



Abbott

# Гептрал®

АДЕМЕТИОНИН



ОДНА ЖИЗНЬ – ОДНА ПЕЧЕНЬ



## ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ БЫСТРОЕ УЛУЧШЕНИЕ САМОЧУВСТВИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ<sup>1, 2</sup>

### 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 адemetионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адemetионина. **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. 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 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):** рекомендованная доза составляет 10–25 мг/кг массы тела 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 адemetионом побочные 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 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; астения, озноб, реакции в месте введения, гриппоподобные симптомы, слабость, периферические отеки, гипертермия. 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 адemetионина в III триместре беременности не вызвало каких-либо побочных реакций. Адemetионин в I и II триместре беременности следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения польза для матери/риск для плода. В период кормления грудью адemetионин применяют только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адemetионина у детей не установлены. **Взаимодействие.** Было сообщено о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адemetионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адemetионина в данном случае допускается теоретически, следует с осторожностью применять адemetионин 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.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Гептрал®.

2. Anstee Q. A., Day C. P. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. J. of Hepatol.; 2012; 57: 1097–1109.

### 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 этаж, тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.**

# Международный день здорового пищеварения-2015

Ежегодно 29 мая отмечается Международный день здорового пищеварения, учрежденный Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO) в 2004 г. Под эгидой WGO профессиональные общества более 50 стран мира в этот день проводят мероприятия по привлечению внимания общественности к актуальным проблемам здравоохранения, связанным с заболеваниями органов пищеварения. С 2008 г. День здорового пищеварения отмечается и в нашей стране по инициативе Украинской гастроэнтерологической ассоциации, при поддержке Министерства здравоохранения и компаний-партнеров. По традиции WGO определяет тему очередного Дня здорового пищеварения. В 2014 г. обсуждалась роль микрофлоры кишечника человека в поддержании здоровья. В этом году эксперты обратили внимание на проблему изжоги как распространенного и недооцененного симптома заболеваний желудочно-кишечного тракта с потенциально опасными последствиями.



Международный день здорового пищеварения-2015 в Украине проходил в формате научного онлайн-симпозиума с центральной студией в г. Киеве при участии врачебных аудиторий и научных школ Винницы, Днепропетровска, Житомира, Запорожья, Львова, Одессы, Харькова. Генеральным спонсором мероприятия выступила компания «Абботт», известная широкой линейкой препаратов для гастроэнтерологии. Симпозиум был посвящен 50-летию кафедры гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика, которая является флагманом последипломного образования украинских гастроэнтерологов и принимает активное участие в международных образовательных и научных проектах. Ведущая кафедра — член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталья Вячеславовна Харченко открыла работу симпозиума обзором основных новостей с 50-го юбилейного Международного конгресса Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL), который проходил 22-26 апреля в г. Вене (Австрия). Подробные отчеты украинской делегации о состоявшемся масштабном научном форуме представлены на страницах этого номера газеты.

Главной темой Дня здорового пищеварения — изжоге, а также ее последствиям и подходам к лечению посвятили свои лекции профессор А.Э. Дорощев и И.Н. Скрыпник. Тематика симпозиума также включала лекции по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (профессор Ю.М. Степанов), ее связи с желчным рефлюксом (профессор Т.Д. Звягинцева), внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (профессор Н.Б. Губергриц), дисбиозами желудочно-кишечного тракта (профессор Г.Д. Фадеенко). О возможностях современной эндоскопической диагностики рефлюксных поражений пищевода рассказал доцент С.В. Музыка. Вопросам питания больных с кислотозависимыми заболеваниями посвятили выступление главный диетолог Министерства здравоохранения Украины, доцент О.В. Швец. Профессор Г.А. Анохина представила новые данные о физиологической роли незаменимых нутриентов — витаминов С, В, фолиевой кислоты и биотина. Профессор О.Я. Бабак обратил внимание аудитории на окислительный стресс как универсальный механизм повреждения гепатоцитов при заболеваниях печени и возможность найти антиоксидантную защиту в привычных продуктах питания.

