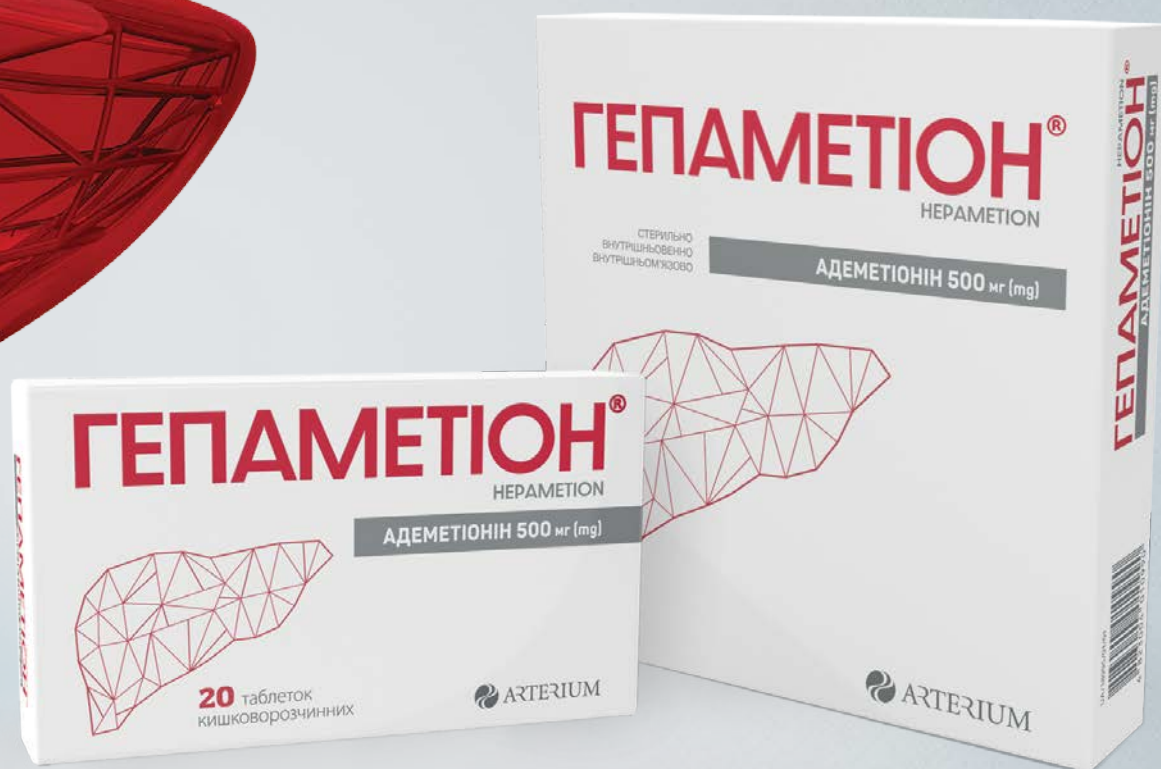
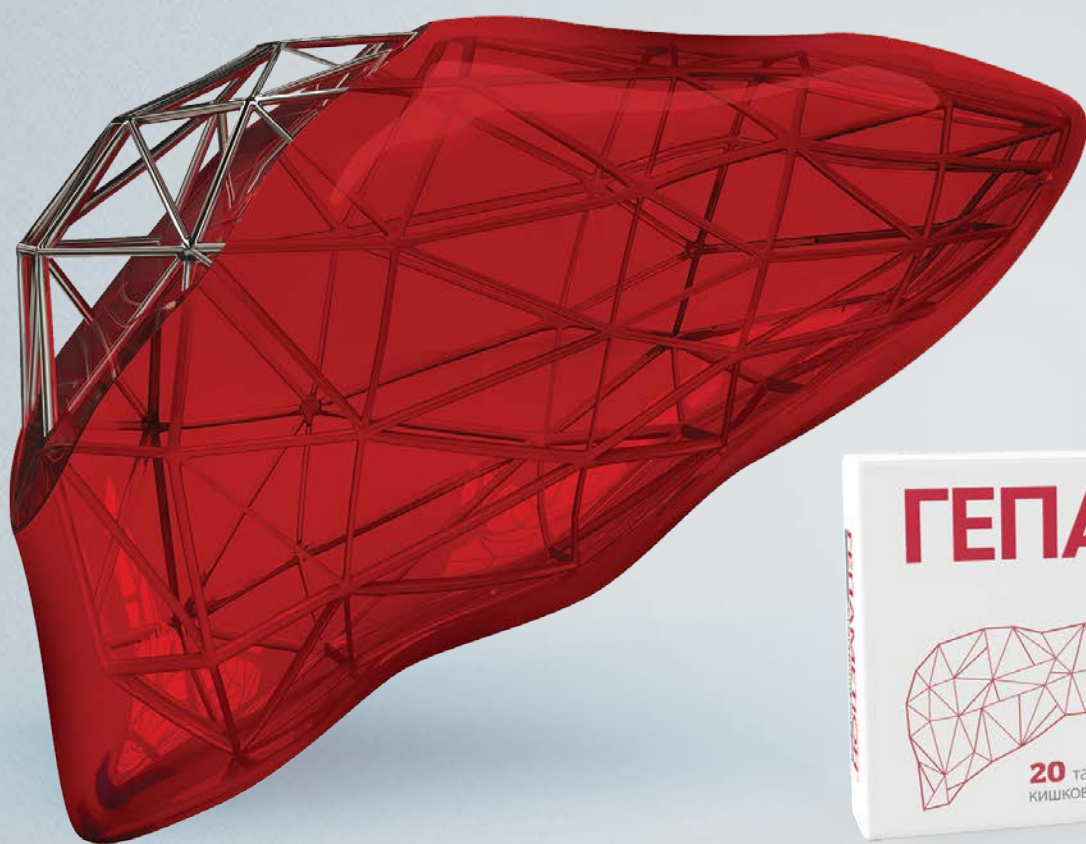


ГЕПАМЕТІОН®

ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ В УКРАЇНІ
ВІТЧИЗНЯНИЙ АДЕМЕТІОНІН В ДОЗУВАННІ **500 мг**



