



О. М. Барна<sup>1, 2</sup>, Я. В. Корост<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> МЦ ТОВ «Превентклініка», Київ

# Оцінка ефективності, переносності та безпечності препарату адеметіоніну у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із синдромом внутрішньопечінкового холестазу. Відкрите порівняльне багатоцентрове рандомізоване проспективне дослідження NEPARD

**Мета** — довести, що препарат «Гепаметіон» (таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат», Україна) не поступається за ефективністю оригінальному препарату адеметіоніну (таблетки кишковорозчинні по 500 мг) при курсовому застосуванні у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом із синдромом внутрішньопечінкового холестазу.

**Матеріали та методи.** В дослідження було рандомізовано 110 пацієнтів, які відповідали критеріям залучення. Їх розподілили на дві групи. Пацієнтам основної групи (28 (51,9%) чоловіків і 26 (48,1%) жінок, середній вік —  $(46,37 \pm 9,86)$  року) призначали генеричний препарат адеметіоніну «Гепаметіон», таблетки кишковорозчинні по 500 мг; пацієнтам контрольної групи (29 (52,7%) чоловіків і 26 (48,1%) жінок, середній вік —  $(46,49 \pm 10,69)$  року) — оригінальний препарат адеметіоніну, таблетки кишковорозчинні по 500 мг. Початкова терапія в обох групах — протягом 14 ( $\pm 3$ ) діб у добовій дозі 1000 мг, підтримувальна терапія — з 15-го ( $\pm 3$ ) до 60-го ( $\pm 3$ ) дня: пацієнти основної групи отримували «Гепаметіон» по 1 таблетці (500 мг) між прийомами їжі тричі на добу (добова доза — 1500 мг), пацієнти контрольної групи отримували референтний препарат по 1 таблетці (500 мг) між прийомами їжі тричі на добу (добова доза — 1500 мг). Обидві групи були порівнянними за демографічними й антропометричними характеристиками, оцінками тяжкості стану, виразністю та наявністю скарг і симптомів, вітальними функціями, результатами інструментального та лабораторного дослідження, супутньою терапією і патологією ( $p > 0,05$ ). Діагноз «неалкогольний стеатогепатит із синдромом внутрішньопечінкового холестазу» установлювали відповідно до вітчизняних та міжнародних рекомендацій.

**Результати.** В результаті проведеного клінічного дослідження доведено, що ефективність препарату «Гепаметіон», таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна) при курсовому 2-місячному застосуванні в лікуванні пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із синдромом внутрішньопечінкового холестазу не поступається ефективності оригінального адеметіоніну. Відмінності між групами були статистично незначущими ( $p > 0,05$ ). Курсова 2-місячна терапія адеметіоніном неалкогольного стеатогепатиту із синдромом внутрішньопечінкового холестазу сприяла нормаліза-

© 2023 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 05/05/2023. Прийнято до друку • Accepted 01/06/2023

## Контактна інформація

Барна Ольга Миколаївна, д. мед. н., проф., зав. кафедри загальної практики (сімейної медицини).  
E-mail: ombarna121@yahoo.com. <http://orcid.org/0000-0003-2711-4430>

ції маркерів ступеня виразності синдрому внутрішньопечінкового холестазу (рівень прямого білірубину, активність ЛФ і ГГТ), а також зменшенню клінічних симптомів холестазу ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Адеметіонін може бути рекомендований як ефективний і безпечний лікарський засіб при курсовому 2-місячному лікуванні пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом із синдромом внутрішньопечінкового холестазу. Досліджуваний препарат порівняний з оригінальним препаратом адеметіоніну ( $p > 0,05$ ).

**Ключові слова:** адеметіонін, неалкогольний стеатогепатит із синдромом внутрішньопечінкового холестазу, біохімічні маркери внутрішньопечінкового холестазу.

Згідно з Клінічними рекомендаціями з діагностики, лікування та нагляду пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), розроблених Європейською асоціацією з вивчення хвороб печінки (EASL), Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) та Європейською асоціацією з вивчення ожиріння ((EASO) [13], НАЖХП характеризується надлишковим накопиченням жиру в печінці, асоціюється з інсулінорезистентністю і визначається за наявності стеатозу в більше ніж 5% гепатоцитів за результатами гістологічного дослідження або понад 5,6% протонної густини жирової фракції за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії. Поняттям «НАЖХП» позначають дві морфологічні форми захворювання з різним прогнозом: неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Тяжкість захворювання при НАСГ дуже варіабельна (фіброз, цироз та гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)). Поширеність НАЖХП і НАСГ зростає у світі паралельно зі збільшенням поширеності ожиріння та метаболічних коморбідних захворювань (інсулінорезистентність, дисліпідемія, центральне ожиріння та гіпертензія) [12, 19]. Поширеність НАЖХП у дорослих у загальній популяції становить 25–30% [32] і залежить від клінічних умов, расової/етнічної приналежності й регіону, але часто НАЖХП є недіагностованою [9, 28]. За даними одного з останніх метааналізів [25], загальна поширеність НАЖХП у світі – 32,4% (95% довірчий інтервал (ДІ) – 29,9–34,9). Поширеність зросла з 25,5% у 2005 р. до 37,8% у 2016 р. Загальна поширеність НАЖХП була значно вищою у чоловіків (39,7 та 25,6% відповідно).

Синдром внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ) не є типовим для НАЖХП, але за даними різних авторів частота розвитку холестазу (переважно НАСГ) при НАЖХП становить від 2,7 до 50,0% [3, 10]. Хоча ВПХ і НАЖХП є етіологічно різними, вони мають кілька спільних ключових патофізіологічних механізмів. Внутрішньопечінковий холестаза характеризується дисфункцією гепатоцитів, жовчних каналців, каналів Герінга, жовчної протоки ( $< 15$  мкм) або холангіоцитів міжчасткової жовчної протоки (15–100 мкм) без

явних виявів обструкції жовчних проток за даними візуалізаційного дослідження [14, 20]. Основними причинами виникнення ВПХ є вживання алкоголю, вірусна чи бактеріальна інфекція, порушення імунної системи, НАЖХП тощо.

