

МОЖЛИВОСТІ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ: ПОГЛЯД КРІЗЬ ПРИЗМУ ФАРНЕЗОЇДНОГО X-РЕЦЕПТОРА

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина



Стеатотична хвороба печінки (СХП), зокрема метаболічно-асоційована (МАСХП), набула масштабів епідемії в усьому світі [23]. За статистичними прогнозами, поширеність МАСХП у дорослій популяції продовжуватиме прогресивно зростати й у 2040 р. перевищить 55% [23]. Епідеміологічний тягар МАСХП, асоційований з гіперглікемією натще, становить 213,48 року життя, скорегованих на непрацездатність (DALYs), і 10,02 тис. смертей щорічно; порівняно з 1990 р. ці показники зросли у 2,96 та 3,32 раза відповідно [22].

Переконливі докази, отримані в метааналізі 33 досліджень (n=501 022), вказують на те, що МАСХП незалежно від наявності ожиріння й інших метаболічних факторів ризику асоційована, відповідно, з 2,2- та 3,4-разовим зростанням ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (дані 26 досліджень, 95% довірчий інтервал 1,93-2,48) і прогресивного фіброзу печінки (дані 5 досліджень, 95% довірчий інтервал 2,29-5,11) [12]. Цей ризик збільшується зі зростанням ступеня тяжкості МАСХП, тому пацієнти з тяжкими стадіями фіброзу печінки мають більший ризик розвитку ЦД 2-го типу [12].

Останніми роками виникнення СХП, МАСХП пов'язують з порушенням регуляторного впливу жовчних кислот (ЖК) й інгібуванням активності одного з їхніх рецепторів – фарнезоїдного X-рецептора (FXR) [7, 19]. У цьому огляді наведено сучасні дані, які доводять можливість немедикаментозної корекції МАСХП і вірогідні доступні способи агоністичного впливу на активацію FXR.

ПАТОГЕНЕЗ МАСХП: РОЛЬ FXR

ЖК відіграють важливу роль у гомеостазі холестерину, обміну ліпідів, абсорбції жирів і жиророзчинних вітамінів. Доведено, що порушення гомеостазу ЖК є важливим прогностичним фактором МАСХП, а прогресування МАСХП до гепатоцелюлярної карциноми прискорюється внаслідок декон'югації кишкових ЖК та впливу на гепатоцити токсичніших ЖК [8].

Будучи основними метаболітами холестерину, ЖК синтезуються в печінці й надзвичайно важливі для багатьох фізіологічних процесів: перетравлення, всмоктування та транспортування жиророзчинних поживних речовин. Первинні ЖК переважно виробляються в гепатоцитах з холестерину за участю субодиниць цитохрому P450 (CYP) [1, 21]. На тлі МАСХП гомеостаз ЖК зазнає значних змін: порушуються процеси регуляції їх синтезу, поглинання й екскреції, котрі контролюють декілька спеціальних ядерних і поверхневих рецепторів і транспортерів, які за допомогою сигнальних каскадів реалізують різноманітні клінічні ефекти ЖК. Перелік найважливіших ядерних рецепторів ЖК очолює FXR, генетична структура якого кодується двома частинами: FXR α та FXR β , причому останній є нефункціональним аналогом структурного гена, тому він нездатний кодувати білок і його роль поки остаточно не з'ясована [4, 21]. Ген FXR α , своєю чергою, має чотири ізоформи: FXR α 1 і FXR α 2 експресуються в клубовій кишці та надниркових залозах, а FXR α 3 і FXR α 4 – у клубовій кишці та нирках [4, 21]; найбільший рівень експресії FXR зафіксовано в гепатоцитах і тонкій кишці, але також підтверджено його експресію в інших позапечінкових органах – серці, білій жировій тканині, легенях, судинах, головному мозку, молочних залозах [1, 25]. Нині добре вивчена функція FXR у межах осі кишківник – печінка, зокрема його роль у синтезі та транспорті ЖК, а також окисленні жирів та їх синтезі *de novo*, в яких велике значення відводиться таким білкам,

