



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при
лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкий результат, який можна побачити і відчути!

Гептрал® доведено швидко
та надовго** знижує рівень
печінкових проб та усуває втому
при захворюваннях печінки
з внутрішньопечінковим холестазом¹⁻⁴



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дієсно до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 дієсно до 21.06.2021. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ А16А А02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаза у вагітних. **Проти-показання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або сприяють гомоцистинурії та/або гіпергомоцистеїемії (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В₁₂). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосував адеметионін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециритичною або циротичною стадією гіперамоніемії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну В12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном В12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час ліку-

вання з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Ниркова недостатність.** Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. **Печінкова недостатність.** Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. **Пацієнти літнього віку.** Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.** Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. **Підтримуюча терапія.** Застосовувати перорально (внутрішньо) 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або

розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астенія, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 15.10.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Інформація призначена для медичних і фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, для публікації в спеціалізованій медичній пресі.

** швидко — протягом 7 днів, надовго — ефект зберігається протягом 3 місяців.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Подымова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Человек и Лекарство. — 2010. — С. 70.

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

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



Л.Л. Пінський

Головними групами пацієнтів, які потребують реабілітаційних заходів після COVID-19, є постреанімаційні хворі будь-якого віку, особи похилого віку з численною коморбідною патологією, пацієнти з тяжким преморбідним фоном (незалежно від віку), хворі на медикаментозний гепатит, який виник при лікуванні коронавірусної хвороби, а також пацієнти, котрі потребують імунореабілітації. Слід зазначити, що після перенесеного COVID-19 у пацієнтів можуть спостерігатися численні симптоми, пов'язані з попередніми та поточними респіраторними дисфункціональними розладами, а також з кардіопатіями, ураженнями центральної та периферичної нервової системи, міопатіями і невротіями, тривалою іммобілізацією, когнітивними розладами, психічними проблемами, патологією шлунково-кишкового тракту, включаючи печінкові розлади тощо (Iannascone S. et al., 2020). Наразі існують 2 основні моделі реабілітації хворих, які перенесли COVID-19. Перша з них передбачає створення спеціалізованих постковідних центрів зі штатом пульмонологів, кардіологів, неврологів, гастроентерологів, імунологів, психіатрів, фізіотерапевтів тощо, друга – тематичне вдосконалення для фахівців уже існуючих реабілітаційних і медичних спеціалізованих центрів. Вочевидь, друга модель є менш вартісною та ефективнішою, тому що кожен фахівець може зосередити зусилля на реабілітаційних заходах, спрямованих на відновлення найбільш ураженої системи органів конкретного пацієнта, котрий переніс COVID-19.

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

Ураження печінки, пов'язане з COVID-19, закономірно може мати більш тяжкі наслідки в пацієнтів з уже наявними захворюваннями печінки, як-от неалкогольна жирова хвороба печінки та супутня метаболічна патологія. При аналізі історій хвороби 5771 дорослого пацієнта із пневмонією на тлі COVID-19 було встановлено підвищення рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ) на початку захворювання; цей показник був достовірним прогностичним маркером високої смертності. Активність аланінамінотрансферази (АЛТ) була помірно збільшена за тяжкого перебігу. Рівні лужної фосфатази (ЛФ) помірно збільшувалися під час госпіталізації (Guan W.J. et al., 2020). Отримано дані про те, що за тяжкого пе-

ребігу COVID-19 порушення функції печінки спостерігалось в переважній більшості (93,4%) пацієнтів (Cai Q. et al., 2020).

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

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

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

- молодий вік – можлива поява симптомів ідіосинкразійного медикаментозного гепатиту аутоімунної етіології (сенсibilізація до гептенів);

- НАСГ – захворювання, яке вважається провідним предиктором розвитку медикаментозного гепатиту.

Для пацієнтів з НАСГ характерний тяжкий і агресивний перебіг COVID-19, оскільки вони дуже часто мають коморбідні захворювання, як-от цукровий діабет, гіпертензія та ожиріння, які додатково підвищують цей ризик. Наявність НАСГ як головного предиктора розвитку медикаментозного токсичного гепатиту є сприятливим фактором у підвищенні інтенсивності цитолізу та холестазу під час лікування COVID-19 (Boettler T. et al., 2020).

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

Ключове значення в попередженні виникнення медикаментозного гепатиту має оцінка стану печінки ще до призначення протівірусних препаратів; також варто намагатися підбирати лікарські засоби з мінімальною гепатотоксичністю та звертати увагу на своєчасну компенсацію зниженої концентрації адеметіоніну в гепатоцитах. Вирішення останнього завдання вже протягом багатьох років здійснюється шляхом застосування природного адеметіоніну в складі препарату ГепаТрал®. Установлено, що рівень адеметіоніну в печінці корелює зі ступенем тяжкості гістологічних змін тканин печінки (Anstee Q.M. et al., 2012). Під час застосування багатьох фармацевтичних препаратів використання адеметіоніну (ГепаТрал®) достовірно знижує біохімічні маркери цитолізу (АЛТ, АСТ) і холестазу (ГГТТ та ЛФ), запобігаючи в такий спосіб можливою прогресуванню фібротичних змін у тканині печінки (Vincenzi B. et al., 2018). Варто чітко розуміти, що за своїм статусом ГепаТрал® являє собою лікарський засіб, зареєстрований саме для лікування захворювань печінки, які перебігають із синдромом внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ), на відміну від низки дієтичних добавок, рекомендації до споживання яких априорі не передбачають лікувальної мети.

Відомо, що приблизно у 80% пацієнтів із ХЗП, що перебігають з холестатичним

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

ГепаТрал® характеризується високим рівнем терапевтичної активності за рахунок швидкого включення в біохімічні реакції та метаболічні процеси в організмі. Ін'єкційна форма препарату ГепаТрал® має майже 100% біодоступність, а при внутрішньом'язовому введенні в кров всмоктується 96% адеметіоніну. При пероральному прийомі препарату ГепаТрал® (таблетки) всмоктування діючої речовини відбувається в тонкій кишці; адеметіонін метаболізується та починає працювати вже при першому проходженні через печінку. Доцільно проводити ступінчасту терапію препаратом ГепаТрал®, яка передбачає спочатку його парентеральне введення в дозі 500-1000 мг/добу (протягом 2 тиж), згодом – перехід на прийом у формі таблеток по 500 мг (2-3 таблетки/добу) протягом ще 2 міс. Під час подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження (Frezza M. et al., 1990) було доведено, що при ВПХ на тлі ХЗП клінічний ефект перорального застосування адеметіоніну стає очевидним уже на 7-й день терапії: знижуються рівні АСТ та АЛТ у сироватці крові, а також зменшуються свербіж і втомлюваність.

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

Підготувала Вікторія Новікова