Останніми роками з'явилося багато інформації щодо патогенезу НАЖХП і НАСГ завдяки значним досягненням у розумінні молекулярного механізму метаболізму жовчних кислот (ЖК) і ліпідів, її регуляції та того, що відбувається під час захворювання [6, 15, 30]. НАЖХП вважають печінковим виявом метаболічного синдрому [11], коли перевантаження ліпідами в результаті збільшення надходження жирних кислот через інсулінорезистентність призводить до метаболічного стресу гепатоцитів, що призводить до загибелі клітин і активації прозапальних сигнальних шляхів. Таким чином, НАЖХП та НАСГ можна розглядати як проблему надлишкового надходження жирних кислот з подальшою ліпотоксичністю [7, 22], тоді як холестаза можна вважати проблемою порушення відтоку, що призводить до накопичення потенційно цитотоксичних і прозапальних ЖК та інших холефілів [17]. В обох сценаріях невдала або неадекватна метаболічна адаптація до перевантаження субстратом (жирними кислотами) призводить до сублетального клітинного стресу або навіть загибелі клітин із вивільненням медіаторів і позаклітинних везикул, що спричиняє запалення та фіброз [16]. Цікаво, що токсичність ЖК у результаті порушення гепатобілярної екскреторної функції і функціонального (мікро)холестаза також може відігравати роль у патогенезі НАСГ [6]. З огляду на провідну роль ЖК у регулюванні метаболізму ліпідів у печінці порушення регуляції гомеостазу та передачі сигналів ЖК можуть додатково спричинити аномальний метаболізм ліпідів і ліпотоксичність при НАЖХП [6]. Відзначають тяжчий перебіг некротично-запального синдрому в разі поєднання НАЖХП та холестаза [18].

Окрім клінічних симптомів, спричинених основним захворюванням печінки, холестаза може зумовити клінічні симптоми, а також вторинні зміни внаслідок змін у жовчі. Пацієнти з ранньою стадією захворювання можуть не мати симптомів або мати неспецифічні симптоми, такі

як втома, анорексія, нудота і дискомфорт в епігастрії. Основними клінічними виявами холестази є жовтяниця, свербіж, втомлюваність, стеаторея, ксантома й остеодистрофія. Найпоширеніші біомаркери холестази — лужна фосфатаза (ЛФ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза (ГГТП), ЖК, білірубін і деякі молекулярні маркери. Підвищення рівня ЛФ і ГГТП є найчастішим виявом раннього холестази. Загальноприйнято вважати, що затримка жовчних солей при холестазі призводить до проліферації малих жовчних протоків зі збільшенням продукції ЛФ і ГГТП. Механізм, за допомогою якого ЛФ і ГГТП потрапляють у кров і підвищується їхній вміст під час холестази, не з'ясовано. Внутрішній тиск у жовчних каналцях і протоках призводить до аномально підвищеної екскреції жовчі, що збільшує продукцію ЛФ. Крім того, ЖК завдяки поверхневій активності вивільняє ЛФ з ліпідних мембран, що може підвищити вміст ЛФ у сироватці крові [27]. Серед ферментів печінки ГГТП має найвищу діагностичну чутливість щодо холестази, але його специфічність низька. Чутливість і специфічність ГГТП у діагностиці холестази не поступаються або навіть кращі, ніж у ЛФ. Якщо підвищений рівень як ЛФ, так і ГГТП та заперечено інші причини ураження печінки (алкоголізм, інфекції тощо), це свідчить про пошкодження гепатоцитів і холангіоцитів. Якщо вміст ГГТП підвищений, а ЛФ — ні, то це свідчить про пошкодження клітин жовчних каналців і холангіоцитів. Якщо рівень ЛФ підвищений, а ГГТП — ні, це часто означає, що пошкодження печінки немає.

У настановах EASL щодо лікування холестатичних захворювань печінки (2009) наведено діагностичні критерії холестази з використанням верхньої межі норми (ВМН); зокрема вміст ЛФ, що перевищує ВМН в 1,5 рази, і ГГТП, що перевищує ВМН утричі [14].

Основними принципами лікування НАЖХП із холестатичним синдромом є зменшення клінічних симптомів та наслідків ураження печінки, спричинених холестазом. Використовують немедикаментозні методи впливу та фармакологічне лікування. З немедикаментозних методів важливе значення має зменшення калорійності дієти та збільшення фізичної активності для зменшення маси тіла. Основними препаратами з великою доказовою базою, які можуть зменшити холестаз, є S-аденозил-L-метіонін (SAMe, адеметіонін), урсодезоксихолева кислота (УДХК), холестирамін, обетихолева кислота та фібрати [5, 31].

S-аденозил-L-метіонін — натуральна амінокислота, наявна практично в усіх тканинах

і рідких середовищах організму людини, синтезується в організмі, переважно у печінці, шляхом ферментативної реакції між L-метіоніном і аденозинтрифосфатом. Адеметіонін бере участь у трьох основних типах біохімічних реакцій: транссульфуванні, синтезі поліамінів і трансметилованні [4, 8, 23, 24, 29].

Адеметіонін є попередником фізіологічних сульфурованих сполук (цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А тощо), які утворюються в реакціях транссульфування. Глутатіон, найпотужніший антиоксидант у печінці, відіграє важливу роль у печінковій детоксикації. Порушення транссульфування спричиняє дефіцит глутатіону, що призводить до перекисного окиснення ліпідів. Це зумовлює загибель гепатоцитів і холангіоцитів шляхом некрозу й апоптозу і посилення холестази.

За участю адеметіоніну також відбувається синтез поліамідів, що має безпосереднє відношення до процесів проліферації гепатоцитів, регенерації тканин печінки та формування рибосом. Суть цієї реакції полягає в декарбоксілюванні адеметіоніну. Амінопропільна група переноситься з аналога адеметіоніну на путресцин, в результаті чого утворюються спермідин і метилтіоаденозин. Згодом спермідин трансформується в спермін з утворенням другої молекули метиладенозину. Поліаміни путресцин, спермідин і спермін відіграють важливу роль у структурі рибосом. Путресцин також стимулює проліферацію гепатоцитів. Крім того, адеметіонін зменшує продукцію фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), а також посилює синтез фізіологічного антагоніста ФНП- $\alpha$  — інтерлейкіну-10.