ГЕПАМЕТІОН®:

- Ліофілізат для ін'єкцій **500 мг**
- Таблетки кишковорозчинні **500 мг**

- Лікарський засіб
- Італійська сировина

Лікарський засіб **Гепаметіон®**, ліофілізат для розчину для ін'єкцій

Склад: 1 флакон з ліофілізатом містить: S-аденозил-L-метіоніну 1,4 бутандисульфату 949 мг у перерахуванні на адеметіоніну катіон — 500 мг; 1 ампула з розчинником містить: L-лізин, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Ліофілізат 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 діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂). **Спосіб застосування та дози.** Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок необхідно розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. **Початкова терапія.** Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5–12 мг/кг маси тіла на добу впродовж 2 тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно далі розвести у 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози та проводити інфузію повільно упродовж 1–2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень адеметіонін застосовували близько 2000 пацієнтів. Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомляли про головний біль, діарею та нудоту. З боку шлунково-кишкового тракту: часто — біль у животі, діарея, нудота; нечасто — сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча, шлунково-кишкові розлади, блювання, езофагіт; рідко — здуття живота. Загальні розлади та реакції у місці введення: часто — астенія; нечасто — набряк, гіпертермія, озноб, реакції у місці введення, некроз у місці введення; рідко — нездужання. З боку імунної системи: нечасто — гіперчутливість, анафілактоїдні реакції або анафілактичні реакції (наприклад гіперемія, диспное, бронхоспазм, біль у спині, дискомфорт у грудній клітці, зміни артеріального тиску (гіпотензія, гіпертензія) або частоти пульсу (тахікардія, брадикардія)). Інфекції та інвазії: нечасто — інфекції сечовивідних шляхів. З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасто — артралгія, м'язові судороги.

1. Мається на увазі перший та єдиний вітчизняний лікарський засіб, що містить адеметіонін, згідно даних Державного реєстру лікарських засобів України, станом на 04.08.2025. <http://www.drz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&title=Ademetionine>
Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики та/або розміщується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепаметіон®, ліофілізат для розчину для ін'єкцій (Р.П.: № UA/18995/01/01 від 07.10.2021 до 07.10.2026) та ЛЗ Гепаметіон®, таблетки кишковорозчинні (Р.П.: № UA/19198/01/01 від 10.02.2022 до 10.02.2027). Виробник: АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 03.09.2025 р.

Лікарський засіб **Гепаметіон®**, таблетки кишковорозчинні

Склад: 1 таблетка містить 949 мг S-аденозил-L-метіоніну 1,4 бутандисульфату, що відповідає 500 мг адеметіоніну катіону; **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. **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 діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B₁₂). **Спосіб застосування та дози.** Початкова терапія. Перорально (всередину): 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. Підтримуюча терапія. Застосовувати перорально 800–1600 мг/добу. Індивідуальна початкова та підтримуюча доза повинна визначатися лікарем залежно від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних дозувань препарату в обігу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. **Побічні реакції.** В ході клінічних досліджень адеметіонін застосовували приблизно 2000 пацієнтів. Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. З боку шлунково-кишкового тракту: часті — біль у животі, діарея, нудота; нечасті — сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча, шлунково-кишкові розлади, блювання, езофагіт; рідкі — здуття живота. З боку імунної системи: нечасті — гіперчутливість, анафілактоїдні реакції або анафілактичні реакції (наприклад, гіперемія, диспное, бронхоспазм, біль у спині, дискомфорт у грудній клітці, зміни артеріального тиску (гіпотензія, гіпертензія) або частоти пульсу (тахікардія, брадикардія)). Інфекції та інвазії: нечасті — інфекції сечовивідних шляхів. З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: нечасті — артралгія, м'язові судороги. З боку нервової системи: часті — головний біль; нечасті — запаморочення, парестезії, дисгевзія.

Ближче до людей

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація

www.artერიум.ua





Г.В. Осьодло



О.О. Федорова

Г.В. Осьодло, д.м.н., професор, О.О. Федорова, к.м.н., доцент, Українська військово-медична академія Міністерства оборони України, м. Київ

Метааналітична оцінка клінічної ефективності адеметіоніну при метаболічно-асоційованій та медикаментозній хворобі печінки

Останніми десятиліттями в світі спостерігається тенденція до підвищення показників захворюваності на хронічні захворювання печінки; крім того, неухильно зростає питома вага стеатозної хвороби печінки (СХП), асоційованої з метаболічною дисфункцією (МАСХП), і медикаментозного ураження печінки (МУП) [32, 38]. Пов'язана з метаболічною дисфункцією СХП, яку раніше називали неалкогольною жировою хворобою печінки, визначається як СХП за наявності одного або декількох кардіометаболічних факторів ризику та відсутності прийому шкідливих доз алкоголю.

МАСХП характеризується надмірним накопиченням жиру в печінці, а також інсулінорезистентністю; визначається за наявності стеатозу в >5% гепатоцитів за результатами гістологічного дослідження чи в разі протонної щільності жирової фракції >5,6% згідно з даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії або кількісної оцінки співвідношення жиру і води при магнітно-резонансній томографії за умови виключення вторинних причин ураження печінки й значного вживання алкоголю (>30 г/добу для чоловіків і 20 г/добу для жінок) [9, 13, 37].

Патогенез МАСХП є багатофакторним і включає різні паралельні процеси, як-от інсулінорезистентність, ліпотоксичність, запалення, дисбаланс цитокінів та адипокінів, активація вродженого імунітету і мікробіоти, вплив екологічних і генетичних факторів [13, 32]. Одним із ключових моментів розвитку захворювання є порушення стану системного енергетичного балансу, що характеризується надлишком субстратів, переважно вуглеводів і жирних кислот (ЖК) [29, 34, 37].