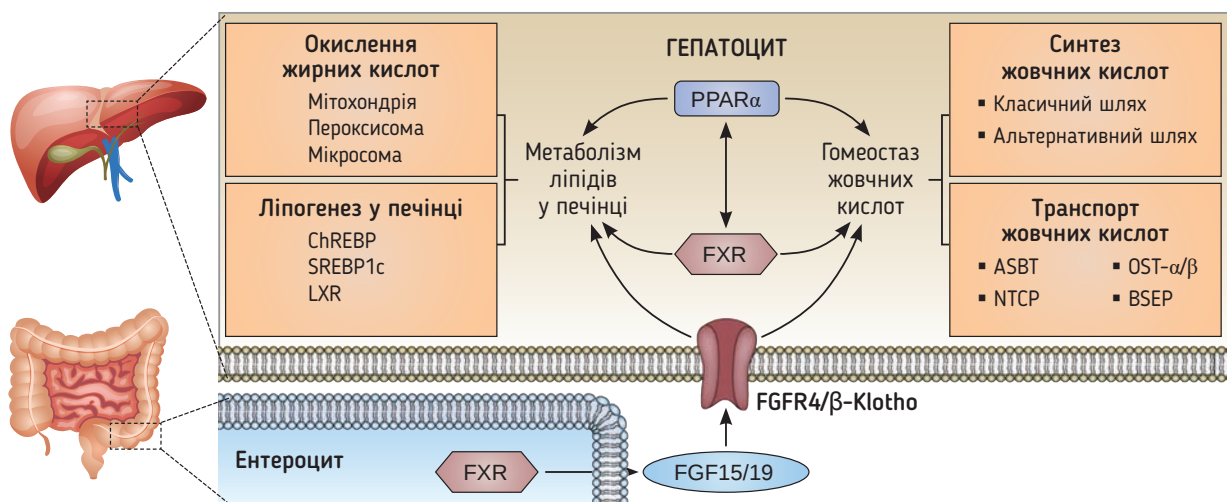


Рис. 1. Вплив FXR на метаболізм жирів і ЖК [25]

Примітки. ASBT – апікальний натрієзалежний транспортер ЖК; BSEP – експортувальна помпа ЖК; ChREBP – вуз-
леводореагувальний елементозв'язувальний білок; FGF – фактор росту фібробластів; LXR – печінковий рецептор X;
NTCP – Na⁺-таурохолат котранспортувальний поліпептид; OST-α/β – транспортер органічних розчинних речовин-α та -β;
PPARα – рецептор, що активується проліфератором пероксисом; SREBP1c – білок, що зв'язує стеролорегулювальні елементи.

як короткий гетеродимерний партнер (SHP) та фактор росту фібробластів (FGF) (рис. 1).

FXR впливає на обмін ЖК на двох рівнях: стимулюючи утворення ЖК в печінці й уповільнюючи активність ентерогепатичної циркуляції. Синтез первинних ЖК контролюється через печінковий шлях FXR – SHP та кишковий шлях FXR – FGF15/19, обидва з яких пригнічують експресію CYP7A1 і CYP8B1 у класичному каскаді ЖК [4, 21, 25]. FXR контролює ентерогепатичну циркуляцію ЖК через вплив на активність білків – переносників ЖК в кишківнику: ASBT, OST-α/β, NTCP та BSEP [25]. Головною функцією ASBT є реабсорбція ЖК в термінальному відділі клубової кишки, OST-α/β сприяє резорбції ЖК у верхніх відділах кишківника та захищає кишківник від пошкоджень, спричинених накопиченням ЖК, NTCP сприяє реабсорбції ЖК в портальній системі, полегшуючи захоплення ЖК гепатоцитами. BSEP являє собою білок, який обмежує швидкість експортування ЖК з гепатоциту в жовчні каналці [4, 21, 25].

FXR регулює ліпідний обмін завдяки впливу на ChREBP, SREBP1c, LXR. Печінкові ізоформи FXR, з одного боку, здатні зменшувати синтез ліпідів *de novo* через активацію шляху FXR – SHP – SREBP1c, з іншого боку, зумовлюють пригнічення експресії LXR і зменшення експресії ліпогенних генів [4, 21, 25]. На противагу цьому кишковий пул FXR здатний знижувати печінковий ліпогенез, індукуючи вироблення FGF15/19 і знижуючи таким чином експресію SREBP1c, пригнічуючи всмоктування ліпідів у кишківнику [25].

Крім печінки, FXR експресується в тканинах тонкої кишки, нирок, серцево-судинної системи та головного мозку, жировій тканині, підшлунковій залозі, завдяки чому FXR вважають «ключовим метаболічним регулятором системного гомеостазу

енергії» [6]. У фізіологічних умовах активація FXR у підшлунковій залозі супроводжується інгібуванням глюкозостимульованої секреції інсуліну та зниженням ліпотоксичності. Зазначені властивості відіграють важливу роль у патогенезі та прогресуванні MACХП: на тлі стеатозу печінки знижується активність FXR, зменшується його гальмувальний вплив на секрецію інсуліну, що призводить до розвитку інсулінорезистентності (IP) та ЦД (рис. 2); безпосередня взаємодія FXR з ChREBP допомагає підтримувати баланс глюкози завдяки зниженню гліколізу та стимуляції накопичення глікогену після їди [7].