Перенесення метильних груп (трансметилювання) є необхідним метаболічним процесом для утворення подвійного фосфоліпідного шару в мембранах клітин та сприяє зменшенню в'язкості мембран. Виразне зниження активності фосфоліпідметилтрансферази зафіксовано як при експериментальному холестазі, так і при різноманітних хронічних хворобах печінки у людини (у середньому на 50 % при цирозах різної етіології). Це закономірно супроводжується підвищенням мікрів'язкості плазматичної мембрани гепатоцитів, що корелює зі збільшенням величини співвідношення холестерин/фосфоліпіди. Адеметіонін є донатором метильних груп у синтезі фосфатидилхоліну, який необхідний для експорту тригліцеридів із гепатоцитів. Процес трансметилювання за участі адеметіоніну як донатора метильних груп також є ключовим при утворенні нейромедіаторів центральної нервової системи, зокрема катехоламінів

(допамін, норадреналін, адреналін), серотоніну, мелатоніну та гістаміну.

Таким чином, основні встановлені антихолеста-тичні механізми адеметіоніну полягають у такому:

- нормалізації в'язкості мембран гепатоцитів шляхом відновлення порушеного метилювання фосфоліпідів та активності натрієвої помпи;
- пригніченні перекисного окиснення ліпідів і спричиненого ним пошкодження гепатоцитів та холангіоцитів за допомогою відновлення активності глутатіону;
- безпосередній модифікації транспорту ЖК.

Відомо, що синтез адеметіоніну знижується при хронічних захворюваннях печінки, а виснаження пулу адеметіоніну спричиняє підвищену проліферацію та ріст клітин, що може бути шкідливим при хронічних захворюваннях печінки [21, 23]. Для повноцінного функціонування печінки та сповільнення її структурних змін, зумовлених дефіцитом адеметіоніну, необхідне його екзогенне поповнення.

Систематичний огляд і метааналіз клінічних досліджень, що оцінювали ефективність і безпечність адеметіоніну для лікування хронічних захворювань печінки, продемонстрували, що лікування адеметіоніном було пов'язане зі значним поліпшенням деяких біохімічних параметрів печінки (загальний білірубін, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), ЛФ та/або ГГТП) та зменшенням симптомів холестазу (втоми і симптомів депресії) протягом 2 тиж, подальше поліпшення в деяких дослідженнях спостерігали через 4 та 8 тиж лікування [24].

Перший та єдиний вітчизняний препарат адеметіоніну в дозуванні 500 мг — це препарат «Гепаметіон», таблетки кишковорозчинні по 500 мг та ліофілізат для ін'єкцій 500 мг виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна). Таблетки кишковорозчинні по 500 мг — це лікарський засіб (ЛЗ), який може бути використаний для лікування та профілактики захворювання. «Гепаметіон» виробляється з італійської сировини, при цьому має доступну ціну. Рекомендований курс лікування: у вигляді ін'єкцій — по 1000 мг протягом 10–14 днів, а далі перорально в таблетованій формі по 500 мг двічі на добу протягом 2 міс.

Ефективність, безпечність та переносність препарату «Гепаметіон» (таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат», Україна) продемонстровано у відкритому порівняльному багатоцентровому рандомізованому проспективному дослідженні HEPARD.

Мета дослідження — довести, що препарат «Гепаметіон» (таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат»,

Україна) не поступається за ефективністю оригінальному препарату адеметіоніну (таблетки кишковорозчинні по 500 мг) при курсовому застосуванні у пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом із синдромом внутрішньопечінкового холестазу.

### Матеріали та методи

Представлено результати досліджень, проведених на базі науково-дослідних центрів: кафедра загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, МЦ ТОВ «Превентклініка», Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 2 філії «Центр охорони здоров'я» АТ «Українська залізниця», МЦ ТОВ «Медичний центр „Консиліум Медікал“», МЦ ТОВ «Медична клініка „Благомед“», Лікувально-діагностичний центр ТОВ «Healthy & Happy».

#### Критерії залучення хворих у дослідження:

- вік від 21 до 65 років включно; установлений діагноз НАСГ із синдромом ВПХ, документально верифікований результатами ультразвукового дослідження (УЗД) печінки (ультразвукові ознаки жирової дистрофії (стеатозу) печінки) і біохімічного аналізу крові: підвищення на  $\geq 30\%$  порівняно з ВМН, але не більше ніж у 4 рази від ВМН одного або більше із таких показників (верифікація синдрому ВПХ): рівень прямого (кон'югованого) білірубіну та/або активності ГГТП та/або активності ЛФ4;

- вихідний сумарний бал виразності клінічних симптомів холестазу за опитувальником HEPARD  $\geq 2$  балів;

- здатність до співпраці;

- згода пацієнта на участь у дослідженні.

#### Критерії виключення:

- індивідуальна непереносність або підвищена індивідуальна чутливість до адеметіоніну;

- цироз печінки або ГЦК;

- позитивний результат первинного скринінгу на вірусні гепатити А, В, С;

- синдром позапечінкового холестазу;

- ожиріння III ступеня (індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>);

- зловживання алкоголем, наркоманія;

- виявлення під час скринінгу підвищення активності АЛТ та/або АСТ та/або загального білірубіну в крові більше ніж у 4 рази щодо ВМН, рівень глюкози в крові натще  $\geq 14$  ммоль/л, гемоглобін  $< 90$  г/л;

- цукровий діабет 1 типу;

- алкогольна хвороба печінки;

- токсичне ураження печінки;

- асцит;

- варикозне розширення вен стравоходу;
- захворювання шлунково-кишкового тракту або хірургічне втручання на шлунково-кишковому тракті в анамнезі, яке може суттєво вплинути на абсорбцію, розподіл або виведення препарату;
- вітамінна недостатність (гіповітаміноз або авітаміноз);
- злякисні новоутворення;
- гостре порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда, перенесені протягом останніх 6 міс до залучення пацієнта в дослідження;
- гостра ниркова недостатність;
- хронічна ниркова недостатність III–V стадії;
- муковісцидоз;
- ідіопатичний гемохроматоз;
- синдром Жильбера;
- генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію;
- спадково зумовлені форми холестазу (синдроми Байлера, Дабіна – Джонсона, Алажілля, Ротора);
- автоімунні захворювання;
- наявність супутніх декомпенсованих хронічних захворювань або гострих захворювань;
- застосування адеметіоніну та/або препаратів УДХК понад 1 міс поспіль протягом останніх 6 міс до залучення пацієнта в дослідження;
- вагітність і період лактації;
- участь в іншому клінічному дослідженні протягом останніх 3 міс, що передують залученню пацієнта в дослідження.

