевищувало показники контрольної групи. Призначення препарату Гептрал® також зменшує яскравість клінічної симптоматики та покращує лабораторні показники в пацієнтів з алкогольним стеатогепатитом (Shankar R. et al., 2014) і неалкогольною хворобою печінки (Virukalpattigopalratnem M.P. et al., 2013). Автори наведених досліджень відзначили відмінну переносимість препарату Гептрал® та відсутність побічних реакцій.

Отже, наявна доказова база свідчить, що адеметіонін відіграє важливу фізіологічну роль у ході клітинних реакцій. У разі хвороб печінки різної етіології продукція адеметіоніну погіршується, що є однією з причин виникнення симптоматики, зокрема втоми. Нестача адеметіоніну підсилює окисний стрес, погіршує функції мітохондрій гепатоцитів, активує гепатоцелюлярний апоптоз, спричиняє злоякісну трансформацію клітин печінки. Своєю чергою, є дані, що призначення адеметіоніну підвищує чутливість до інтерферонотерапії (Angstee Q.A., Day C.P., 2012).

Препарат адеметіоніну Гептрал® представлений у двох лікарських формах: ліофілізованого порошку для розчину для ін'єкцій і таблеток, – що дозволяє підбирати оптимальний режим гепатопротекції для кожного пацієнта. Лікування зазвичай розпочинають із парентерального введення (внутрішньом'язово чи внутрішньовенно 2 тиж) з подальшим переходом на таблетовану форму.

Виражена патологічна втомлюваність (FAS – 41 бал). Стартова терапія включала Гептрал® (500 мг внутрішньом'язово щодня протягом 14 днів), розчин 2,5% тіазотної кислоти (4 мл внутрішньом'язово щодня протягом 10 днів), урсодезоксихолеву кислоту (250 мг 3 р/добу 2 тиж), гідрогель метилкремніевої кислоти (1 столова ложка 2 р/добу 10 днів), вітамін Е (200 мг 3 р/добу 2 тиж). Після проведення ініціальної гепатопротекторної терапії було розпочато противірусне лікування: софосбувір 400 мг до їди 1 р/добу 3 міс, велпатасвір 100 мг до їди 1 р/добу 3 міс. Терапію препаратом Гептрал® і тіазотною кислотою було продовжено в пероральній формі (по 500 мг 2 р/добу 2 міс та 100 мг 3 р/добу 1 міс відповідно). Через 3 міс лікування спостерігалися відмінні результати, що було підтверджено покращенням лабораторних показників. Так, рівень аланінамінотрансферази знизився до 34 Од/л, аспартатамінотрансферази – до 26 Од/л, γ -глутамілтранспептидази – до 44 Од/л, лужної фосфатази – до 88 Од/л. Кількісна ПЛР вірусу не виявила.

Отже, клінічний приклад демонструє швидку та потужну гепатопротекторну дію препарату Гептрал®. Включення цього препарату в комплексні схеми лікування вірусних гепатитів із синдромом холестази дає змогу пришвидшити одужання та нормалізувати стан і функції печінки.

Підготувала Лариса Стрільчук





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.** Внутривенный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутривенный 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 В₁₂). **Особенности применения.** Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипераммонемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина В₁₂ 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 В₁₂ 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 нарушения целостности алюминиевой обертки), рекомендовано 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.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников, для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 05.07.2019; и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018.

* у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ВПХ; * ВПХ – внутривенный 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. 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. Adefmetionine 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.