Фактично FXR являє собою сигнальний шлях, який з'єднує печінку, тонку кишку, жирову тканину та підшлункову залозу; FXR відіграє важливу роль у координації гомеостазу ЖК, ентерогепатичній циркуляції, обміні ліпідів, адже FXR не тільки регулює експресію генів, які відповідають за синтез ЖК та ліпідів *de novo*, а й контролює циркуляцію ЖК, впливаючи на специфічні білки-транспортери. Зниження експресії FXR зафіксовано при різноманітній гепатологічній патології: CXП, фіброзі та цирозі печінки, гепатоцелюлярній карциномі, медикаментозно-індукованому ураженні печінки [6].

НАСТАНОВА EASL/EASD/EASO (2024): ЗОСЕРЕДЖУЄМОСЯ НА НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛІКУВАННІ

Провідними модифікованими факторами ризику MACХП визнано малорухливий спосіб життя, переїдання, куріння, вживання алкоголю, надлишкова маса тіла / ожиріння, гіперглікемія натще [19]. Доведено, що MACХП посилює явища IP, як периферичної, так і внутрішньопечінкової,

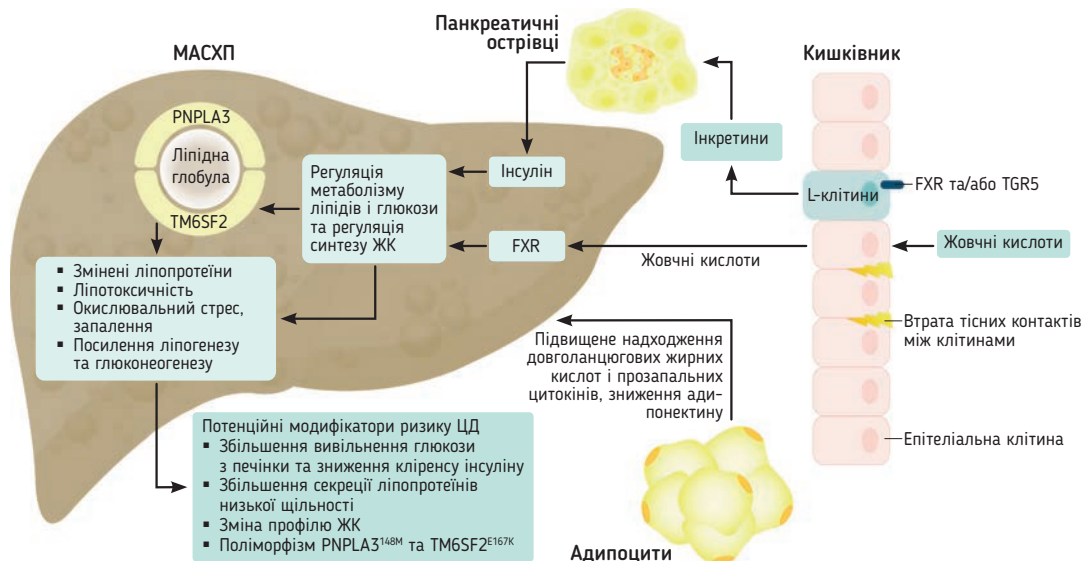


Рис. 2. Роль FXR, ліпідів і ЖК у розвитку МАСХП [19]

збільшує схильність до розвитку атерогенної дисліпідемії та спричиняє вивільнення системних прозапальних цитокінів і гепатокінів [19]. Саме тому наріжним каменем лікування МАСХП є рекомендації щодо корекції способу життя, котрі стосуються нормалізації дієти та заохочення до збільшення фізичної активності (рис. 3).

ІР, ключова патофізіологічна характеристика МАСХП, може бути ефективно зменшена за допомогою дієтичних утручань. Середземноморська дієта, багата на цільнозернові продукти, фрукти, овочі, бобові та корисні жири, продемонструвала багатонадійні результати в покращенні чутливості до інсуліну. Деякі компоненти середземноморської дієти, як-от мононенасичені жири та поліфеноли,

мають протизапальну й антиоксидантну дію, тим самим зменшують стеатоз печінки та запалення.