До початку дослідження отримано добровільну письмову згоду від кожного пацієнта. Протягом дослідження проведено скринінг 203 пацієнтів, з них рандомізовано 110 осіб, які відповідали критеріям залучення (55 – в основну групу і 55 – у контрольну групу). Пацієнтам основної групи (28 (51,9%) чоловіків і 26 (48,1%) жінок, середній вік –  $(46,37 \pm 9,86)$  року) призначали генеричний препарат адеметіоніну «Гепаметіон» (досліджуваний препарат), пацієнтам контрольної групи (29 (52,7%) чоловіків і 26 (48,1%) жінок, середній вік –  $(46,49 \pm 10,69)$  року) – оригінальний препарат адеметіоніну (референтний препарат).

Схему візитів і методи обстеження пацієнтів наведено на рис. 1 та у табл. 1.

Діагноз «НАСГ із синдромом ВПХ» установлювали відповідно до міжнародних і вітчизняних протоколів та стандартів діагностики НАЖХП (Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду, наказ МОЗ № 826 від 06.11.2014 р.), адаптованих клінічних рекомендацій на підставі критеріїв Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the

Study of Liver Diseases, 2012) і рекомендацій Європейської асоціації з діагностики та лікування НАЖХП (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) [6, 11, 20].

Розрахунок ІМТ проводили за допомогою формули Кетле. Значення  $18,5\text{--}25,0 \text{ кг/м}^2$  розцінювали як нормальну масу тіла,  $25,1\text{--}30,0 \text{ кг/м}^2$  – як надлишкову масу тіла (передожиріння),  $> 30,0 \text{ кг/м}^2$  – як ожиріння з визначенням ступеня за критеріями ВООЗ.

Для оцінки виразності клінічних симптомів холестазу (свербіж шкіри, біль або відчуття тяжкості у правому підбер'ї, загальна слабкість, швидка втомлюваність, жовтушність шкіри та/або видимих слизових оболонок) використовували опитувальник HEPARD.

У всіх пацієнтів визначали клініко-лабораторні та біохімічні показники крові, зокрема загальний білірубін, прямий (кон'югований) білірубін, ЛФ, АЛТ, АСТ, ГГТП, глюкозу в крові. Оцінювали загальний аналіз сечі. Проводили первинний скринінг на вірусні гепатити А, В, С (гепатит А: антитіла IgM (HAV); гепатит В: HBsAg і антитіла сумарні до HBcAg (HBcAg); гепатит С: антитіла сумарні до HCV).

У жінок репродуктивного віку проводили тест на вагітність.

Після завершення клінічного обстеження пацієнта дослідник призначав пацієнтові немедикаментозне лікування НАСГ: давав рекомендації

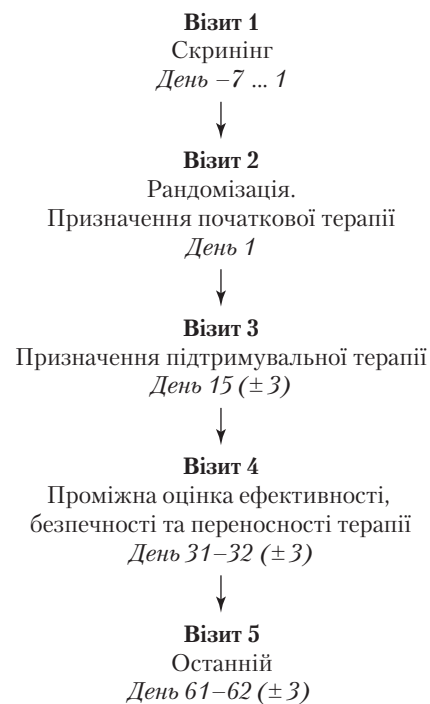


Рис. 1. **Графік візитів (n = 110)**

Таблиця 1. **Графік процедур під час візитів (n = 110)**

Процедура	Візит				
	1	2	3	4	5
Одержання інформованої згоди пацієнта	✓				
Збір скарг пацієнта	✓	✓	✓	✓	✓
Оцінка виразності клінічних симптомів холестазу за опитувальником HEPARD	✓			✓	✓
Збір анамнезу захворювання, анамнезу життя	✓				
Оцінка демографічних і антропометричних даних	✓				
Оцінка вітальних функцій (ЧСС, ЧД, АТ)	✓	✓	✓	✓	✓
Об'єктивне обстеження	✓	✓	✓	✓	✓
УЗД органів черевної порожнини й оцінка результатів	✓				
Клінічний аналіз крові	✓			✓	✓
Біохімічний аналіз крові	✓			✓	✓
Загальний аналіз сечі	✓			✓	✓
Первинний скринінг на вірусні гепатити А, В, С	✓				
Оцінка результатів лабораторного обстеження		✓			
Тест на вагітність (для жінок репродуктивного віку)	✓				
Оцінка критеріїв залучення	✓	✓			
Оцінка критеріїв вилучення		✓	✓	✓	
Рандомізація		✓			
Призначення немедикаментозного лікування (дієта)		✓			
Реєстрація/призначення/корекція супутньої терапії	✓	✓	✓	✓	✓
Призначення/видача досліджуваного/референтного лікарського засобу		✓	✓	✓	
Повернення пацієнтом залишків досліджуваного/референтного лікарського засобу			✓	✓	✓
Реєстрація й аналіз побічних явищ і реакцій		✓	✓	✓	✓

Примітка. АТ — артеріальний тиск; ЧСС — частота серцевих скорочень; ЧД — частота дихання.

