

Адеметионин в лечении заболеваний печени

7S-аденозил-L-метионин (SAdMet; адеметионин, оригинальный препарат Гептрал) является важной метаболически плеiotропной молекулой, которая принимает участие во многих клеточных реакциях в качестве предшественника синтеза глутатиона и основного донатора метильной группы, необходимой для метилирования нуклеиновых кислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков. При хронических заболеваниях печени синтез SAdMet угнетается, что может усугубить повреждение данного органа. На этом основании было предложено применять SAdMet в качестве терапии различной печеночной патологии.

Печеночный метаболизм и физиологическая роль адеметионина

Адеметионин синтезируется из пищевого метионина посредством реакции, которая катализируется ферментом метионаденозилтрансферазой (MAT). Для данной реакции необходима метаболическая энергия (АТФ). Фермент MAT существует в 3 различных формах. Различия в регуляторных и кинетических свойствах трех изоформ MAT приводят к тому, что MATII вносит незначительный вклад в синтез адеметионина в печени. Проходя путь трансметилирования, адеметионин превращается в гомоцистеин. Последний попадает в путь транссульфурирования и превращается в глутатион, характеризующийся важными функциями – противокислительной и гепатопротекторной. Адеметионин также является предшественником в синтезе полиаминов, который проходит посредством реакции декарбокислирования. Снижение уровня адеметионина может быть связано с нарушением функции данного пути.

Окислительный стресс, развитию которого способствует потребление алкоголя, вирусный гепатит и т. п., высокий уровень синтеза NO, воспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухоли – TNF) снижают активность MATI/III, а следовательно, и синтез адеметионина и глутатиона. Низкие уровни глутатиона, в свою очередь, ведут к снижению защиты от окислительного стресса, и это усугубляет поражение печени.

Адеметионин может модулировать баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, поскольку он снижает продукцию TNF и индуцирует синтез противовоспалительных цитокинов. SAdMet не только ингибирует апоптоз в нормальных гепатоцитах, но и индуцирует апоптоз в линиях раковых клеток. Таким образом, адеметионин может предотвращать внутрипеченочный канцерогенез.

Учитывая современное понимание метаболизма метионина и физиологической роли SAdMet, было выдвинуто предположение, что лечение адеметионином способно снижать интенсивность поражения печени и уменьшать риск развития гепатоцеллюлярной карциномы при хроническом заболевании печени. Важно, что эти результаты не могут быть достигнуты путем повышения поступления метионина с пищей, поскольку даже 7-кратное увеличение потребления метионина неспособно значительно увеличить SAdMet печени и в то же время может усилить потенциально вредное накопление метионина, которое наблюдается у больных циррозом.

Терапия адеметионином при заболеваниях печени

Внутрипеченочный холестаз (ВПХ) является синдромом, который развивается вследствие нарушения выделения желчи на сублобулярном уровне. Он может возникать по следующим причинам: гепатоцеллюлярное повреждение, включая вирусный, алкогольный гепатит или длительное применение полного парентерального питания; изменения канальцевых мембран, что часто наблюдается при медикаментозном поражении печени (например, вследствие терапии оральными контрацептивами, антибиотиками и т. д.); генетические дефекты в транспортных желчи; обструкция канальцев или протоков; дуктопения.

Одно из первых клинических испытаний адеметионина при ВПХ было многоцентровым, двойным слепым плацебо контролируемым и включало 220 пациентов (68% с циррозом печени, 26% с хроническим вирусным гепатитом, 6% с первичным билиарным циррозом) (M. Frezza et al., 1990). Лечение с применением адеметионина (1,6 г/сут) привело к значительно уменьшению симптомов (зуда и общей слабости) и улучшению уровня биохимических маркеров ВПХ. Значительно больше пациентов, которые получали лечение с применением адеметионина (84%), сообщали о существенном (более чем на 50%) улучшении общего самочувствия по сравнению с таковыми участников, принимавших плацебо (29%). Эти результаты подтверждаются данными, полученными в нерандомизированном наблюдательном исследовании без контроля плацебо (Fiorelli et al., 1999), в котором сравнивали 2 парентеральных режима дозирования адеметионина. Авторы метаанализа 4 менее крупных гетерогенных исследований, в которых принимали участие пациенты с ВПХ смешанной этиологии, не связанным с беременностью, пришли к выводу, что терапия с применением SAdMet превосходит плацебо, значительно уменьшая зуд (относительный риск 0,45; 95% доверительный интервал 0,37-0,55) и уровень билирубина в сыворотке (p=0,02).

Алкогольная болезнь печени (АБП) является значимой проблемой во всем мире. Избыточное потребление алкоголя (>20 г этанола в сутки для женщин; >30 г/сут для мужчин) ассоциируется с прогрессирующим поражением печени, которое варьирует от стеатоза до цирроза. Злоупотребление алкоголем ведет к продукции активных форм кислорода, высвобождению провоспалительных цитокинов и активации врожденного иммунитета. Кроме того, развивается множественный дефицит питательных веществ, включая витамины В₁, В₆, В₁₂ и фолиевую кислоту, которые необходимы для нормального метаболизма метионина. Их дефицит нарушает реметилирование гомоцистеина и его метаболизм для формирования глутатиона, в результате чего снижается уровень защиты от окислительного стресса. В исследованиях с применением биопсии печени у пациентов с алкогольным гепатитом было выявлено снижение уровня адеметионина и экспрессии гена MAT1A. Схожие результаты были получены у больных как с алкогольным, так и с неалкогольным циррозом печени.