На додаток до модифікації дієти фізичні вправи, особливо вправи з опором, відіграють вирішальну роль у підвищенні метаболічної гнучкості (рис. 3). Вправи з опором сприяють використанню ЖК як джерела енергії. Вони покращують поглинання глюкози м'язами та накопичення глікогену, зменшуючи таким чином навантаження на печінку, пов'язане з поглинанням надлишку глюкози в крові. Вправи з опором стимулюють синтез м'язового білка, сприяючи покращенню співвідношення м'язів до жиру та загальному метаболічному здоров'ю. Поєднання середземноморської дієти та силових

Малорухливий спосіб життя

Обмежте сидіння до <8 год/добу з метою зменшення ризику розвитку МАСХП
Що 30 хвилин *переривайте* тривалі періоди сидіння / малорухливої поведінки вставанням та/або активними діями

Фізична активність і фізичні вправи

150-240 хв/тиж *аеробних вправ* помірної інтенсивності (ходьба, їзда на велосипеді). Щонайменше 135 хв/тиж здатні зменшити стеатоз печінки
На додаток до аеробних вправ 2-3 заняття на тиждень – *вправи на опір / м'язові тренування* 500-1000 MET-хв/тиж фізичної активності дають змогу знизити ризик МАСХП на 40%

Щоденна ходьба

8000-10 000 кроків на добу
Додавання 2500 кроків на добу асоціюється зі зменшенням ризику розвитку МАСХП на 47% і зменшенням ризику прогресування захворювання печінки на 44%

Сон

Постійний, тривалістю 7-8 годин
Лягати спати до 22:00
Скоротити денний сон до <30 хвилин



Здоровий раціон
Зумовлене дієтою зниження маси тіла (≥7-10% маси тіла) завдяки дотриманню гіпокалорійної дієти (*дефіцит 500-1000 ккал*) сприяє зменшенню стеатозу печінки, метаболічно-асоційованого стеатогепатиту, фіброзу печінки

Покращення якості раціону харчування за допомогою дотримання *здорової дієти* (середземноморська дієта) *Середземноморська дієта* зменшує стеатоз печінки й ІР

Кава
Вживання ≥3 чашок кави на добу (без цукру) може знизити ризик розвитку МАСХП і фіброзу печінки

Куріння й алкоголь
Відмова від куріння
Абстиненція від алкоголю
Особі без значного фіброзу (<F2), які вирішили вживати алкоголь, мають дотримуватися рівнів його споживання, що не перевершують *нижній поріг ризику* (20 і 30 г на добу для жінок і чоловіків відповідно)

Рис. 3. Інтегровані рекомендації щодо немедикаментозного лікування МАСХП [9]

Примітка. MET – метаболічний еквівалент.

вправ забезпечує синергічний взаємодоповнювальний ефект у боротьбі з МАСХП [11].

Відповідні положення містяться в практичній настанові Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) та Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) з лікування МАСХП (2024) [5]. У цій настанові розглядаються ефективність і безпека декількох дієтичних стратегій у зменшенні маси тіла та гальмуванні прогресування МАСХП. Європейські експерти підкреслюють, що досягнення стійкої втрати маси тіла здатне зупинити прогресування МАСХП на всьому спектрі захворювання, причому обсяг зниження ваги є найважливішим фактором, який свідчить про поліпшення стану, незалежно від типу дотримуваної дієти [5]. Представники EASL/EASD/EASO зазначають, що нині недостатньо доказів ефективності та безпеки низькоуглеводних кетогенних дієт, зважаючи на потенційні серцево-судинні, ниркові й інші побічні ефекти дотримання зазначених дієт [5]. Експерти також розкривають переваги середземноморської дієти у вигляді одночасного зменшення стеатозу печінки, покращення кардіометаболічного здоров'я та можливості довгострокового дотримання [5]. «Інтервальне голодування поки що не має достатньої доказової бази щодо впливу на рівні печінкових проб, ліпідів у хворих на МАСХП», – вважають фахівці [5].

Представники EASL/EASD/EASO формулюють нижче наведені положення щодо дієтичного харчування хворих на МАСХП, не вказуючи найдоцільніший раціон харчування, але зазначаючи, що оптимальний раціон має бути «подібним до середземноморської дієти» [5].

ПРИЗНАЧАЮЧИ ЛІКУВАННЯ МАСХП: ЯК ВПЛИНУТИ НА АКТИВНІСТЬ FXR?

Розглянувши рекомендації щодо дієтичного раціону та фізичної активності, важливо зазначити, що дискусії щодо застосування лікарських засобів з гепатотропною активністю у хворих на МАСХП не стихають навіть після публікації настанови EASL/EASD/EASO (2024): провідні гепатологи розглядають доцільність застосування препаратів, які комбінують потужний антиоксидантний, протизапальний потенціал з агоністичною активністю щодо FXR. Вважають, що застосування таких засобів може зменшити надлишок жиру в гепатоцитах на тлі МАСХП.