з дотримання індивідуально підібраної дієти та модифікації способу життя (у разі надмірної маси тіла — щодо зменшення маси тіла), повної відмови від вживання алкоголю.

Дієта при НАСГ була збалансованою, передбачала споживання великої кількості свіжих овочів і (обмеженіше) фруктів, обмеження в раціоні жирів тваринного походження, простих вуглеводів, кави та напоїв, що містять кофеїн, продуктів харчування й напоїв, що містять фруктозу. У разі надлишкової маси тіла пацієнта дієта була також спрямована на нормалізацію маси тіла або цільове зниження надлишкової маси тіла на 7–10% протягом 6 міс дотримання дієти.

Після рандомізації призначали початкову терапію протягом 14 ( $\pm$  3) днів згідно

з рандомізаційним номером пацієнта: хворим основної групи призначали «Гепаметіон», таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), у добовій дозі 1000 мг, пацієнтам контрольної групи — референтний препарат, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, у добовій дозі 1000 мг. Підтримувальну терапію проводили з 15-го ( $\pm$  3) до 60-го ( $\pm$  3) дня: пацієнти основної групи отримували «Гепаметіон» по 1 таблетці (500 мг) між прийомами їжі тричі на добу (добова доза — 1500 мг), пацієнти контрольної групи — референтний препарат по 1 таблетці (500 мг) між прийомами їжі тричі на добу (добова доза — 1500 мг).

Результати лікування оцінювали під час 3–5-го візиту.

Для оцінки ефективності використовували такі показники.

Головна змінна ефективності комбінована, категоріальна (дві категорії), що включає зміни біохімічних показників ВПХ і враховує їхню клінічну значущість: зниження на  $\geq 30\%$  або нормалізація по закінченні курсу лікування (порівняно з результатами скринінгового обстеження) біохімічних показників ВПХ, які були підвищені під час скринінгу (рівень у крові прямого (кон'югованого) білірубину, ГГТП і ЛФ).

*Категорії головної змінної:*

- Препарат ефективний (якщо виконуються наведені вище умови).
- Препарат неефективний (якщо наведені вище умови не виконуються).

*Вторинні змінні ефективності:*

- Кількісна вторинна змінна: зменшення сумарного бала виразності клінічних симптомів

холестазу за опитувальником HEPARD під час візитів 4 і 5 порівняно з вихідним станом.

- Категоріальна вторинна змінна: зменшення сумарного бала виразності клінічних симптомів холестазу на  $\geq 1$  бал за опитувальником HEPARD за період лікування.

Для оцінки безпечності визначали частоту й характер побічних явищ/побічних реакцій при застосуванні досліджуваного препарату та динаміку результатів об'єктивного обстеження й лабораторних аналізів крові та сечі.

Переносність визначали за часткою пацієнтів, які припинили достроково прийом препарату «Гепаметіон» через розвиток серйозних побічних явищ/серйозних побічних реакцій, індивідуальну непереносність, підвищену індивідуальну чутливість, рішення пацієнта припинити участь у дослідженні внаслідок розвитку несерйозних побічних явищ/несерйозних побічних реакцій.

Таблиця 2. **Результати аналізу вихідної однорідності основної та контрольної груп за деякими показниками ( $M \pm \sigma$ )**

Показник	Основна група (n = 54)	Контрольна група (n = 55)
Вік, роки	46,37 $\pm$ 9,86	46,49 $\pm$ 10,69
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,10 $\pm$ 3,67	28,30 $\pm$ 3,67
Виразність клінічних симптомів холестазу (за опитувальником HEPARD), бал	4,02 $\pm$ 1,39	4,58 $\pm$ 1,41
Систолічний АТ, мм рт. ст.	125,78 $\pm$ 8,42	126,29 $\pm$ 8,50
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	76,74 $\pm$ 8,48	75,05 $\pm$ 8,03
ЧСС, за 1 хв	73,22 $\pm$ 6,08	72,36 $\pm$ 7,80
ЧД, за 1 хв	16,65 $\pm$ 1,31	16,56 $\pm$ 1,23
Гемоглобін, г/л	145,06 $\pm$ 15,12	143,15 $\pm$ 15,23
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	6,51 $\pm$ 2,01	6,65 $\pm$ 1,44
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л	257,85 $\pm$ 52,84	256,24 $\pm$ 68,81
ШОЕ, мм/год	8,65 $\pm$ 7,64	9,93 $\pm$ 11,08
Глюкоза, ммоль/л	4,94 $\pm$ 0,61	4,79 $\pm$ 0,69
Білірубін загальний, мкмоль/л	11,29 $\pm$ 6,62	11,39 $\pm$ 6,40
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,04 $\pm$ 1,50	4,28 $\pm$ 2,16
АЛТ, ОД/л	39,41 $\pm$ 22,84	39,96 $\pm$ 20,37
АСТ, ОД/л	29,35 $\pm$ 13,70	30,76 $\pm$ 11,51
ЛФ, ОД/л	94,87 $\pm$ 44,50	109,87 $\pm$ 53,12
$\gamma$ -Глутамілтранспептидаза, ОД/л	103,93 $\pm$ 43,34	106,27 $\pm$ 47,58

Примітка. М — середнє арифметичне значення;  $\sigma$  — стандартне відхилення. Різниця за усіма показниками між групами статистично незначуща ( $p > 0,05$ ).

Рівень значущості для критерію Шапіро – Уїлка – 0,01, для інших критеріїв – 0,05. Висновок про ефективність досліджуваного ЛЗ, що не поступається референтному ЛЗ, зроблено з використанням підходу, що ґрунтується на ДІ. З цією метою для різниці часток позитивних результатів (категорія «препарат ефективний») за головною змінною («досліджуваний препарат – референтний препарат») побудовано 95 % ДІ та виконано порівняння нижньої межі цього інтервалу з нижньою межею зони ефективності, що не поступається  $\delta - 20\%$ .

### Результати та обговорення

До початку терапії обидві групи були порівнянними за демографічними й антропометричними характеристиками, оцінками тяжкості стану, виразністю та наявністю скарг і симптомів, вітальними функціями, результатами інструментального та лабораторного дослідження (клінічний і біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі), супутньою терапією й патологією ( $p > 0,05$ ) (табл. 2).