В многоцентровом исследовании адеметионина 123 пациента с АБП (у четверти из них также присутствовал хронический вирусный гепатит) были рандомизированы для получения адеметионина 1,2 г/сут или плацебо (J.M. Mato et al., 1999). Оценивались показатели общей смертности, трансплантации печени, осложненной заболеваний печени и клинической биохимии. Как показали результаты, совокупная конечная точка общей смертности и трансплантации в двух группах статистически не отличалась (p=0,077). Однако при исключении из анализа пациентов с более поздней стадией заболевания разница была достоверной (29% в группе плацебо по сравнению с 12% в группе адеметионина; p=0,025). Результаты этого исследова-

ния свидетельствуют о потенциальном положительном эффекте адеметионина у пациентов с хроническим заболеванием печени легкой или умеренной степени.

АБП и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) обладают сходными значительными гистологическими чертами. На сегодня появляется все больше данных о том, что НАЖБП и АБП могут также иметь общие патогенетические механизмы. Адеметионин способен оказывать благоприятное влияние на патогенез НАЖБП, поскольку он является предшественником глутатиона и донатором метильной группы для фосфатидилхолина, который необходим для структуры липопротеинов очень низкой плотности и экспорта триглицеридов в печени.

Доказательства роли адеметионина при НАЖБП были получены в доклинических исследованиях. У грызунов длительное следование рациону с дефицитом метионина-холина приводило к снижению уровня SAdMet и развитию стеатогепатита. У мышей MATO без гена MAT1A наблюдалось снижение мобилизации триглицеридов, секреции триглицеридов в липопротеины очень низкой плотности и синтеза фосфатидилхолина. При этом 7-дневная терапия с применением адеметионина восполняла данный дефицит (A. Capo et al., 2011).

Большой интерес представляют недавние исследования, в которых продемонстрировано, что адеметионин может быть эффективной дополнительной терапией для лечения **хронического гепатита С**. В клиническом исследовании в группе 24 пациентов с HCV генотипа 1 и отсутствием клинического ответа было установлено, что добавление адеметионина к терапии с применением пегилированного α -интерферона и рибаварина ассоциируется с улучшенной вирусной кинетикой и более высокими уровнями раннего и продолжительного вирусного клиренса (Q. Liu et al., 2011). При лечении адеметионином также наблюдался более высокий уровень экспрессии интерферонстимулирующих генов в мононуклеарных клетках периферической крови. На основании полученных результатов авторы исследования пришли к выводу, что адеметионин является первым интерферонсенсibiliзирующим препаратом с эффективностью in vivo и может быть полезным добавлением к терапии, основанной на интерфероне.

Таким образом, на сегодня получены убедительные доказательства того, что адеметионин играет важнейшую физиологическую роль в поддержании нормальной функции печени и здоровья в целом. Гепатоцеллюлярная концентрация адеметионина может влиять на различные патофизиологические процессы, включая окислительный стресс тканей, функции митохондрий, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественные трансформации. Результаты разностороннего действия адеметионина на метаболизм явились основанием для его широкого применения в гепатологии для профилактики и лечения внутрипеченочного холестаза, защиты печени от влияния гепатотоксических веществ, алкоголя, медикаментов и инфекционных агентов.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил **Александр Гладкий**



ГЕПТРАЛ®
Адеметионин

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ГЕПТРАЛ®

Регистрационное удостоверение: № UA/6993/01/01, № UA/6993/02/01.
Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адеметионина; **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Код АТС А16А А02. **Показания.** Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутрипеченочный холестаз беременных; депрессивные синдромы. **Противопоказания.** Генетические дефекты, которые влияют на метиониновый цикл и/или вызывают гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин бета-синтазы, дефект метаболизма витамина В12). Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. **Способ применения и дозы.** Лечение обычно начинают с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределять на 2-3 приема. Готовить раствор для инъекций нужно непосредственно перед применением. Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют иной цвет, кроме от белого до желтого, необходимо отказаться от их применения. **Начальная терапия.** Внутривенно или внутримышечно: рекомендуемая доза составляет 5 – 12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 400 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 800 мг. Длительность начальной парентеральной терапии составляет 15 – 20 дней при лечении депрессивных синдромов и 2 недели при лечении заболеваний печени. Перорально (внутри): рекомендуемая доза составляет 10 – 25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Поддерживающая терапия:** по 2-4 таблетки в сутки (800-1600 мг/сут). Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. **Побочные реакции.** По данным 22-х проведенных клинических исследований лечения адеметионином побочных реакции наблюдались у 7,2% от общего числа пациентов. Наиболее часто сообщалось о тошноте, боли в животе, диарее. В клинических исследованиях сообщалось о развитии следующих побочных явлений, причину связи с препаратом не всегда было возможно установить: инфекции мочевыводящих путей, спутанность сознания, бессонница, головокружение, головная боль, парестезии, сердечно-сосудистые расстройства, диарея, повышенный фиброз, вздутие живота, боль в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечная боль, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота; печеночная колика, цирроз печени; гипергидроз, зуд, кожные реакции; артралгия, мышечные судороги, астения, озноб, реакции в месте введения, гриппоподобные симптомы, слабость, периферические отеки, гипертония. При постмаркетинговом применении наблюдались гиперчувствительность, анафилактические реакции или анафилактические реакции, тревога, отек гортани, реакции в месте введения (очень редко с некрозом кожи), ангионевротический отек, аллергические кожные реакции, редко были сообщения о суицидальных мыслях/поведении. **Применение в период беременности или кормления грудью.** Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало каких-либо побочных реакций. Адеметионин в I и II триместре беременности следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения пользы для матери/ребенка для плода. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца. **Взаимодействие.** Было сообщено о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае допущается теоретически, следует с осторожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан. **Категория отпуска.** По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Абботт Лабтораториз ГмбХ»:
01032, г. Киев, ул. Жилинская, 110, 2 этаж,
тел.: +380 (44) 498 60 80, факс: +380 (44) 498 60 81

Abbott
A Promise for Life