Спектр МАСХП включає стеатоз, стеатогепатит, пов'язаний з метаболічною дисфункцією (МАСГ, раніше – НАСГ), фіброз, цироз печінки та пов'язану з МАСГ гепатоцелюлярну карциному

Згідно з рекомендаціями EASL-EASD-EASO (2024), МАСГ верифікують за наявності стеатозу, балонної дистрофії гепатоцитів і лобулярного запалення в зразках тканини печінки, отриманих при біопсії [17]. Водночас багатогранні механізми розвитку цього захворювання залишаються остаточно невивченими. Значна увага останнім часом приділяється ролі ЖК у прогресуванні МАСХП – від стеатозу печінки до стеатогепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [4, 31, 33].

Мультисистемний характер МАСХП і коморбідність, яка нерозривно пов'язана з ним, обумовлює необхідність комплексного застосування немедикаментозних методів лікування та фармакотерапії. Отже, єдиним способом лікування МАСХП, який визнається сьогодні всіма провідними гастроентерологічними та гепатологічними асоціаціями, є комплекс заходів, традиційних для лікування ожиріння і спрямованих на зниження маси тіла: модифікація раціону харчування й оптимізація фізичного навантаження [13, 22]. Проте, як продемонстрували результати низки клінічних досліджень, для поліпшення прогнозу МАСГ немедикаментозних заходів недостатньо. Незважаючи на значні наукові досягнення в розумінні патогенезу, клінічного перебігу та прогнозу МАСГ, досі не існує єдиної обґрунтованої думки щодо вибору лікарських засобів (ЛЗ) для фармакотерапії [8, 15].

Оптимальний препарат для лікування МАСГ має одночасно впливати на процес виведення жиру з гепатоцитів, профілактику прогресування ураження печінки, зниження кардіометаболічних ризиків пацієнта, пов'язаних із надлишком жиру в печінці. Водночас ЛЗ має забезпечувати оптимізацію економічних витрат і характеризуватися високим профілем безпеки [1, 7, 22].

Печінка одночасно є також і основним органом, який відповідає за біотрансформацію та елімінацію ЛЗ з організму, тому її функція нерідко порушується за прийому ЛЗ. Морфологічні та функціональні зміни печінкової тканини, які виникають унаслідок прямого чи опосередкованого ушкодження печінки ЛЗ або неправильним їхнім дозуванням, визначаються як МУП. МУП розподіляють на такі типи: гепатоцелюлярний, холестатичний, змішаний (залежно від рівня підвищення основних печінкових проб) [23]. Діагноз холестатичного МУП може бути встановлений за підвищеним рівнем лужної фосфатази (ЛФ) >2 верхніх меж норми (ВМН) або відповідно до співвідношення «аланінамінотрансфераза (АЛТ)/ЛФ» <2 та в разі наявності тимчасового зв'язку між прийомом препарату і появою клінічної симптоматики, а також при виключенні інших причин холестазу [16].

Фармакотерапія МУП має бути диференційованою з урахуванням вираженості цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів, наявності чи відсутності синдрому холестазу, індивідуальних особливостей пацієнта. Вибір гепатопротектора має ґрунтуватися на клінічному варіанті патологічного процесу, особливостях фармакокінетики та фармакодинаміки ЛЗ, що спричинило МУП, ступені його тяжкості й типі ураження печінки (гепатоцелюлярний, холестатичний, змішаний) [6, 18]. Отже, на прогресування захворювання та прогноз пацієнтів із МАСХП і МУП може істотно впливати й внутрішньопечінковий холестаз (ВПХ) [20, 30].

Згідно з визначенням, запропонованим Європейською асоціацією з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL), холестаз – це порушення утворення та/або відтоку жовчі, котре може бути безсимптомним чи маніфестувати слабкістю, свербінням шкіри, неприємними відчуттями в правому верхньому квадранті живота й у низці випадків жовтяницею. Діагностично значущими для холестазу вважають підвищення активності ЛФ у 1,5 рази ВМН та у-глутаміл-транспептидази (ГГТП) у 3 рази від ВМН [21].

ВПХ розвивається в результаті токсичної дії різноманітних чинників (ЛЗ, інфекційних агентів, генетичних, аутоімунних, метаболічних факторів), транспортних систем гепатоциту, що порушують роботу, за відсутності обструкції магістральних жовчних протоків [2, 21], тобто розвиток ВПХ можливий у пацієнтів із будь-якими захворюваннями печінки незалежно від етіології. ВПХ супроводжується зменшенням каналцевого току жовчі й зниженням печінкової екскреції води та/або аніонів, що спричиняє накопичення жовчі в гепатоцитах, жовчовивідних шляхах і затримку в крові компонентів жовчі: жовчних кислот, ліпідів, білірубину. В пацієнтів із ВПХ спостерігають переважно т. зв. функціональний холестаз, пов'язаний з порушенням синтезу та/або секреції ЖК гепатоцитами або порушенням прохідності внутрішньопечінкових протоків [12, 20].

ВПХ у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки визначає тяжкий перебіг захворювання та підвищений ризик несприятливого прогнозу. За наявності ВПХ

у пацієнтів із МАСХП (порівняно із хворими без ВПХ) спостерігали достовірно більше виражені явища фіброзу в печінці, які супроводжувалися залученням портального тракту, підвищенням частоти вогнищового некрозу, набряку і проліферації внутрішньопечінкових протоків [35].

Основними завданнями терапії МАСХП, МУП, які супроводжуються синдромом ВПХ, слід вважати зниження вираженості клінічних і лабораторно-гістологічних проявів ВПХ, у т.ч. відновлення синтезу та транспорту ЖК із гепатоцитів у жовчні протоки, а також покращення ентерогепатичної циркуляції ЖК. Окрім того, важливим завданням терапії є елімінація токсичної дії гідрофобних ЖК [11].

У сучасній клінічній практиці щоразу більше пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки отримують лікування адеметіоніном, про що свідчать численні публікації у провідних вітчизняних та міжнародних журналах [10, 17, 24, 28].