До початку дослідження групи були однорідними за наявністю таких симптомів, як свербіж шкіри, біль у правому підребер'ї, відчуття тяжкості або розпирання в правому підребер'ї, гіркоти в роті, біль в епігастрії, відчуття переповнення і/або розпирання в епігастрії, нудота, блювання, запори, діарея, світлий кал, темна сеча, загальна слабкість, швидка втомлюваність, порушення сну, дратівливість і печія.

За результатами УЗД органів черевної порожнини у 100 % пацієнтів основної та контрольної груп виявлено УЗ-ознаки жирової дистрофії (стеатозу) печінки, що підтверджувало діагноз НАСГ. У 3,7 % пацієнтів основної групи і 7,3 % – контрольної групи в анамнезі була

холецистектомія, УЗ-ознаки іншої патології жовчного міхура (застій жовчного міхура, перегин жовчного міхура та УЗ-ознаки хронічного некалькульозного холециститу) – у 51,9 та 50,9 % пацієнтів відповідно, УЗ-ознаки хронічного панкреатиту – у 63,0 і 74,5 %. Відмінності між групами за наявністю УЗ-ознак були статистично незначущими ( $p > 0,05$ ), а групи були однорідними.

За такими лабораторними показниками загального аналізу сечі, як колір, питома вага, рН, білок, глюкоза, еритроцити і лейкоцити, відмінності між групами були статистично незначущими.

Таким чином, можна вважати, що групи були однорідними на початку дослідження, що унеможливило зміщення оцінок ефективності в групах, зумовлене їхньою вихідною неоднорідністю.

Рівень прямого білірубину й активність ЛФ і ГГТП (показники ВПХ) статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зменшувались під час візитів 4 та 5 із «синхронним» зменшенням в основній і контрольній групах, що свідчить про ефективність терапії в обох групах. Відмінності між групами були статистично незначущі за динамікою рівня прямого білірубину ( $p = 0,386$  і  $p = 0,963$  для візитів 4 та 5 відповідно), динамікою активності ЛФ ( $p = 0,639$  і  $p = 0,688$ ) і ГГТП ( $p = 0,636$  і  $p = 0,443$ ) (рис. 2–4).

«Синхронне» зменшення виразності більшості клінічних симптомів холестазу (за опитувальником NERARD) уже під час візиту 4 і ще більше – під час візиту 5 зі статистично значущим ( $p < 0,001$ ) в обох групах свідчило про ефективність курсової терапії. Основна та контрольна групи статистично значущо не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) за динамікою вираженості клінічних симптомів холестазу (за опитувальником NERARD) під час візитів 4 та 5 (рис. 5).