Нині доведено, що при хронічних захворюваннях печінки будь-якої етіології знижується рівень S-аденозил-L-метіоніну (SAME), основного донатора метильних груп, який проявляє антиоксидантні та протизапальні властивості [3]. З одного боку, діючи як донатор метильних груп, SAME стабілізує мембрани гепатоцитів, з іншого – він є попередником синтезу глутатіону, завдяки чому поповнює внутрішньоклітинний запас аденозинтрифосфату (АТФ), зменшує активність запального процесу в печінці [20]. Протизапальна й антиоксидантна активність SAME може бути використана при лікуванні МАСХП. Такого висновку дійшли автори декількох сучасних експериментальних досліджень. В одному з них морським свинкам зі стеатозом печінки, спровокованим дієтою з високим вмістом жирів і холестерину, вводили SAME; це сприяло зменшенню цитолізу печінкових клітин, зниженню вмісту в печінці загального холестерину, тригліцеридів,

Настанова EASL/EASD/EASO з лікування МАСХП (2024): дієтичні рекомендації [5]

- Дорослим з МАСХП слід рекомендувати знижувати масу тіла за допомогою дієти та поведінкової терапії з метою покращення стану печінки, який оцінюється гістологічно або неінвазивно (рівень доказовості 1, сильна рекомендація).
- Зменшення маси тіла на тлі дотримання дієти та поведінкової терапії в дорослих з МАСХП і надлишковою масою тіла має бути спрямоване на стійке утримання результату: зниження на $\geq 5\%$ маси тіла асоційовано зі зменшенням стеатозу печінки, на 7-10% – зі зменшенням запального процесу в печінці, на $\geq 10\%$ – зі зменшенням фіброзу (рівень доказовості 2, сильна рекомендація).
- Слід рекомендувати дорослим з МАСХП покращити якість харчування (подібно до середземноморської дієти), обмежити споживання ультраобробленої їжі (багатої на цукри, насичені жири), уникати вживання підсолоджених напоїв з метою зменшення ураження печінки, яке оцінюється гістологічно або неінвазивно (рівень доказовості 2, сильна рекомендація).
- Слід рекомендувати дорослим з МАСХП фізичну активність і фізичні вправи для зменшення стеатозу з огляду на вподобання та можливості пацієнта (бажано >150 хв/тиж за умови помірної інтенсивності або 75 хв/тиж за умови високої інтенсивності) (рівень доказовості 1, сильна рекомендація).
- Дорослим з МАСХП і нормальною вагою слід рекомендувати дієту та фізичні вправи для зменшення стеатозу печінки (рівень доказовості 3, сильна рекомендація).
- В обсерваційних дослідженнях уживання кави дорослими з МАСХП асоційовано зі зменшенням ураження печінки та покращенням клінічних наслідків, пов'язаних з печінкою (рівень доказовості 4, сильний консенсус).



ГЕПТРАЛ® — РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ*^{1,2}



відновлює структуру та функції печінки^{2,5}



забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист^{4,7}



усуває гепатогенну втому** і покращує самопочуття^{2,4,6,7}



Регістраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дієсно безстроково; № UA/6993/02/02 дієсно безстроково.

Склад: 1 таблетка або 1 флакон з порожномісним розчинним 500 мг адеметионіну 14-фторидисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакогепатотична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишечнорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дієвої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або сприяють гіомоцистемію та/або гіпергомоцистемію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Повідомлялося про розвиток серотонічного синдрому у пацієнтів, який застосовували адеметионін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять трифлітин. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аланіну у пацієнтів з печінковою або цирозною стадією хвороби, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолати) 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 B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до епілепсії 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 лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроби суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гіомоцистемії, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гіомоцистемії у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язі з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гіомоцистемії у плазмі крові. Низька 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 хворих на доброякісний та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакції на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінках, 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, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Перорально (екскердину): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Значна 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. Підтримувальна терапія. Застосовувати перорально (екскердину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримувальна доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в обігу дозуювальних препаратів. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, звідки чистий адеметионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал® слід вживати з білковою їжею середнього перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтого (через порушення цілісності аланінових оболонок), рекомендується утримуватися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізованого порошку розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно додати до розчину з 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 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 жовтого (через порушення цілісності аланінових оболонок), рекомендується утримуватися від його застосування. Діти. Безпечна та ефективна застосування адеметионіну дітям не встановлено. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у м'язах, астенія, тривожність, безсоння, серцебиття. Інші побічні реакції були у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Категорія вілусу. За рецептом.** Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, таблетки кишечнорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021. **Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

Зовнішній вигляд лікарського препарату може відрізнятися від наведеного художнього зображення.