Адеметіонін (син.: S-аденозил-L-метіонін, сульфаденозил-L-метіонін, S-аденозилметіонін; англ.: S-adenosyl-L-methionine/SAMe, S-adenosylmethionine, ademetionine) – природна сполука, похідне сірковмісної незамінної амінокислоти метіоніну й аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ), наявна в усіх тканинах організму, але в найвищій концентрації – у печінці. Адеметіонін відіграє найважливішу роль у ключових біохімічних процесах, а саме транссульфуванні (забезпечує синтез глутатіону і таурину, кон'югацію та детоксикацію ЖК, ксенобіотиків), а також амінопропіліруванні (синтез поліамінів: путресцин, спермідин, спермін, що відіграють важливу роль у формуванні структури рибосом і процесах регенерації) [6, 27]. Крім участі в синтезі глутатіону, адеметіонін є основним донатором метильної групи в низці біохімічних реакцій, у т.ч. при синтезі фосфатидилхоліну, що бере участь у формуванні ліпопротеїнів низької щільності та виведенні надлишку тригліцеридів із печінки [26]. Адеметіонін – метаболічно активна молекула із плеїотропними ефектами, що бере участь у різних клітинних реакціях і впливає на численні функції клітин. Ця сполука є активним метіоніном, оскільки саме адеметіонін, а не вільний метіонін, є фактичним донатором метильних груп у реакціях трансметильовання, крім того, він опосередковано сприяє синтезу фосфоліпідів клітинної мембрани, які впливають на плинність мембрани, транспортування метаболітів, зокрема ЖК [9].

Також існують дані, що адеметіонін сприятливо впливає на співвідношення між про- і протизапальними цитокінами за патології печінки, тобто індукує синтез протизапального інтерлейкіну-10 та послаблює дію фактора некрозу пухлини α (ФНП), що відіграє важливу роль у формуванні запалення в разі МАСГ. Водночас підвищення рівня глутатіону під дією адеметіоніну також сприяє зниженню вираженості ФНП-індукованого некрозу [34]. *In vitro* було показано, що адеметіонін може інгібувати апоптоз [36], крім того, він забезпечує окисно-відновний механізм клітинної детоксикації, стимулює регенерацію клітин

і проліферацію гепатоцитів. Виявлено вплив адеметіоніну на підвищення експресії фарнезозидних X-рецепторів у тканині печінки [19].

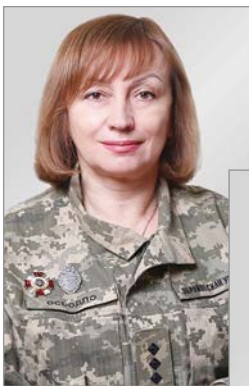
Ефекти адеметіоніну найбільш доведені при ВПХ унаслідок гепатоцелюлярного ушкодження, зміни каналців і дефектів транспортерів жовчі. Встановлено, що більшість етіологічних факторів ВПХ зумовлюють пригнічення активності S-аденозилметилсинтетази та зниження продукції адеметіоніну, що супроводжується порушенням біохімічних процесів у гепатоцитах, тобто трансметильовання та транссульфування [24, 26]. Внаслідок цього знижуються вміст фосфоліпідів, активність Na⁺/K⁺-АТФази та інших білків-переносників, плинність мембран, захоплення і виведення компонентів жовчі, клітинні запаси тіолів та сульфатів (глутатіону, таурину тощо), котрі мають виражений антиоксидантний ефект і є головними субстанціями в детоксикації ендо- й екзогенних ксенобіотиків. Дефіцит цих продуктів зумовлює цитоліз гепатоцитів при холестазах будь-якого генезу. Як основний донор метильних груп адеметіонін впливає на мембранні процеси при ВПХ. Участь в обміні ЖК забезпечує адеметіоніну вплив на головний патологічний процес у разі ВПХ – порушення їхньої екскреції. Гепатоцелюлярне ушкодження, що розвивається в результаті ВПХ, асоціюється зі зниженням рівня глутатіону, відновленню якого може сприяти адеметіонін [6, 10].

Процес синтезу ендогенного адеметіоніну порушено при хронічних захворюваннях печінки, що пояснює значний інтерес дослідників до патогенетичної ролі замісної терапії екзогенним адеметіоніном у разі МАСГ [1]. Існує думка, що зниження синтезу ендогенного адеметіоніну в разі хронічних захворювань печінки, зокрема МАСХП, робить свій внесок у розвиток ВПХ через зменшення активності білка-транспортера BSEP (bile salt export pump) і порушення цілісності мембран гепатоцитів. У результаті холестазу відбуваються накопичення потенційно токсичних ЖК у печінці, їхній вихід до кровотоку, що спричиняє оксидативний стрес, гепатоцелюлярне ушкодження, проліферацію жовчних проток і фіброз печінки [27].

Екзогенний адеметіонін як ЛЗ відновлює кількість ендогенного метіоніну та стимулює його продукцію в організмі. Безпека адеметіоніну обумовлена його природним походженням і наявністю в усіх живих клітинах організму [9, 27]. Найпереконливіші експериментальні та клінічні результати застосування екзогенного адеметіоніну отримано за синдрому ВПХ.

М. Noureddin і співавт. у систематичному огляді та метааналізі підтвердили, що за різних хронічних захворювань печінки й у разі наявності ВПХ уже через 2 тижні прийому адеметіоніну спостерігалася значна редукція симптомів й лабораторних маркерів ураження печінки з подальшим зниженням показників після 4-го та 8-го тижнів лікування [28].

Продовження на стор. .



Г.В. Осьодло



О.О. Федорова

Безперечною перевагою адеметіоніну є наявність вираженої гепатопротекторної дії при МАСГ із високими показниками цитолізу та за синдрому ВПХ, оскільки на ранніх стадіях цього захворювання знижується швидкість трансметилування метіоніну й реметилування гомоцистеїну через виражений оксидативний стрес [10]. Важливо, що адеметіонін сприяє підвищенню синтезу глутатіону та нормалізує плинність внутрішньої мембрани мітохондрій, що є ключовим фактором підтримки адекватного функціонування гепатоцитів. Ефективне підвищення внутрішньоклітинної концентрації глутатіону при призначенні адеметіоніну підтверджено як на тваринних моделях, так і в пацієнтів із захворюваннями печінки [10, 36].