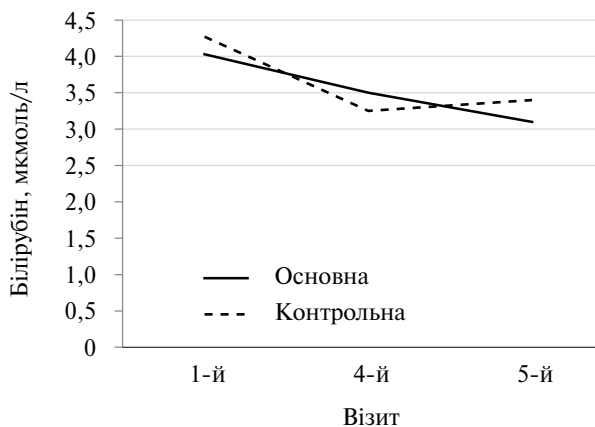


Рис. 2. Динаміка рівня прямого білірубину в групах

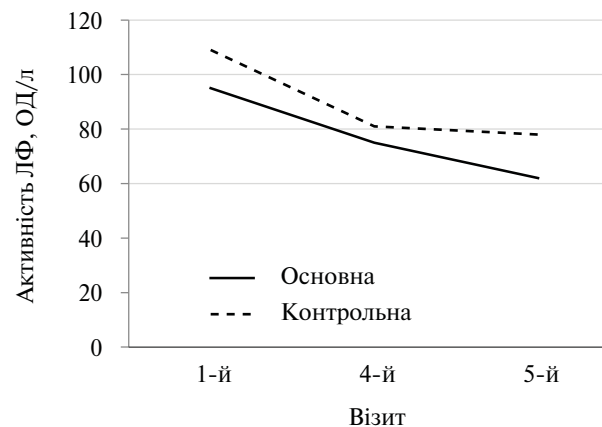


Рис. 3. Динаміка активності лужної фосфатази в групах



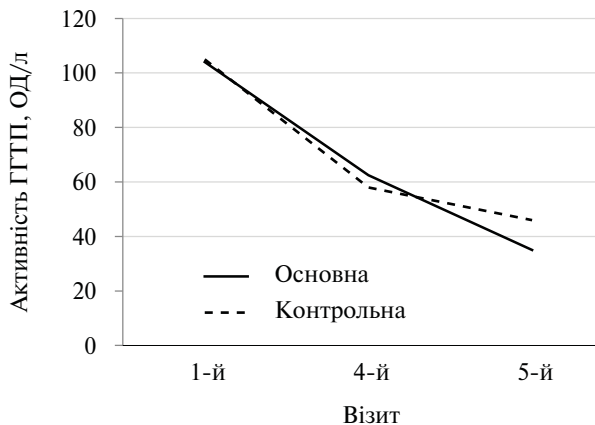


Рис. 4. Динаміка активності  $\gamma$ -глутамілтранспептидази в групах

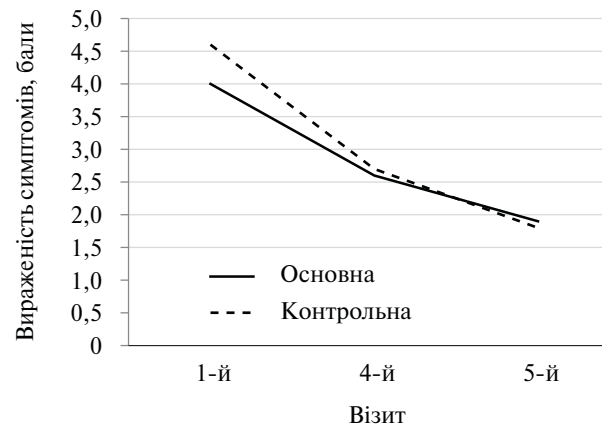


Рис. 5. Динаміка суми балів за опитувальником NERARD у групах

За результатами аналізу ефективності за головною змінною ефективності «зниження на  $\geq 30\%$  або нормалізація по закінченні курсу лікування (порівняно з результатами скринінгового обстеження) біохімічних показників ВПХ, які були підвищені під час скринінгу (рівень у крові прямого (кон'югованого) білірубіну, активність ГГТП і ЛФ» доведена ефективність досліджуваного ЛЗ «Гепаметіон» у 70,37% пацієнтів, референтного препарату – у 69,09% пацієнтів. Відмінності між групами були статистично незначущими ( $p = 1,000$ ). Різниця часток у групах для категорії «ефективність достатня» становила 1,28% (95% ДІ 15,66–18,08%). Оскільки нижня межа 95% ДІ (–15,66%) є більшою, ніж нижня межа зони ефективності, що не поступається (–20,00%), доведено ефективність препарату «Гепаметіон», таблетки кишковорозчинні по 500 мг, порівнянню з такою оригінального препарату адеметіоніну при 2-місячному курсовому застосуванні у максимальній добовій дозі 1500 мг у лікуванні пацієнтів з НАСГ із синдромом ВПХ за головною змінною ефективності.

Результати аналізу безпечності досліджуваного/референтного ЛЗ за показниками «динаміка результатів об'єктивного обстеження, клінічного й біохімічного аналізу крові та загального аналізу сечі (з урахуванням виявлених клінічно значущих відхилень)» у максимальній добовій дозі 1500 мг виявили відсутність клінічно значущих змін вітальних функцій пацієнтів, показників клінічного та біохімічного аналізів крові, загального аналізу сечі в обох досліджуваних групах.

*Роботу виконано за підтримки АТ «Київмедпрепарат».*

*Збір, опрацювання матеріалу, написання статті проведено авторами спільно.*

За результатами аналізу переносності досліджуваного ЛЗ за всіма проаналізованими показниками зафіксовано добру переносність препарату «Гепаметіон» і референтного препарату у максимальній добовій дозі 1500 мг.

### Висновки

В результаті проведеного клінічного дослідження доведено, що ефективність ЛЗ «Гепаметіон», таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), при курсовому 2-місячному застосуванні в лікуванні пацієнтів з НАСГ і з синдромом ВПХ не поступається такій оригінального адеметіоніну.

Установлено, що курсова терапія НАСГ із синдромом ВПХ препаратом «Гепаметіон», таблетки кишковорозчинні по 500 мг, сприяє нормалізації показників біохімічного аналізу крові – маркерів ступеня виразності синдрому ВПХ (рівень прямого білірубіну, активність ЛФ і ГГТП), а також зменшенню клінічних симптомів холестазу.

У дослідженні ЛЗ «Гепаметіон», таблетки кишковорозчинні по 500 мг, продемонстрував безпечність та добру переносність при курсовому 2-місячному застосуванні у добовій дозі 1500 мг у лікуванні пацієнтів з НАСГ із синдромом ВПХ.

Препарат «Гепаметіон», таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (Україна), у добовій дозі 1500 мг рекомендований як ефективний і безпечний лікарський засіб при курсовому 2-місячному лікуванні пацієнтів з НАСГ із синдромом ВПХ.