*мається на увазі значення рівня білірубіну печінки та печінкової втомі, як одного з симптомів ВПХ, з 7-го дня терапії.

**гепатогенна втома як один із симптомів ВПХ та ХПХ.

АДТ — амінокислототрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ВПХ — внутрішньопечінковий холестаз; ХПХ — хронічне захворювання печінки.

Література
1. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1990; 66(6): 335-348.
2. Frezza et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* / *Gastroenterol* 1990; 99:211-215.
3. Nouredin, Maen & Sander-Struckmeier, Surtje & Mato, Jose. (2020). Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic

cholelasis: A systematic review. *World Journal of Hepatology* 12, 46-63. 10.4254/wjh.v12.i2.46. 4. "Рожкова цитина" і адеметионін / Н. Б. Губергін, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лисащенко, Н. Б. Болєва, А. Н. Амбасова // *Современная гастроэнтерология*. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 5. Mancillo, G., Piccinini, F., Sargent, C. et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-adenosyl-L-methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest* 4 (Suppl 4), 90-100 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF02358369>. 6. Swain M., Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches // *Wiley Online Library*. - 2018. <https://doi.org/10.1111/n.13919>. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал® (ГЕПТРАЛ®), таблетки кишечнорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна» 01010, м. Київ, вул. Князя Острозьких, 32/2, 7-й поверх, тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

UKR2329265

зменшенню експресії цитохрому р450-2E1е та гідроксипроліну, трансформувального фактора росту- β , покращенню антиоксидантного балансу [2]. Крім цього, SAME поліпшував гістологічний стан печінки, зменшуючи вираженість стеатозу, інтенсивність запалення та фіброзу.

В іншому експериментальному дослідженні вивчали здатність SAME запобігати розвитку запального процесу: щурам лінії Вістар перед проведенням оперативного втручання, котре полягало в тимчасовій оклюзії ворітної вени та печінкової артерії з періодом реперфузії 10-120 хвилин, вводили SAME за 15 хвилин до ішемії. Ішемічно-реперфузійне ушкодження печінки супроводжувалося зростанням рівнів ендотоксинів і перекисного окислення ліпідів, прозапальних цитокінів і маркерів апоптозу, а також зниженням умісту глутатіону, АТФ, інтерлейкіну-10 і фосфатидилхоліну. Проте введення SAME ефективно запобігало виникненню бактеріальної транслокації, сприяло зниженню рівнів прозапальних цитокінів, вираженості окисного стресу та маркерів апоптозу, збільшенню виживаності лабораторних тварин [20].

У низці робіт демонструється вплив SAME, основного клітинного донора метилу, на метаболізм ліпопротеїнів дуже низької щільності, які займають провідне місце в патогенезі МАСХП [14]. Нещодавно представлено експериментальну роботу, в якій описується участь SAME у регуляції катаболічної відповіді на голодування шляхом модуляції активності ферменту фосфатидилетаноламін-N-метилтрансферази (PEMT), контактів між ендоплазматичним ретикуломом і мітохондріями, β -окислення та продукції АТФ у печінці, а також FGF21-опосередкованого ліполізу й термогенезу в жировій тканині [3]. Доведено, що глюкагон індукує експресію печінкового SAME-синтезувального ферменту метіонінаденозилтрансферази- α_1 (MAT1A), який транслокується на мембрани мітохондрій. Це сприяє утворенню метаболіту, який інгібує надмірне β -окислення та відновлює синтез мітохондріального АТФ, а отже, запобігає виникненню стресу ендоплазматичного ретикулуму та пошкодженню печінки [3].

Нещодавно представлено експериментально обґрунтовані дані щодо наявності в SAME здатності стимулювати FXR. Цікаві результати представили автори експериментальної роботи, в якій щурам лінії Sprague Dawley з α -нафтилізотіоціанат-індукованим внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ) вводили SAME (60 мг/кг) і досліджували рівень експресії FXR, BSEP, NTCP та білка, асоційованого з численною лікарською резистентністю (Mrp2) [13]. Тварин розподілили на декілька груп, у яких застосовували різноманітні способи контролю ефективності SAME: таким чином створили групи «оливкова олія + розчинний SAME», «ВПХ + SAME», «ВПХ + контрольний агоніст FXR», «ВПХ + фізіологічний розчин». Застосування SAME сприяло нівелюванню клініко-лабораторних ознак цитолізу, ВПХ та пом'якшенню дисліпідемії, а також забезпечувало вірогідне зростання експресії FXR, BSEP, NTCP, Mrp2 (рис. 4). Зазначені зміни супроводжувалися покращенням гістологічного стану печінки [13].