Центральным событием дня стала лекция профессора Хосе Мато (Испания), который принимал активное участие в исследованиях физиологической роли S-аденозилметионина и доказал способность этой молекулы снижать смертность и потребность в трансплантации у пациентов с циррозом печени. Подобно глюкозе и АТФ S-аденозилметионин (синонимы — адеметионин, SAME, AdoMet) является естественным метаболитом всех живых организмов — от бактерий до клеток

организма человека. В то время как глюкозы, триглицеридов и холестерина в рационе питания в избытке, а клетки абсорбируют эти нутриенты из крови, содержание SAME в пище скудное, значительная его часть синтезируется внутриклеточно из L-метионина в АТФ-зависимой реакции, которая катализируется ферментом метионинаденилтрансферазой (MAT). MAT существует в трех изоформах, но для синтеза SAME наибольшее значение имеют формы I и III, которые обеспечивают синтез 6-8 г SAME в сутки. Гены MATI/III в наибольшей степени экспрессируются в печени у взрослых людей, где существует высокая способность



генерировать АТФ для обеспечения синтеза SAME. Каждая клетка регулирует синтез SAME в соответствии с собственными потребностями. Более того, в отличие от глюкозы, триглицеридов и холестерина SAME не секретруется печенью для использования другими тканями, а потребляется внутриклеточно.

В организме человека SAME является ключом к трем метаболическим путям — реакциям трансаметилирования, аминопропилирования и транссульфурирования. В реакциях трансаметилирования метильная группа SAME переносится к сотням различных субстратов — от низкомолекулярных токсинов до фосфолипидов и ДНК. Пропиламиновая группа SAME задействована в синтезе полиаминов (спермина и спермидина) — ключевых компонентов хроматина, который в комплексе с ДНК образует хромосомы в ядре всех эукариотических клеток. Метильные и пропиламиновые группы SAME необходимы для таких важных процессов, как регуляция экспрессии генов и функции белков, сборка фосфолипидов клеточных мембран и липопротеинов. При транссульфурировании атом серы SAME используется для образования главного фермента антиоксидантной защиты организма — глутатиона, а также цитопротектора таурина.

Физиологическую роль SAME лектор сравнил с многофункциональным швейцарским армейским ножом: эта молекула влияет на структуру клеточных мембран и хроматина, регулирует функцию генов, антиоксидантную защиту и ряд важных путей липидного обмена.



Сведения о важной роли SAME для функционирования гепатоцитов породили гипотезу о том, что при заболеваниях печени синтез этой молекулы снижается, а введение SAME извне может стать перспективным подходом к лечению. В ранних экспериментах было показано, что у пациентов с циррозом нарушается клиренс предшественника SAME — метионина после перорального или внутривенного введения этой аминокислоты. Впоследствии было установлено, что экспрессия генов, кодирующих ферменты MATI/III, зависит от состояния печени и угнетается уже на ранних стадиях поражения органа, задолго до того, как гистологическая картина становится клинически явной, что обуславливает снижение биосинтеза SAME и патологическое накопление метионина. Дефицит SAME в первую очередь проявляется нарушением метилирования фосфолипидов клеточных мембран. Синтез SAME и фосфатидилхолина нарушается при циррозе

печени, что приводит к повышению проницаемости мембран гепатоцитов, стрессу эндоплазматического ретикулума и патологической секреции липопротеинов очень низкой плотности.

Последствия постоянно сниженного уровня адеметионина профессор Мато и соавт. изучали в экспериментах на мышках MAT0, у которых отсутствует ген, кодирующий фермент синтеза SAME. У этих животных к возрасту 8 мес развивался спонтанный стеатогепатит, а в 14 мес — фиброз и рак печени.

SAME может оказывать влияние на патогенез неалкогольной жировой болезни печени как катализатор митохондриального окисления свободных жирных кислот (СЖК) и донатор метильных групп для синтеза фосфатидилхолина, необходимого для образования липопротеинов очень низкой плотности и утилизации избытка триглицеридов. В условиях дефицита SAME возникает дисбаланс между поступлением/синтезом и выведением/катаболизмом СЖК. Часть их преобразуется в относительно стабильные запасы триглицеридов, депонируемые в гепатоцитах. Когда последние переполняются триглицеридами, избыток СЖК становится причиной активации провоспалительных цитокинов, которые запускают следующую стадию болезни печени — стеатогепатит.