Результати лікування адеметіоніном захворювань печінки різної етіології та з різними проявами (насамперед із ВПХ) згодом вивчалися в контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях, підсумованих систематичними оглядами й метааналізами, що підтверджували важливу гепатопротекторну функцію адеметіоніну в припиненні прогресування хронічних захворювань печінки [10]. У результаті проведених рандомізованих клінічних досліджень виявлено такі властивості адеметіоніну: холеретичний – стимулює вироблення та відтік жовчі, а також надходження ЖК із гепатоцитів до жовчовивідної системи через покращення плинності мембрани гепатоциту та роботи внутрішньоклітинних транспортних систем; холекінетичний – нормалізує моторику жовчовивідних шляхів, забезпечує фізіологічне просування жовчі до жовчного міхура та далі – в дванадцятипалу кишку, що сприяє покращенню травлення, ліквідує ВПХ і нормалізує біохімічні показники крові; регенерувальний – стимулює регенерацію та проліферацію гепатоцитів, що дозволяє компенсувати функції печінки і збільшує виживання пацієнтів навіть за виражених змін, у т.ч. і при цирозі; антиоксидантний – збільшує синтез глутатіону та цистеїну, які є природними факторами антиоксидантного захисту в організмі, що запобігає ураженню вільними радикалами, ЖК й іншими токсичними агентами клітин печінки [6]. Клініцистами доведено, що адеметіонін характеризується також антиатерогенним (впливає на синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів), протизапальним (індукує синтез інтерлейкіну-10 і пригнічує активність ФНП), захисним (блокує апоптоз нормальних гепатоцитів) ефектами. Отже, комплексна терапевтична дія адеметіоніну спрямована на корекцію стеатозу, запалення, перекисного окиснення ліпідів, фіброзу [8, 9, 26].

Повідомлення про позитивний результат використання адеметіоніну при хронічних захворюваннях печінки із синдромом ВПХ стали передумовою проведення 3 вітчизняних досліджень щодо застосування адеметіоніну, спрямованих на покращення стану здоров'я пацієнтів (учасників цих досліджень) [2, 3, 9].

Однією із сучасних методик системної інтеграції цих клінічних досліджень є метааналіз, котрий дозволяє об'єднувати результати різних досліджень за якісними (повнота даних, єдність

Г.В. Осьодло, д.м.н., професор, О.О. Федорова, к.м.н., доцент, Українська військово-медична академія Міністерства оборони України, м. Київ

Метааналітична оцінка клінічної ефективності адеметіоніну при метаболічно-асоційованій та медикаментозній хворобі печінки

Продовження. Початок на стор. .

структури дослідження тощо) та кількісними (можливість обробки наявних даних після переведення їх в уніфіковану форму й приведення в єдину шкалу вимірювання) ознаками. Кількісний аналіз об'єднаних результатів забезпечує більшу статистичну значущість, ніж у кожному окремому дослідженні, за рахунок збільшення розміру вибірки. Результати багатьох досліджень формалізуються та подаються в узагальненій формі, що підвищує їхню доказовість [14].

Мета – на основі метааналітичної оцінки даних опублікованих клінічних досліджень надати якісну та кількісну оцінку клінічної ефективності й безпечності адеметіоніну – лікарського засобу Гепаметіон®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 400 і 500 мг (виробник ПАТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум»).

Матеріали та методи

Для включення досліджень до метааналізу проведено пошук наукових статей, опублікованих не раніше 2019 р., в українських медичних наукових журналах, які рецензуються. Пошук проводився за такими ключовими словами: адеметіонін, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, медикаментозне ураження печінки, адеметіонін, внутрішньопечінковий холестаз. Також було проаналізовано посилання на джерела літератури в знайдених статтях, вивчено вітчизняні та міжнародні клінічні рекомендації з діагностики і лікування МАСХП, МАСГ, МУП, які супроводжувалися синдромом ВПХ.

До метааналізу було включено 3 дослідження стосовно ефектів адеметіоніну в складі комплексної терапії хронічних захворювань печінки [2, 3, 9]: 2 багатоцентрових рандомізованих порівняльних, що проводилися в паралельних групах [2, 9], та 1 дослідження [3] – обсерваційне порівняльне. Згідно з опублікованими даними, клінічні дослідження проводилися в паралельних симетричних групах, одна з яких отримувала Гепаметіон®, друга – оригінальний препарат адеметіоніну (табл. 1).

Застосування препарату адеметіоніну, який характеризується антиоксидантним, холеретичним, холекінетичним, детоксикаційним і регенерувальним ефектами, в цих дослідженнях спрямовувалося на покращення стану здоров'я пацієнтів – учасників цих терапевтичних досліджень.

Загалом у 3 дослідженнях брали участь 290 пацієнтів, середній вік котрих становив 54,92±9,57 року. Всі дослідження мали схожу структуру. Ураження печінки були верифіковані та підтверджені біохімічним аналізом крові з оцінкою активності печінкових ферментів (як відображення глибини ураження печінки). Віковий і гендерний фактори в проявах клінічної ефективності адеметіоніну в дослідженнях та метааналізі не враховувалися.

Для проведення метааналітичної оцінки виокремили 2 групи пацієнтів: основна та контрольна, що дозволило оцінити медикаментозне втручання адеметіоніном для визначення позитивних наслідків, важливих для пацієнтів, а також негативних (некорисних й небезпечних). Основну групу складали пацієнти (145 осіб), яким у дослідженнях призначили застосування Гепаметіону – таблетки кишковорозчинні по 500 мг, ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 400 мг і 500 мг. Контрольну групу становили 145 пацієнтів, котрим призначили оригінальний препарат адеметіоніну в еквівалентних дозах. Оцінювали такі параметри ефективності: зміни ступеня вираженості синдрому внутрішньопечінкового холестазу (загальний і прямий білірубін, ЛФ, ГГТП), а також показників цитолізу (АЛТ, АСТ) (табл. 1).

Скринінг опублікованих даних проводили з урахуванням рівня доказовості А, гетерогенності та можливості включення результатів до систематичного огляду і єдиного масиву з метою подальшої статистичної обробки. Для проведення метааналізу використано класичні методи [5, 14].

