

И.А. Зайцев, д. мед. н., профессор кафедры терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

Основные принципы гепатопротекторной терапии: уроки клинических исследований S-аденозил-L-метионина

Несмотря на стремительное развитие гепатологии и достигнутые в последние годы успехи, необходимость в гепатопротекторной терапии при заболеваниях печени несколько не уменьшилась. К примеру, сейчас, как никогда раньше, стало очевидно, что излечение от вирусного гепатита отнюдь не означает устранение факторов риска, связанных с наличием у части пациентов тяжелого фиброза и цирроза печени (ЦП). Препараты, обладающие антифибротическим действием, находятся в фазе клинических исследований и пока что недоступны для большинства нуждающихся в них пациентов. Многие синтезированные в последние годы лекарственные средства, ставшие незаменимыми в лечении онкологических, кардиологических больных, обладают гепатотоксичным влиянием, с которым приходится мириться ввиду их безальтернативности. В связи с этим интерес к препаратам, предназначенным для патогенетического лечения пациентов с заболеваниями печени, только возрастает.

В основе большого количества заболеваний печени лежит повреждение органа. Если устранение влияния этиологического фактора по каким-то причинам невозможно, в ответ на продолжающееся его воздействие развивается фиброз, который с течением времени трансформируется в ЦП и гепатоцеллюлярную карциному. В связи с этим универсальный гепатопротектор должен обладать, как минимум, двумя эффектами: цитопротекторным и антифибротическим. К сожалению, в большинстве публикаций, посвященных клиническим исследованиям гепатопротекторов, оценивается их симптоматическая эффективность, т.е. способность устранять симптомы болезни или нормализовать измененные показатели печеночных функциональных тестов. При этом ряд принципиально важных вопросов остается открытым. В частности, имеется ли связь между нормализацией (снижением) уровня трансаминаз и прекращением прогрессирования фиброза, как долго удерживается гепатопротекторный эффект после приема препарата, есть ли необходимость в его длительном (непрерывном) применении или достаточно одного (нескольких) курсов терапии? Для ответа на эти вопросы необходимы клинические исследования качественно иного уровня, отвечающие современным требованиям доказательной медицины. Для большинства доступных на фармацевтическом рынке Украины гепатопротекторов такие исследования не проводились. Связано это со многими причинами. Главными из них являются, во-первых, отсутствие требования в проведении подобного рода исследований для продвижения препаратов в нашей стране, во-вторых, регистрация фирмами-производителями таких препаратов в качестве пищевых добавок в странах, где для регистрации лекарственных средств нужны исследования, доказывающие их эффективность.

К немногим гепатопротекторам, имеющим надежную доказательную базу, можно отнести S-аденозил-L-метионин (SAMe). Существует несколько крупных клинических исследований относительно эффективности применения препарата при холестатических заболеваниях печени, связанных и не связанных с беременностью [3-5, 21, 23], обобщен опыт лечения жирового поражения печени алкогольного и неалкогольного генеза [8, 16, 29, 30, 33]. В связи с этим нет никакой необходимости в повторении уже известных фактов. Целью настоящего обзора является использование упомянутых исследований для поиска ответов на поставленные выше вопросы об основных принципах гепатопротекторной терапии.

SAMe является производным метионина и образуется в организме человека из L-метионина и аденозинтрифосфата с помощью фермента метионаденизилтрансферазы (MAT) в процессе двухступенчатой реакции (в сутки в организме образуется порядка 6-8 г аденозилметионина) [31]. В первую очередь SAMe выступает как донатор метильной группы в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран, белков, гормонов, нейромедиаторов. Примерно 85% всех

реакций метилирования, в которых принимает участие адеметионин, протекают в печени. В этом же органе метаболизируется 45% потребляемого метионина [6, 10, 18, 20]. Тем не менее SAMe присутствует практически во всех тканях и жидких средах организма. В реакциях транссульфатирования SAMe играет ключевую роль в образовании цистеина, таурина, коэнзима А и др. Нарушение транссульфатирования приводит к дефициту глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов. Наконец, в реакциях аминопропилирования, выступая как предшественник полиаминов, SAMe играет важную роль в образовании путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом [29].