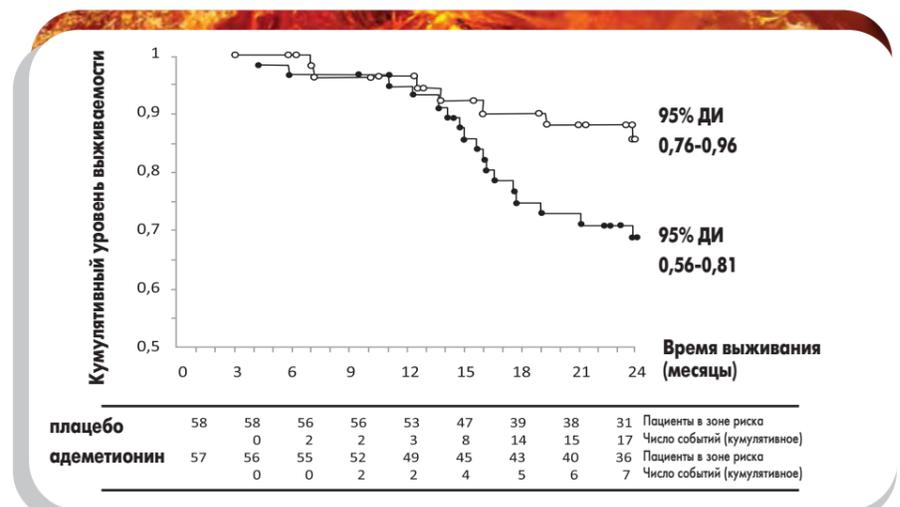


Рис. SAME при алкогольном циррозе печени (X. Мато и соавт., 1999): из всех 115 пациентов с алкогольным циррозом классов А и В по Чайлд-Пью в группе пациентов, которые получали Гептрал, общая смертность и потребность в трансплантации печени была в 2,5 раза ниже (29% в группе плацебо в сравнении с 12% в группе SAME (p=0,025))

Эксперименты на животных показали, что восполнение дефицита SAME может сделать этот процесс обратимым. Мышам с индуцированным стеатогепатитом (отсутствием гена MAT) через желудочный зонд вводили 30 мг/кг массы тела SAME в течение двух месяцев. В результате наблюдалось достоверное уменьшение содержания триглицеридов в печени животных по сравнению с контрольной группой и мышами линии MAT0 со стеатогепатитом, которые получали плацебо. Кроме того, отмечалось уменьшение экспрессии генов, кодирующих промуотеры фиброза печени.

Лектор поделился собственным опытом изучения SAME в качестве перспективной терапии алкогольного цирроза печени. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании (J.M. Mato et al., 1999) оценивали эффекты перорального приема SAME в течение двух лет у 123 пациентов с алкогольной болезнью печени. Примерно четверть больных также страдали хроническим вирусным гепатитом. 62 пациента были распределены случайным образом в группу SAME в дозе 1200 мг/сут, 61 больной — в группу плацебо.

На основании рассмотренных данных лектор сделал общий вывод о том, что SAME является привлекательной терапевтической опцией для терапии ранних стадий хронических заболеваний печени. Учитывая роль SAME в обеспечении жизнеспособности, поддержании функций и защите от повреждения гепатоцитов, а также доказанную на сегодняшний день взаимосвязь между способностью печени поддерживать адекватный ситуации уровень синтеза SAME и возникновением/прогрессированием заболеваний печени, введение SAME извне является перспективным терапевтическим решением уже при первых эпизодах заболевания.

В Украине препарат адеметионина представлен компанией «Абботт» под названием Гептрал и хорошо зарекомендовал себя в качестве гепатопротектора для использования в комплексной терапии хронических заболеваний печени алкогольной, вирусной и другой этиологии.

Подготовил Дмитрий Молчанов