Слід додати, що SAME має ще декілька властивостей, які дуже важливі при лікуванні МАСХП і метаболічно-асоційованого стеатогепатиту: крім нівелювання ознак ВПХ та зменшення активності цитолізу [16], він додатково має здатність зменшувати депресивні розлади [17], покращувати настрій пацієнта [24] та зменшувати втому при ВПХ на тлі хронічних захворювань печінки [18]. Можна припустити, що властива SAME додаткова антидепресивна активність [17] і пов'язана з цим здатність позитивно впливати на якість життя пацієнта з хронічним захворюванням печінки здійснюються не лише завдяки інгібуванню окисного стресу та нейрозапалення [24], а й унаслідок впливу на FXR, які розташовані в головному мозку. У низці експериментальних досліджень продемонстровано здатність SAME покращувати метаболізм глюкози [15] й утилізацію глюкози головним мозком в умовах ішемії [10].

Завдяки нещодавно виявленим властивостям молекули науковці вважають застосування SAME в експериментальних моделях МАСХП патогенетично обґрунтованим [3] та ефективним у регресуванні

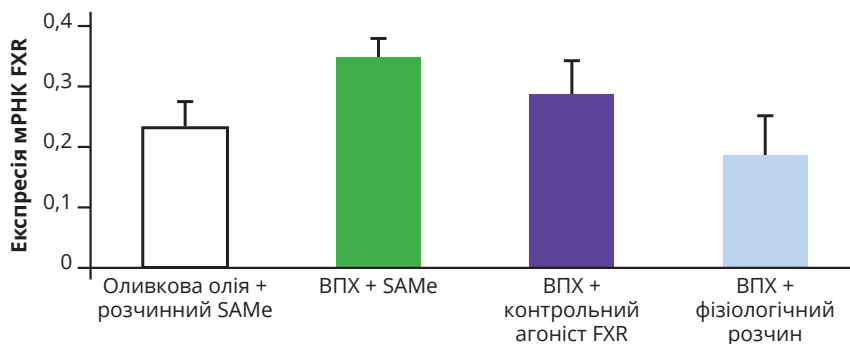


Рис. 4. Вплив SAME на експресію FXR у лабораторних тварин з експериментальним ВПХ [13]

зумовленого дієтою стеатотично-го й запального ураження печінки [2, 14].

В Україні молекула SAME представлена оригінальним препаратом Гептрал® у дозуванні 500 мг як у таблетованій, так і в ін'єкційній формі (для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення) із зареєстрованими показаннями: ВПХ у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки, а також ВПХ у вагітних.



життя, нормалізація дієти та збільшення фізичної активності. Сучасні рекомендації EASL/EASD/EASO (2024) з лікування СХП не називають найефективнішої дієти в зниженні маси тіла, проте рекомендують дотримуватися здорового раціону, «подібного до середземноморської дієти», якому притаманні протизапальні й антиоксидантні властивості. Схвалюється будь-яка фізична активність, як аеробна, так і тренування з опором, підбирати котру слід з огляду на вподобання пацієнтів та їхню фізичну підготовленість. Призначення агоністів FXR з метою нормалізації стану печінки, підшлункової залози вважається однією з провідних стратегій лікування різноманітних захворювань печінки. Агоністична активність SAME щодо FXR, BSEP, Ntcp, основних білків і рецепторів, які беруть участь у патогенезі МАСХП, а також протизапальні, антихолестатичні властивості, вплив на гепатогенну втому при ВПХ роблять SAME багатообіцяльним препаратом для лікування МАСХП.

ВИСНОВКИ

МАСХП надзвичайно поширена у світі та в Україні та ставить багато викликів перед державою, системою охорони здоров'я, лікарями й пацієнтами. FXR вважають провідним ядерним рецептором, який впливає на гомеостаз ЖК, ліпідів, глюкози, чинить системні ефекти та займає провідне місце в патогенезі МАСХП. Наріжним каменем немедикаментозного лікування МАСХП є корекція способу

