

Адеметионин в лечении алкогольной болезни печени

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания, связанные с употреблением алкоголя, занимают 3-е место среди основных причин смерти и нетрудоспособности в наиболее развитых странах мира и являются ведущей причиной заболеваемости в развивающихся государствах. Этанол поражает многие органы и системы, однако самым частым медицинским последствием злоупотребления алкоголем является алкогольная болезнь печени (АБП), которая составляет 70% случаев в структуре причин ассоциированной смертности. Поэтому понимание механизмов, ответственных за алкогольное повреждение печени, имеет большое клиническое и социальное значение.

Пороговой величиной употребления алкоголя в неделю для развития АБП считается 7-13 алкогольных единиц для женщин и 14-28 – для мужчин (1 единица = 0,33 л пива с содержанием алкоголя 4%). В зависимости от гистологической картины АБП может проявляться как стеатоз, гепатит или цирроз печени.

Одним из важнейших механизмов алкогольиндуцированного повреждения печени является окислительный стресс, возникающий вследствие активации цитохрома P450 2E1 (CYP2E1). Он сопровождается повреждением митохондрий, активацией апоптоза, зависящего от эндоплазматического ретикулаума, и стимуляцией синтеза липидов. Последствием окислительного стресса является стимуляция перекисного окисления липидов с образованием широкого спектра реактивных продуктов распада, включая альдегиды, такие как малоновый диальдегид и 4-гидроксиноненал, а также липидные гидроперекиси. Многие продукты перекисного окисления липидов являются высокорективными и путем взаимодействия с компонентами клетки способствуют образованию антигенных веществ, стимулирующих иммунные ответы, подобные наблюдающимся при атеросклерозе и различных аутоиммунных заболеваниях.

Данные, полученные на животных моделях АБП и у пациентов с острым алкогольным гепатитом, указывают на ведущую роль фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor – TNF), который продуцируют клетки Купфера. Участие окислительного стресса в TNF-индуцированной цитотоксичности при алкогольиндуцированном повреждении печени опосредовано повышенным образованием реактивных радикалов кислорода. Перекисный потенциал TNF в гепатоцитах ограничен митохондриями, т. е. эти органеллы являются мишенью TNF. Хроническое употребление алкоголя вызывает избирательное истощение в митохондриях глутатиона, ответственного за «судьбу» гепатоцитов в условиях действия TNF. Было показано, что TNF может индуцировать некроз и апоптоз только тех клеток, в митохондриях которых уровень глутатиона резко снижен.

В ряде исследований было установлено, что у пациентов с АБП и алкогольным циррозом в крови повышен уровень аминокислоты метионина, при этом его клиренс после приема внутрь у таких больных снижен. Сходные изменения метаболизма метионина получены в экспериментальных исследованиях на животных при повреждении печени, вызванном этанолом и четыреххлористым углеродом. Интересно, что дополнительное назначение метионина не только не предотвращало жировой гепатоз и цирроз, но и приводило к побочным эффектам.

Ключевым моментом для понимания нарушений обмена метионина при АБП явилось выявление у больных циррозом печени снижения активности фермента метиладенозилтрансферазы (MAT; синоним – S-адеметионинсинтетаза) на 50% по сравнению с показателями в контрольной группе. Эти находки были продемонстрированы также во многих экспериментальных моделях алкогольного и токсического повреждения печени у мышей и бабуинов. Снижение активности MAT приводит к нарушению клеточного синтеза адеметионина и многих метаболических реакций, протекающих с его участием.

Адеметионин (SAMe, оригинальный препарат Гептрал) представляет собой природное вещество, производное L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты, которое синтезируется в печени. SAMe широко распространен во всех биологических системах организма и вовлечен в разнообразные метаболические процессы.

Адеметионин участвует в трех наиболее важных метаболических процессах: трансметилировании, транссульфурировании и аминокпропилировании. В этих реакциях он выступает как донатор метильных групп или индуктор ферментов. Значительное количество биохимических каскадов, в которых задействованы перечисленные реакции, определяет многообразие биологических эффектов SAMe.

Результаты разностороннего действия адеметионина на метаболизм явились основанием для его использования в гепатологии с целью профилактики и лечения внутрипеченочного холестаза, защиты печени от гепатотоксических веществ, в т. ч. от алкоголя, других наркотических средств, препаратов, инфекционных агентов. С современных позиций адеметионин воспринимается не только как продукт метаболизма метионина, но и как клеточный переключатель, который регулирует такие важные печеночные функции, как регенерация, дифференцировка и чувствительность к повреждению. Установлено, что адеметионин и зависимые от него метаболиты (например, такие как фосфатидилхолин) обладают протекторным эффектом в экспериментальных моделях повреждения печени и пациентов с циррозом, в т. ч. алкогольной этиологии.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что парентеральное и пероральное применение SAMe повышает концентрацию глутатиона в печеночной ткани, восстанавливает нарушенный транспорт глутатиона из цитозоля через митохондриальную мембрану. В экспериментальных моделях повреждения печени и моноцитах периферической крови пациентов с алкогольным циррозом было установлено, что адеметионин снижает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF.