Основні критерії залучення пацієнтів до дослідження: вік 18-80 років; установлений підтверджений діагноз МАСГ або МУП; відсутність прийому будь-яких гепатопротекторних препаратів протягом 12 тиж, що передувало залученню до випробування; здатність до співпраці, згода хворого взяти участь у дослідженні. Критерії вилучення з дослідження: вік пацієнта <18 чи >80 років; відома підвищена чутливість до компонентів препарату; наявність значущої та/або неконтрольованої патології внутрішніх органів, зокрема супутніх захворювань у стадії декомпенсації або гострих станів, що може вплинути на результати дослідження; генетичні дефекти, котрі впливають на метаболічний цикл та/або спричиняють гомоцистинурію чи гіпергомоцистеїнемію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В₁₂), гостра бактерійна інфекція, наявність онкологічної патології в анамнезі, вірусних гепатитів, інфекції вірусу імунодефіциту людини, зловживання алкоголем в анамнезі та впродовж дослідження, вагітність, грудне вигодовування, біполярний психоз.

У відкритому багатоцентровому порівняльному постмаркетинговому дослідженні, метою якого було доведення ефективності та безпеки застосування препарату адеметіоніну, ліофілізат для розчину для ін'єкцій, у пацієнтів із НАСГ, обстежено 120 хворих із НАСГ, котрих розподілили на дві групи. Пацієнтам основної групи (35 чоловіків і 27 жінок, середній вік – 49,0±2,1 року) призначали генеричний препарат адеметіоніну Гепаметіон® по 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 2 тиж, а хворим групи порівняння (34 чоловіки та 24 жінки, середній вік – 52,0±2,3 року) як референтний – оригінальний препарат адеметіоніну по 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 2 тиж [9]. Діагноз НАСГ установлювали відповідно до міжнародних і національних протоколів та стандартів її діагностики [7]. Рівень депресії визначали методом анкетування з використанням стандартного опитувальника Бека. На тлі призначення адеметіоніну в пацієнтів із НАСГ після закінчення лікування спостерігалася статистично значуща позитивна динаміка показників цитолізу: достовірне (р<0,05) зниження активності АЛТ на 63,1% в обох групах та АСТ (в основній – на 47,8%, контрольній – на 47,5%). Одночасно в групах хворих спостерігалася і позитивна динаміка щодо показників запалення (ФНПа) (р<0,001) порівняно з початковими даними, усунення ознак депресії. В обох групах хворих (основній і контрольній) ферментні показники холестазу (ЛФ, ГГТП) до лікування не перевищували референтних значень (р>0,05), проте в динаміці лікування спостерігалася їхнє недостовірне зниження на 42,9 і 43,6% (р>0,05), отже, збереження в межах норми. Результати використання адеметіоніну надали підстави позитивно оцінити його ефективність у пацієнтів із НАСГ як патогенетичного ЛЗ із додатковим вираженням антидепресивним ефектом.

Метою відкритого порівняльного багатоцентрового рандомізованого проспективного дослідження HEPARD було довести, що препарат Гепаметіон® (таблетки кишковорозчинні по 500 мг, виробник – ПАТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум», Україна) не поступається за ефективністю оригінальному препарату адеметіоніну (таблетки

кишковорозчинні по 500 мг) у разі застосування курсом у пацієнтів із НАСГ із синдромом ВПХ [2].

До дослідження рандомізували 110 пацієнтів, котрі відповідали критеріям залучення. Їх розподілили на 2 групи. Хворим основної групи (28 (51,9%) чоловіків і 26 (48,1%) жінок, середній вік – 46,37±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±10,69 року) – оригінальний препарат адеметіоніну, таблетки кишковорозчинні по 500 мг. Початкова терапія в обох групах – протягом 14 (±3) діб у добовій дозі 1000 мг, підтримувальна терапія – з 15-го (±3) до 60-го (±3) дня: пацієнти основної групи отримували Гепаметіон® по 1 таблетці (500 мг) між прийомами їжі 3 р/добу (добова доза – 1500 мг), хворі контрольної групи отримували референтний препарат по 1 таблетці (500 мг) між прийомами їжі 3 р/добу (добова доза – 1500 мг) (табл. 1). Обидві групи були зіставними за демографічними й антропометричними характеристиками, оцінками тяжкості стану, вираженістю та наявністю скарг і симптомів, вітальними функціями, результатами інструментального й лабораторного дослідження, супутньою терапією, патологією (р>0,05). Курсова 2-місячна терапія адеметіоніном НАСГ із синдромом ВПХ сприяла нормалізації маркерів ступеня вираженості синдрому ВПХ (рівень прямого білірубину, активність ЛФ і ГГТП), а також зменшенню не лише клінічних, а й біохімічних симптомів холестазу. В основній групі хворих спостерігалася достовірне зниження рівня прямого білірубину на 22,5%, в контрольній – на 20,9% (рис. 1), крім того, відзначалося достовірне зниження активності ЛФ на 38,8 та 34,7% відповідно (р<0,05), а також ГГТП на 63,1 і 59,5% відповідно. Водночас статистично значущої різниці між показниками обох груп не було (р>0,05).

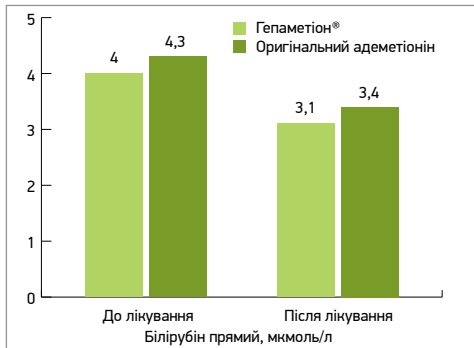


Рис. 1. Динаміка рівня прямого білірубину в пацієнтів основної та контрольної груп після лікування адеметіоніном (адаптовано за Барна О.М., Корост Я.В. [2])