Література

- Anderson K., Gayer C.P. The pathophysiology of farnesoid X receptor (FXR) in the GI tract: inflammation, barrier function and innate immunity. *Cells*. 2021; 10 (11): 3206. doi: 10.3390/cells10113206.
- Bingöl I., Küçükgergin C., Fatih Aydın A., et al. Protective role of S-adenosylmethionine on high fat/high cholesterol diet-induced hepatic and aortic lesions and oxidative stress in guinea pigs. *Gen. Physiol. Biophys.* 2024; 43 (5): 411-421. doi: 10.4149/gpb.2024021.
- Capelo-Diz A., Lachiondo-Ortega S., Fernández-Ramos D. Hepatic levels of S-adenosylmethionine regulate the adaptive response to fasting. *Cell Metab.* 2023; 35 (8): 1373-1389.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2023.07.002.
- Ding C., Wang Z., Dou X., et al. Farnesoid X receptor: from structure to function and its pharmacology in liver fibrosis. *Aging Dis.* 2023. doi: 10.14336/AD.2023.0830.
- 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 on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Obes. Facts.* 2024; 17 (4): 374-444. doi: 10.1159/000539371.
- Han C.Y. Update on FXR biology: promising therapeutic target? *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (7): 2069. doi: 10.3390/ijms19072069.
- Hou Y., Zhai X., Wang X., et al. Research progress on the relationship between bile acid metabolism and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2023; 15 (1): 235. doi: 10.1186/s13098-023-01207-6.
- Joon A., Sharma A., Jalandra R., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and gut-liver axis: role of intestinal microbiota and therapeutic mechanisms. *J. Transl. Gastroen.* 2024; 2 (1): 38-51. doi: 10.14218/JTG.2023.00018.
- Keating S., Chawla Y., De A., et al. Lifestyle intervention for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a 24-h integrated behavior perspective. *Hepatol. Int.* 2024; 18 (Suppl. 2): 959-976. doi: 10.1007/s12072-024-10663-9.
- Kobayashi K., Nakajima E., Kubo Y., et al. S-adenosyl-L-methionine ameliorates reduced local cerebral glucose utilization following brain ischemia in the rat. *Jpn. J. Pharmacol.* 1990; 52 (1): 141-148. doi: 10.1254/jjp.52.141.
- Mambrini S.P., Grillo A., Colosimo S., et al. Diet and physical exercise as key players to tackle MASLD through improvement of insulin resistance and metabolic flexibility. *Front. Nutr.* 2024; 11: 1426551. doi: 10.3389/fnut.2024.1426551.
- Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021; 70 (5): 962-969. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322572.
- Mao H. Hepatoprotective effect of S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis through farnesoid X receptor mechanism in rats. *J. Biomed. Res. Ther.* 2019; 8: 176. doi: 10.35248/2167-7956.19.8.176.
- Marigorta U.M., Millet O., Lu S., et al. Dysfunctional VLDL metabolism in MASLD. *NPJ Metab. Health Dis.* 2024; 2 (1): 16. doi: 10.1038/s44324-024-00018-1.
- Matsui Y., Yamagami I., Iwata N. S-adenosyl-L-methionine improves the changes of calcium content and glucose metabolism after transient ischemia in the rat. *Jpn. J. Pharmacol.* 1989; 49 (1): 119-124. doi: 10.1254/jjp.49.119.
- Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: a systematic review. *World J. Hepatol.* 2020; 12 (2): 46-63. doi: 10.4254/wjh.v12.i2.46.
- Peng T.R., Cheng H., Wu T. S-adenosylmethionine (SAME) as an adjuvant therapy for patients with depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2024; 86: 118-126. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2024.01.001.
- Raikhelson K.L., Kondrashina E. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Ter. Arkh.* 2019; 91 (2): 134-142. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130.
- Targher G., Corey K.E., Byrne C.D., et al. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 18: 599-612. doi: 10.1038/s41575-021-00448-y.
- Valdés S., Paredes S.D., García Carreras C., et al. S-adenosylmethionine decreases bacterial translocation, proinflammatory cytokines, oxidative stress and apoptosis markers in hepatic ischemia-reperfusion injury in Wistar rats. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (8): 1539. doi: 10.3390/antiox12081539.
- Way G.W., Jackson K.G., Muscu S., et al. Key signaling in alcohol-associated liver disease: the role of bile acids. *Cells*. 2022; 11 (8): 1374. doi: 10.3390/cells11081374.
- Yang Z., Li A., Jiang Y., et al. Global burden of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease attributable to high fasting plasma glucose in 204 countries and territories from 1990 to 2021. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 22232. doi: 10.1038/s41598-024-72795-0.
- Younossi Z.M., Kalligeras M., Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2024. doi: 10.3350/cmh.2024.0431.
- Zhang Y., Ma R., Deng Q., et al. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D-galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation. *J. Chem. Neuroanat.* 2023; 128: 102232. doi: 10.1016/j.jchemneu.2023.102232.
- Zhou S., You H., Qiu S., et al. A new perspective on NAFLD: focusing on the crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) and farnesoid X receptor (FXR). *Biomed. Pharmacother.* 2022; 154: 113577. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113577.