## Список літератури

- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06 листопада 2014 року N 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги „Неалкогольний стеатогепатит“» (<http://search.ligazakon.ua>).
- Фадєєнко ГД, Скрипник ІМ, Осьодло ГВ, Гріднев ОЄ, Нікіфорова ЯВ. Ефективність та безпечність препарату адметіоніну в корекції функції печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом. Результати відкритого багаточентрового порівняльного постмаркетингового дослідження. Сучасна гастроентерологія. 2019;(1):13-20. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-1-13>.
- Шиповская АА, Дуданова ОП. Внутрпеченочный холестерин при неалкогольной жировой болезни печени. Терапевтический Архив. 2018;(2):69-74. doi: 10.26442/terarkh201890269-74.
- Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012 Nov;57(5):1097-109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041. Epub 2012 May 30. PMID: 22659519.
- Appanna G, Kallis Y. An update on the management of cholestatic liver diseases. *Clin Med (Lond).* 2020;20(5):513-6. doi: 10.7861/clinmed.2020-0697.
- Arab JP, Arrese M, Trauner M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:321-50. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617.
- Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA, et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology.* 2017;65:350-62. doi: 10.1002/hep.28709.
- Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside--molecular basis of a pleiotropic molecule. *Am J Clin Nutr.* 2002 Nov;76(5):1151S-7S. doi: 10.1093/ajcn/76/5.1151S. PMID: 12418493.
- Canbay A, Kachru N, Haas JS, Sowa JP, Meise D, Ozbay AB. Patterns and predictors of mortality and disease progression among patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Oct;52(7):1185-1194. doi: 10.1111/apt.16016. Epub 2020 Aug 17. PMID: 33016540.
- Cao X, Gao Y, Zhang W, Xu P, Fu Q, Chen C, Li C, Yang C, Ma G, Qu Y, Xu M, Lu L. [Cholestasis morbidity rate in first-hospitalized patients with chronic liver disease in Shanghai]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2015 Aug;23(8):569-73. Chinese. doi: 10.3760/cma.jissn.1007-3418.2015.08.003. PMID: 26447618.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73:202-9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):123-133. doi: 10.1002/hep.29466. Epub 2017 Dec 1. PMID: 28802062; PMCID: PMC5767767.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062661.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009 Aug;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19501929.
- Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24:908-22. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
- Hirsova P, Ibrahim SH, Gores GJ, Malhi H. Lipotoxic lethal and sublethal stress signaling in hepatocytes: relevance to NASH pathogenesis. *J Lipid Res.* 2016 Oct;57(10):1758-1770. doi: 10.1194/jlr.R066357. Epub 2016 Apr 5. Erratum in: *J Lipid Res.* 2017 Jan;58(1):299. [corrected to Ibrahim SH]. PMID: 27049024; PMCID: PMC5036373.
- Jansen PLM, Ghallab A, Vartak N, et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology.* 2017;65:722-38. doi: 10.1002/hep.28965.
- Jungst C, Berg T, Cheng J, et al. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *Eur J Clin Investigat.* 2013;43(10):1069-83. doi: 10.1111/eci.12128.
- Le P, Chaitoff A, Rothberg MB, McCullough A, Gupta NM, Alkhouri N. Population-Based Trends in Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in US Adults With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;17(11):2377-2378. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.023. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30458246.
- Lu L; Chinese Society of Hepatology and Chinese Medical Association. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). *J Clin Transl Hepatol.* 2022 Aug 28;10(4):757-69. doi: 10.14218/JCTH.2022.00147. Epub 2022 Apr 29. PMID: 36062287; PMCID: PMC9396310.
- Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev.* 2012 Oct;92(4):1515-42. doi: 10.1152/physrev.00047.2011. PMID: 23073625; PMCID: PMC3698976.
- Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology.* 2010;52:774-88. doi: 10.1002/hep.23719.
- Noureddin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015 Jun;240(6):809-20. doi: 10.1177/1535370215579161. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25873078; PMCID: PMC4818965.
- Noureddin M, Sander-Struckmeier S, Mato JM. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol.* 2020 Feb 27;12(2):46-63. doi: 10.4254/wjh.v12.i2.46. PMID: 32184941; PMCID: PMC7061266.
- Riazi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep;7(9):851-61. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35798021.
- Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, Kleiner D, Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797-835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
- Siddique A, Kowdley KV. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase. *Clin Liver Dis.* 2012;16(2):199-229. doi: 10.1016/j.cld.2012.03.012.
- Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Apr;10(4):284-296. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00003-1. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35183303.
- Testino G, Leone S, Fagoonee S, Pellicano R. The role of adenosyl-methionine in alcoholic liver disease and intrahepatic cholestasis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2018 Sep;64(3):187-189. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02484-4. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29521488.
- Trauner M, Fuchs CD. Novel therapeutic targets for cholestatic and fatty liver disease. *Gut.* 2022 Jan;71(1):194-209. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324305. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34615727; PMCID: PMC8666813.
- Wagner M, Fickert P. Drug therapies for chronic cholestatic liver diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020;60:503-27. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021059.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.

O. M. Barna<sup>1, 2</sup>, Y. V. Korost<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> MC «Preventclinic», LLC, Kyiv

## Evaluation of efficacy, tolerability and safety of ademetonine in patients with non-alcoholic steatohepatitis with intrahepatic cholestasis syndrome. An open-label, comparative, multicenter, randomized, prospective trial HEPARD

**Objective** — to prove that the *Hepameton*, enteric-dissolving tablets of 500 mg, produced by JSC *Kyivmedpreparat* (Ukraine), is not inferior in effectiveness to the original drug ademetonine, enteric-dissolving tablets of 500 mg, in patients with non-alcoholic steatohepatitis with intrahepatic cholestasis syndrome.

**Materials and methods.** 110 patients who met the inclusion/exclusion criteria were randomized into the study. They were divided into 2 groups. The patients of the main group, consisting of (28 (51.9%) men and 26 (48.1%) women with the mean age  $46.37 \pm 9.86$  years) were administered the generic preparation of ademetonine *Hepameton* (*Kyivmedpreparat*) tablets of 500 mg, the patients of the control group — the original drug of ademetonine 500 mg. Initial therapy lasted in both groups for 14 days ( $\pm 3$  days) in a daily dose of 1000 mg. Maintenance therapy was carried out from the 15th day ( $\pm 3$  days) to the 60th day ( $\pm 3$  days): patients in the main group received *Hepameton* 1 tablet (500 mg) orally between meals 3 times a day (daily dose — 1500 mg); and patients of the control group received the reference drug 1 tablet (500 mg) orally between meals 3 times a day (daily dose — 1500 mg). Patients of both groups were comparable in terms of demographic and anthropometric characteristics, assessments of the severity of the condition, severity and presence of complaints and symptoms, vital functions, results of instrumental and laboratory examinations, concomitant therapy, and pathology ( $p > 0.05$ ). A confirmed diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis with intrahepatic cholestasis syndrome was established according to the national and international recommendations.

**Results.** It has been evidenced, that the effectiveness of *Hepameton*, enteric-dissolving tablets 500 mg, with the course of 2-month use in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis with intrahepatic cholestasis syndrome is not inferior to that of the original ademetonine. Difference between the groups was not significant ( $p > 0.05$ ). The course of 2-month ademetonine therapy of patients with non-alcoholic steatohepatitis with intrahepatic cholestasis syndrome promoted normalization of markers of severity of intrahepatic cholestasis syndrome (level of direct bilirubin and activity of AP and GGT), as well as to the reduction of clinical symptoms of cholestasis ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Ademetonine can be recommended as an effective and safe medication for the 2-month treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis with intrahepatic cholestasis syndrome. The investigated generic ademetonine drug is comparable to the original ademetonine ( $p > 0.05$ ).

**Keywords:** ademetonine, nonalcoholic steatohepatitis with intrahepatic cholestasis syndrome, biochemical markers of intrahepatic cholestasis. □

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

■ Барна ОМ, Корост ЯВ. Оцінка ефективності, переносності та безпеки препарату адеметоніну у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом із синдромом внутрішньопечінкового холестази. Відкрите порівняльне багаточентрове рандомізоване проспективне дослідження HEPARD. Сучасна гастроентерологія. 2023;4:41-51. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-41>.

■ Barna OM, Korost YaV. Evaluation of efficacy, tolerability and safety of ademetonine in patients with non-alcoholic steatohepatitis with intrahepatic cholestasis syndrome. An open-label, comparative, multicenter, randomized, prospective trial HEPARD. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2023;4:41-51. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-41>. Ukrainian.