В ряде исследований, выполненных в 1980-е годы, показано, что при повреждении гепатоцитов факторами, вызывающими оксидативный стресс (алкоголь, вирусы гепатита, септический шок, токсины), развивается недостаток адеметиона и глутатиона [9]. Причиной этого является снижение тканеспецифической экспрессии MAT I/III (субъединицы MAT) [17, 19, 24, 27, 32]. Дефицит SAMe повышает чувствительность печени к воздействию неблагоприятных факторов, в частности, к липополисахарид-индуцированному повреждению, и способствует экспрессии и высвобождению провоспалительных цитокинов. Это может быть важным пусковым механизмом, трансформирующим простую стеатоз в неалкогольный стеатогепатит [22].

Попытка компенсировать дефицит адеметионина назначением даже очень высоких доз метионина не приводит к желаемому результату [7] и более того – повышает риск повреждения печени из-за аккумуляции метионина в гепатоцитах [15, 25].

Исходя из изложенного, а также учитывая известный параллелизм между дефицитом адеметионина и выраженностью патоморфологических изменений в печени, восполнение дефицита SAMe за счет его экзогенного поступления может уменьшать имеющееся повреждение печени, не в последнюю очередь благодаря угнетению высвобождения провоспалительных цитокинов, а также снижать риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [7, 22].

Особенно показательны в этом плане исследования, посвященные роли SAMe при алкогольной болезни печени. Среди них в первую очередь необходимо упомянуть наиболее крупное, проводившееся в Испании в течение 2 лет, целью которого было установить влияние длительного приема SAMe на исходы алкогольного ЦП [30]. Это исследование представляет особый интерес в контексте данного обзора, поскольку, во-первых, оно отвечало всем требованиям доказательной медицины и было мультицентровым и плацебо-контролируемым. Во-вторых, пациенты принимали гепатопротектор



И.А. Зайцев

длительное время (в течение 2 лет). Наконец, результаты оценивали не только по динамике печеночных проб, но и по влиянию препарата на выживаемость и необходимость проведения трансплантации печени.

Всего в это исследование было рандомизировано 123 человека, у 84% из них диагноз был верифицирован путем биопсии печени. Большую часть составляли больные с компенсированным и субкомпенсированным ЦП. 62 пациента принимали SAMe в дозе 1200 мг/сут, остальные – плацебо. Декомпенсированный ЦП был у 8% пациентов, получавших SAMe, и 5% – плацебо.

Наиболее важным результатом исследования было достоверное снижение смертности в группе больных, принимавших SAMe, по сравнению с таковой у применявших плацебо (12 против 29% соответственно). Логично было бы предположить, что немаловажную роль в этом сыграл длительный прием препарата (исследование продолжалось 2 года). Особенно важно это было для пациентов с продолжающимся воздействием на печень повреждающего фактора: около 50% включенных в исследование больных не прекратили прием алкоголя или же имели сопутствующее вирусное поражение печени (около 25% от общего количества рандомизированных больных) [26]. Несмотря на высокую дозу SAMe (1200 мг/сут), число пациентов, отказавшихся от приема препарата из-за побочных эффектов, было минимальным – 4,9% (четверо выбыло из-за тошноты, причем двое из них получали плацебо, один – из-за диареи и еще один – из-за изжоги), что свидетельствует о его хорошей переносимости.

Объясняя полученные результаты, авторы исследования подчеркнули, что у больных алкогольным ЦП длительный прием SAMe нормализует метаболизм метионина и концентрацию глутатиона в гепатоцитах, что в конечном итоге уменьшает повреждение последних. Это, в свою очередь, препятствует прогрессированию заболевания и снижает риск развития декомпенсации. В связи с этим авторы считали наиболее целесообразным рекомендовать длительный прием препарата именно пациентам с компенсированным (субкомпенсированным) заболеванием, чтобы предупредить его дальнейшее прогрессирование.

В данном исследовании не предполагалось сопоставление дозы SAMe и его клинической эффективности. Тем не менее работы, демонстрирующие связь между дозой препарата и его эффективностью, существуют. В первую очередь необходимо упомянуть исследование Z. Gong и соавт. [13]. В эксперименте на крысах жировая болезнь печени была индуцирована 8-недельной диетой с высоким содержанием жира и приемом алкоголя. Животные были разделены на 3 группы. Первая получала SAMe внутривентрикулярно в высокой дозе, вторая – в более низкой. В третьей группе лечение не проводилось. Оказалось, что назначение SAMe обеспечивало выраженное гепатопротекторное действие, что подтверждалось наличием статистически значимых различий в показателях печеночных проб у крыс, получавших и не получавших препарат. Доза SAMe не оказывала значимого

Продолжение на стр. 22.