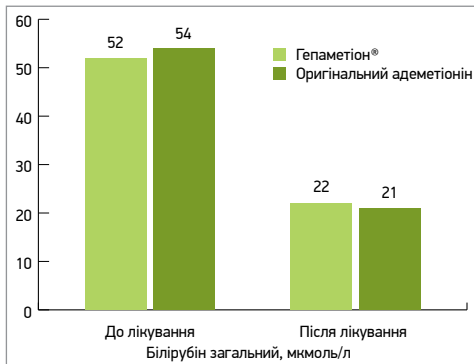


Рис. 2. Динаміка рівня загального білірубину в пацієнтів основної та контрольної групи після лікування адеметіоніном (адаптовано за Бондаренко О.О., Максимець Т.А. [3])

Таблиця 1. Дослідження, включені до метааналізу ефективності застосування адеметіоніну при хронічних захворюваннях печінки (МАСХП, МУП)

Автори	Рік	Назва верифікованої патології печінки в публікації	Розмір вибірки / групи		Добова доза адеметіоніну / групи		Тривалість лікування (діб)	Параметри клінічної ефективності
			основна	контрольна	основна	контрольна		
Фадєєнко Г.Д., Скрипник І.М., Осьодло Г.В. і співавт. [9]	2019	НАСГ	60	60	400 мг 1 р/добу внутрішньовенно	400 мг 1 р/добу внутрішньовенно	14	Біохімічні показники цитолізу, холестазу, ліпідного спектра крові, вмісту ФНПа в сироватці крові, ступеня депресії за шкалою Бека
Барна О.М., Корост Я.В. [2]	2023	НАСГ із синдромом ВПХ	55	55	1000 мг/добу	1000 мг/добу	14	Клініко-біохімічні показники холестазу, включаючи опитувальник HEPARD
					1500 мг/добу	1500 мг/добу	45	
Бондаренко О.О., Максимець Т.А. [3]	2024	МУП із синдромом ВПХ	30	30	1000 мг/добу внутрішньовенно	1000 мг/добу внутрішньовенно	10	Клініко-біохімічні показники цитолізу, холестазу, білково-синтетичної функції печінки

У результаті проведеного клінічного дослідження доведено, що ефективність препарату Гепаметіон®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, при курсовому 2-місячному застосуванні в лікуванні пацієнтів із НАСГ із синдромом ВПХ не поступається такій оригінального адеметіоніну. Відмінності між групами були статистично незначущими ($p>0,05$).

В обсерваційному порівняльному дослідженні [3], метою якого було визначення ефективності та безпеки застосування генеричного препарату адеметіоніну Гепаметіон®, ліофілізат для розчину для ін'єкцій, порівняно з оригінальним препаратом адеметіоніну в пацієнтів із синдромом ВПХ на тлі МУП при лікуванні коронавірусної хвороби, взяли участь 60 пацієнтів. Хворим основної групи (13 чоловіків і 17 жінок, середній вік – 54,6±18,2 та 48,7±19,2 року відповідно) призначали генеричний препарат адеметіоніну Гепаметіон® по 1000 мг внутрішньовенно щодня впродовж 10 днів, а пацієнтам групи порівняння (14 чоловіків і 16 жінок, середній вік – 55,4±18 і 50,3±18,6 року відповідно) – оригінальний препарат адеметіоніну по 1000 мг внутрішньовенно

впродовж 10 днів (табл. 1). Під час динамічного обстеження пацієнтів обох груп через 10 днів від початку терапії спостерігалось суттєве зниження лабораторних показників і шкірних проявів жовтяниці ($p<0,05$). Зафіксовано статистично значущу позитивну динаміку ВПХ в обох групах. Після закінчення лікування спостерігалось достовірне зниження рівнів загального білірубину на 57,7 та 63,1% відповідно ($p<0,05$) (рис. 2), а також активності ГГТП і ЛФ в обох групах хворих без статистично значущої різниці між показниками обох груп ($p>0,05$). Динаміка показників цитолізу теж була позитивною, що проявилось в достовірному ($p<0,05$) зниженні активності АЛТ на 67,9 і 62,2% відповідно, а також АСТ на 79,2 та 77,1% відповідно (рис. 3). Активність ЛФ знизилась в групах хворих на 51,3 та 50,3% відповідно (рис. 4), а активність ГГТП – на 85,9 і 85,1% відповідно (рис. 5).

Результати використання адеметоніну надали підстави позитивно оцінити його ефективність як патогенетичного ЛЗ у пацієнтів із синдромом ВПХ на тлі МУП при лікуванні коронавірусної інфекції.

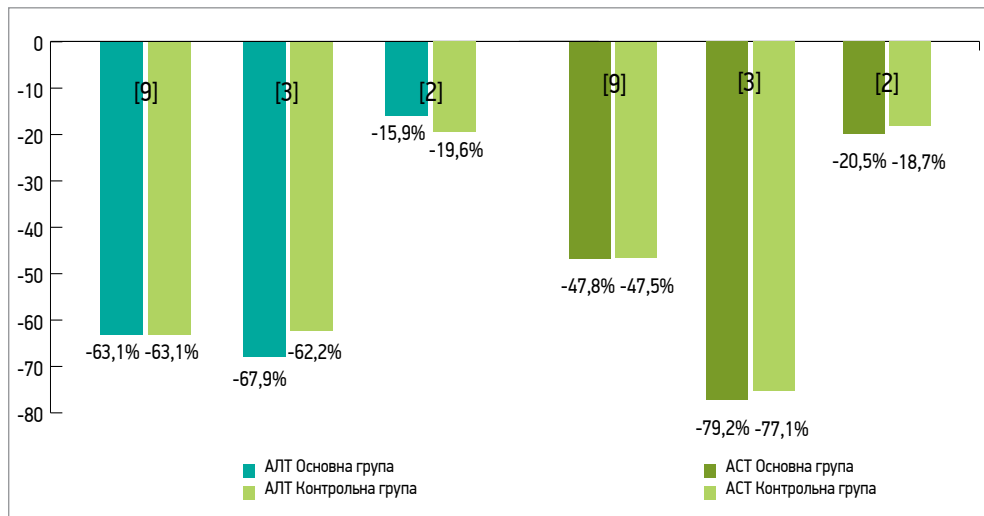


Рис. 3. Вплив адеметіоніну на діапазон (у %) і спрямованість змін показників цитолізу (АЛТ, АСТ) при хронічних захворюваннях печінки (МАСХП, МУП)

Примітка: вісь ординат – величина ефекту після лікування (% від початкового).