Эффективность SAMe в лечении алкогольиндуцированных повреждений печени доказана клинически. J.M. Mato и соавт. провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование с участием 123 пациентов с АБП, которые получали адеметионин в дозе 1200 мг/сут перорально или плацебо в течение 2 лет. У всех участников исследования был диагностирован алкогольный цирроз печени, в 84% случаев диагноз был гистологически подтвержден. 62 пациента получали адеметионин, 61 больной принимал плацебо. Результаты исследования показали, что длительная терапия адеметионином дает возможность улучшить выживаемость или отсрочить необходимость трансплантации у пациентов с АБП, особенно на ранних стадиях процесса. При исключении из анализа пациентов с циррозом печени стадии C по классификации Child-Pugh доля умерших и нуждавшихся в трансплантации печени (первичная конечная точка) составила 25% в группе плацебо по сравнению с 12% в группе адеметионина. Общая смертность в конце исследований составила 16% в группе адеметионина и 30% в группе плацебо.

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, проведенном G. Manzillo и соавт., приняли участие 420 больных с острыми и хроническими заболеваниями печени, в т. ч. лица, злоупотребляющие алкоголем. Согласно полученным результатам, применение адеметионина в дозе 800 мг внутривенно в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 1600 мг 8 нед обеспечило клинический ответ на терапию у 60% пациентов против 34% больных группы плацебо.

Следует отметить, что хотя АБП сопровождается повышенным окислительным стрессом, исследования других антиоксидантов, таких как витамин E и силимарин, не показали значимого улучшения выживаемости у пациентов с АБП и алкогольным циррозом.

В контексте АБП важным преимуществом адеметионина является его антидепрессивное действие, поскольку эмоциональные нарушения возникают практически у каждого злоупотребляющего алкоголем пациента с симптомами общей депрессии и аффективными расстройствами. Депрессия может приводить к усилению злоупотребления алкоголем, образуя порочный круг. При этом классические антидепрессанты сами могут оказывать гепатотоксическое действие. В то же время адеметионин сочетает свойства гепатопротектора и обладает выраженной антидепрессивной активностью. Кроме того, SAMe обладает антинейротоксическим эффектом, что очень важно в лечении АБП, так как токсичный метаболит этанола ацетальдегид проходит через гематоэнцефалический барьер и оказывает повреждающее действие на центральную нервную систему.

Таким образом, адеметионин можно считать гепатопротектором выбора при АБП, поскольку он восполняет дефицит эндогенного адеметионина, стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге – основных органах-мишенях, которые поражаются при АБП. Результаты исследований показывают, что применение адеметионина у пациентов с АБП уменьшает повреждение печени благодаря предотвращению снижения уровней эндогенного SAMe и глутатиона. Наибольшей эффективности от назначения адеметионина можно ожидать на начальных стадиях АБП, до развития декомпенсированного цирроза печени.

Подготовил Александр Гладкий

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ГЕПТРАЛ®

Регистрационное свидетельство: № UA/6993/01/01, № UA/6993/02/01.

Состав

1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфоната, 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 гипергомоцистеинемии (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 его применением в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределять на 2-3 приема. Готовить раствор для инъекций необходимо непосредственно перед применением. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют иной цвет (кроме от белого до желтоватого), необходимо отказаться от их применения.

Начальная терапия. Внутривенно или внутримышечно: рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза – 400 мг/сут, общая суточная доза не должна превышать 800 мг. Длительность начальной парентеральной терапии составляет 15-20 дней при лечении депрессивных синдромов и 2 нед при лечении заболеваний печени. **Перорально (внутри):** рекомендованная доза – 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза – 800 мг/сут, 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 проведенных клинических исследований лечения адеметионином, побочные реакции наблюдались у 7,2% от общего количества пациентов. Наиболее часто отмечались тошнота, боль в животе, диарея. В клинических исследованиях сообщалось о развитии следующих побочных явлений, причинную связь которых с препаратом не всегда было возможным установить: инфекции мочевыводящих путей; спутанность сознания, бессонница; головокружение, головная боль, парестезии; сердечно-сосудистые расстройства; приливы, поверхностный флебит; 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; астеня, озноб, реакции в месте введения, гриппоподобные симптомы, слабость, периферические отеки, гипотермия. При постмаркетинговом применении наблюдались гиперчувствительность, анафилактикоидные 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

Назначение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало каких-либо побочных реакций. Адеметионин в I и II триместрах беременности следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения польза для матери/риск для плода. В период кормления грудью адеметионин назначают только тогда, когда польза от его применения для матери превышает риск для младенца.

Дети

Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены.

Взаимодействие

Было сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае допускается теоретически, следует с осторожностью его применять 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

Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине:
01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110, 2-й этаж;
тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

PR-UA-HEP-12(04/14)