И.А. Зайцев, д. мед. н., профессор кафедры терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

Основные принципы гепатопротекторной терапии: уроки клинических исследований S-аденозил-L-метионина

Продолжение. Начало на стр. 21.

влияния на биохимические показатели. Однако при гистологическом исследовании было установлено, что у крыс, получавших высокие дозы SAdMe, изменения в биоптате (некроз, стеатоз) были выражены в меньшей степени, чем при использовании препарата в низкой дозе.

В исследовании M. Frezza и соавт. [28] было продемонстрировано, что назначение более высоких доз SAdMe (800 мг в день в/в по сравнению с 200 мг в день в/в) беременным с холестазом способствовало более значимому улучшению показателей билирубина, желчных кислот и снижению уровня сывороточных трансаминаз. Клиническое же улучшение в виде уменьшения зуда наблюдалось только в группе пациенток, получавших препарат в высоких дозах.

G. Fiorelli и соавт. [16] не выявили разницы биохимических показателей у пациентов с внутрипеченочным холестазом (640 больных хроническим вирусным гепатитом, ЦП, первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом), получавших препарат в дозе 800 мг/сут в/в или 500 мг/сут в/м к концу 14-го дня терапии. Однако исследователи установили, что назначение препарата внутривенно в более высокой дозе увеличивало частоту ответа на лечение к концу первой недели терапии (43 против 39%).

Похожий эффект более высоких доз препарата наблюдался и при приеме SAdMe *per os*. Так, Барановский и соавт. при назначении препарата Гептрал® (SAdMe) в дозе 1200 мг в сутки больным неалкогольным стеатогепатитом в течение 4 месяцев наблюдали уменьшение выраженности диспептических проявлений у 45,8% пациентов уже через 10 дней лечения [1]. Биохимические показатели у 81,5% принимавших препарат в дозе 800 мг/сут нормализовались к концу 1-го месяца терапии, в то время как при использовании дозы 1200 мг те же результаты были достигнуты у 86,2% пациентов уже к 10-му дню лечения. Примечательно, что эти авторы отмечали сохранение достигнутых показателей спустя 2 месяца после прекращения терапии.

Дополнительные преимущества могут быть получены при комбинированном приеме препарата: вначале парентерально, а затем — *per os*. Внутривенное введение препарата, по мнению G. Manzillo и соавт., значимо эффективнее плацебо по влиянию на кожный зуд и результаты функциональных печеночных тестов у пациентов с хроническими холестатическими заболеваниями печени и острым гепатитом, ускорению выздоровления от острых гепатитов [21]. Последующий длительный прием препарата *per os* позволяет не только поддержать ответ на лечение, но и индуцировать его у тех пациентов, у которых при парентеральном введении препарата ответ не был достигнут.

В большом исследовании (447 больных в 27 исследовательских центрах), проведенном Н.В. Харченко и соавт., оценивали клинические и биохимические исходы лечения SAdMe внутрипеченочного холестаза в зависимости от схемы лечения и приверженности пациентов терапии [2]. Снижение уровня билирубина было достоверно более выраженным при использовании препарата Гептрал® (SAdMe) в среднесуточной дозе 1200 и 1600 мг по сравнению с 400 и 800 мг. При этом переносимость препарата была достаточно хорошей: нежелательные явления зарегистрированы только у 0,7% больных. Серьезные

нежелательные явления были выявлены у 2 (0,4%) пациентов, причем у одного они не были связаны с приемом препарата (больной умер от кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода).

Как часть исследования было рассмотрено влияние препарата Гептрал® (SAdMe) на утомляемость и слабость. Данный аспект работы представляет чрезвычайный интерес, так как несмотря на обширный массив опубликованных данных об опыте применения гепатопротекторов для коррекции измененных результатов функциональных печеночных тестов, сведений об их влиянии на слабость в доступной литературе нет.