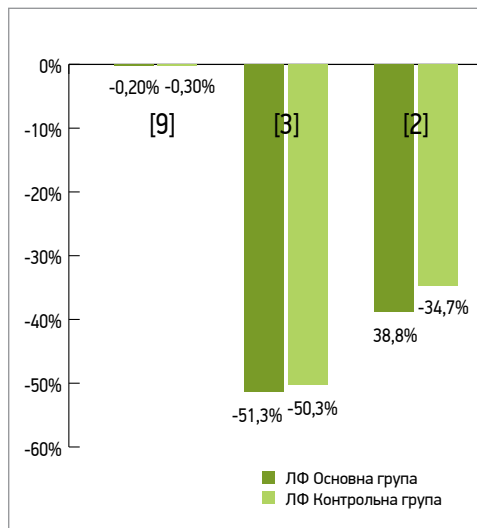


Рис. 4. Вплив адеметіоніну на діапазон (у %) і спрямованість змін ЛФ при хронічних захворюваннях печінки (МАСХП, МУП)

Примітка: вісь ординат – величина ефекту після лікування (% від початкового).

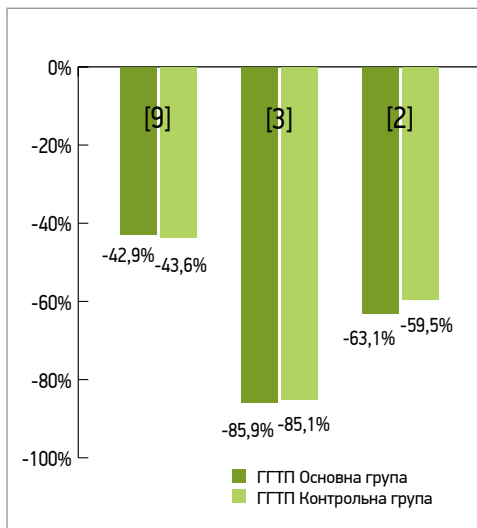


Рис. 5. Вплив адеметіоніну на діапазон (у %) і спрямованість змін ГГТП при хронічних захворюваннях печінки (МАСХП, МУП)

Примітка: вісь ординат – величина ефекту після лікування (% від початкового).

Таблиця 2. Узагальнення значень уніфікованих безперервних параметрів клінічної ефективності адеметіоніну при хронічних захворюваннях печінки (МАСХП, МУП)		
Уніфікований параметр клінічної ефективності	Me (95% довірчий інтервал)	p*
Δ АЛТ (основна),%	-48,5 (від -67,9 до -15,9)	p=0,078
Δ АЛТ (контрольна),%	-48,2 (від -63,1 до -19,6)	
Δ АСТ (основна),%	-48,9 (від -79,2 до -20,5)	p=0,099
Δ АСТ (контрольна),%	-47,8 (від -77,1 до -8,7)	
Δ ЛФ (основна),%	-30,1 (від -51,3 до -0,2)	p=0,058
Δ ЛФ (контрольна),%	-28,4 (від -50,3 до -0,3)	
Δ ГГТП (основна),%	-64 (від -85,9 до -42,9)	p=0,099
Δ ГГТП (контрольна),%	-62,8 (від -85,1 до -43,6)	

Примітки: Δ – діапазон змін середніх групових значень активності маркерних ферментів до та після лікування адеметіоніном. Зниження ферментативної активності оцінюється як позитивний ефект терапії; * – для відмінностей між основною і контрольною групами за діапазонами змін середніх значень оцінюваних показників цитотоксичності та холестази; статистично значущість відмінностей оцінювали за z-тестом для середніх.

В усіх публікаціях [2, 3, 9], відібраних для систематичного огляду та проведення метааналізу, з метою оцінки клінічної ефективності Гепаметіону як гепатопротектора застосовували групу показників у єдиній шкалі вимірювання, вираженість гепатотоксичних реакцій (за активністю ферментів АЛТ, АСТ) і холестатичного синдрому (за рівнем загального та прямого білірубіну, активністю ферментів ЛФ, ГТПП).

Автори спостерігали суттєве зниження активності оцінюваних ферментів як на тлі лікування Гепаметіоном, так і на тлі лікування оригінальним адеметіоніном, що свідчило про відновлення структурно-функціональної організації гепатоцитів та функції печінки загалом (рис. 3-5).

Для обчислення іншої незалежної інтегральної оцінки клінічного ефекту адеметоніну використовували середньозважені різниці (Δ) діапазонів змін активності оцінюваних ферментів (безперервних показників) в об'єднаних групах порівняння. Слід зазначити, що активність АЛТ, АСТ, ЛФ і ГГТП була дуже чутливим маркером гепатопротекторної ефективності адеметоніну, оскільки і діапазон, і рівень статистичної значущості різниці показ-

Висновки

На основі метааналітичної оцінки об'єднаних результатів 3 незалежних публікацій, де описано клінічні дослідження схожого дизайну, доведено клінічну ефективність і безпеку застосування адеметіоніну – Гепаметіону, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, ліюфілізат для розчину для ін'єкцій по 400 та 500 мг (виробник ПАТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум», Україна).

1 Аналіз досліджень за участю 290 пацієнтів показав, що ефективність ЛЗ Гепатіон® при курсовому застосуванні в лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (МАСГ, МУП) не поступається такій оригінального адеметіоніну.

2 Курсова терапія ЛЗ Гепаметіон® пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (МАСГ, МУП) сприяє зниженню вираженості клінічних проявів і лабораторних ознак холестатичного (рівня загального й прямого білірубину, активності ЛФ, ГГТП) та цитолітичного синдромів (активності АЛТ, АСТ) ($p < 0,05$).

3 У результаті проведеної метааналітичної оцінки встановлено безпеку застосування та хорошу переносимість ЛЗ Гепаметіон® при курсовому застосуванні в пацієнтів із МАСХП та МУП.

Список літератури знаходиться в редакції.