Слабость присуща заболеваниям печени, а «изнуряющая усталость» рассматривается как самостоятельное показание к назначению противовирусной терапии по поводу гепатита С [12]. Эти симптомы встречаются у 59% мужчин и 48% женщин с хроническим гепатитом С, более выражены у пациентов с ЦП, чем у больных с отсутствием/минимальным фиброзом (66 против 49%). Излечение от гепатита С существенно снижает частоту «изнуряющей усталости» (на 33-53% по сравнению с исходной), однако не устраняет ее у всех излечившихся больных [14]. В упомянутом выше исследовании Н.В. Харченко и соавт. продемонстрировали более значимое снижение интенсивности симптома утомляемости через 2 недели лечения в группе больных с внутрипеченочным холестазом, принимавших Гептрал® [2]. Похожие результаты были получены и А.Ю. Барановским и соавт. у пациентов с жировой болезнью печени [1]. Частота астенического синдрома во время приема препарата Гептрал® снижалась в 2 раза через 1 месяц от начала приема препарата и в 4 раза — после 4 месяцев лечения. Через 2 месяца после окончания приема препарата стойкий терапевтический эффект сохранялся у 68,8% пациентов.

Данные исследования, свидетельствующие о возможности использования препарата Гептрал® (SAdMe) для коррекции утомляемости у пациентов с разными заболеваниями печени, представляются очень важными и перспективными в плане дальнейшего изучения.

Существующая доказательная база позволяет говорить о том, что SAdMe предпочтительно применять длительное время, особенно в том случае, когда воздействие повреждающего печень фактора нельзя устранить полностью или хотя бы частично [30]. Прием препарата в течение нескольких месяцев и даже лет является целесообразным и безопасным [30]. Наличие эффекта последующего позволяет предположить, что повторяющиеся курсы терапии могут быть альтернативой непрерывному лечению, однако данное положение нуждается в дополнительном подтверждении [1, 2].

Поскольку имеется четкая корреляция между дозой SAdMe и клиническим эффектом, при выборе дозы препарата следует руководствоваться выраженностью печеночной дисфункции [13, 16, 28]. В случае когда необходимо быстрое достижение эффекта от приема препарата, SAdMe можно назначать парентерально [16]. В этом случае можно рассчитывать на получение эффекта уже к 7-му дню приема [28]. Последующее длительное применение препарата *per os* позволяет не только сохранить достигнутый эффект, но и способствует дальнейшей нормализации результатов функциональных печеночных тестов и даже может индуцировать ответ на лечение у больных, у которых

при парентеральном введении эффект отсутствовал или был недостаточным.

Имеющиеся данные о способности SAdMe снижать выраженность утомляемости и слабости, присущей хроническим заболеваниям печени, может быть дополнительным доводом в пользу выбора данного гепатопротектора для комплексного лечения пациентов с заболеваниями печени [2].

По всей видимости, перечисленные выше принципы могут рассматриваться как общие при проведении гепатопротекторной терапии. Однако эффективность и правомочность использования с этой целью препаратов других групп должна быть доказана в рандомизированных клинических исследованиях.

Литература

- Baranovskiy A.Y. Primenenie S-adenozilmetionina (Geptrala®) v terapii bolnykh nealkogolnyim steatogepatitom / A.Y. Baranovskiy, K.L. Rayhelson, N.V. Marchenko // Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, hepatologii. — 2010. — № 1. — P. 3-10 (Russian).
- Harchenko N.V. Ademetionin v lechenii vnutriphechenochnogo holestaza v rutinnoy klinicheskoy praktike v Ukraine: prospektivnoye postmarketingovoe observatsionnoye issledovanie / N.V. Harchenko // Suchasna gastroenterologiya. — 2013. — № 5. — P. 60-68 (Russian).
- A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis / N. Roncaglia [et al.] // BJOG. — 2004. — № 2. — P. 17-21.
- A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy / P. Nicastrì [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1998. — Vol. 105, № 11. — P. 1205-1207.
- A trial of ademetionine in the treatment of intrahepatic biliary stasis viral hepatitis / B. Qin [et al.] // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. — 2000. — Vol. 8, № 3. — P. 158-160.
- Allen R. Serum betaine, N, N-dimethylglycine and N-methylglycine levels in patients with cobalamin and folate deficiency and related inborn errors of metabolism / R. Allen, S. Stabler, J. Lindenbaum // Metabolism. — 1993. — Vol. 42, № 11. — P. 1448-1460.
- Anstee Q. S-adenosylmethionine (SAdMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility / Q. Anstee, C. Day // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 57, № 5. — P. 1097-1109.
- Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial / M. Abdelmalek [et al.] // Hepatology. — 2009. — Vol. 50, № 6. — P. 1818-1826.
- Changes in S-adenosylmethionine synthetase in human liver cancer: molecular characterization and significance / J. Cai [et al.] // Hepatology. — 1996. — Vol. 24, № 5. — P. 1090-1097.
- Chavez M. SAdMe: S-Adenosylmethionine / M. Chavez // Am. J. Health Syst. Pharm. — 2000. — Vol. 57, № 2. — P. 119-123.
- Chiaie R. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAdMe) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies / R. Chiaie, P. Pancheri, P. Scapicchio // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76, № 5. — P. 1172S-1176S.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C2015 // J. Hepatol. — 2015. — Vol. 63. — P. 199-236.
- Effects of S-adenosylmethionine on liver methionine metabolism and steatosis with ethanol-induced liver injury in rats / G. Zuojiang, [et al.] // Hepatol. Int. — 2008. — Vol. 2, № 3. — P. 346-352.
- Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study / S. Sarkar [et al.] // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 57, № 5. — P. 946-952.
- Finkelstein J. Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess / J. Finkelstein, J. Martin // J. Biol. Chem. — 1986. — Vol. 261, № 4. — P. 1582-1587.
- Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial / G. Fiorelli // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. — 1999. — Vol. 60, № 6. — P. 335-348.
- Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury / M. Martinez-Chantar [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76, № 5. — P. 1177S-1182S.
- Lieber C. S-adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects — an introduction / C. Lieber, L. Packer // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76, № 5. — P. 1148S-1150S.
- Liver-specific methionine adenosyltransferase MAT1A gene expression is associated with a specific pattern of promoter methylation and histone acetylation: implications for MAT1A silencing during transformation / L. Torres [et al.] // FASEB. — 2000. — Vol. 14, № 1. — P. 95-102.
- Lu S. S-adenosylmethionine / S. Lu // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2000. — Vol. 32, № 4. — P. 391-395.
- Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-adenosyl-L-methionine (SAdMe) in cholestatic patients with liver disease / G. Manzillo [et al.] // Drug Invest. — 1992. — Vol. 4. — P. 90-100.
- Noureddin M. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine / M. Noureddin, J. Mato, S. Lu // Exp. Biol. Med. (Maywood). — 2015. — Vol. 240, № 6. — P. 809-820.
- Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study / M. Frezza [et al.] // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99, № 1. — P. 211-215.
- Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases / D. Belmont [et al.] // Ann. Med. Intern. — 1996. — Vol. 13, № 1. — P. 9-15.
- Pathogenesis of methionine-induced toxicity / D. Hardwick [et al.] // Metabolism. — 1970. — Vol. 19, № 5. — P. 381-391.
- Rambaldi A. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases / A. Rambaldi, C. Gluud // Cochrane Database Syst. Rev. — 2006. — № 2. — CD002235.
- Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma / M. Avila [et al.] // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 33, № 6. — P. 907-914.
- Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose Sadenosyl-L-methionine administration / M. Frezza [et al.] // Hepatology. — 1984. — Vol. 4, № 2. — P. 274-278.
- Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium / V. Purohit [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — Vol. 86, № 1. — P. 14-24.
- S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial / J. Mato [et al.] // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30, № 6. — P. 1081-1089.
- S-adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function / J. Mato [et al.] // FASEB. — 2002. — Vol. 16, № 1. — P. 15-26.
- Studies in methionine and sulfur metabolism. I. The fate of intravenously administered methionine, in normal individuals and in patients with liver damage / L. Kinsell [et al.] // J. Clin. Invest. — 1948. — Vol. 27, № 5. — P. 677-688.
- TUDCA, UDCA and ademetionine (Ade) in the treatment of alcohol-induced liver damage / E. Trespi [et al.] // J. Hepatol. — 1997. — Vol. 26 (suppl. 1). — P. 128.

