

Адеметионин — надежная защита печени и поддержка пациента во время химиотерапии

Терапия противоопухолевыми препаратами может приводить к развитию лекарственного поражения печени, что нередко становится причиной отмены или отсрочивания последующего курса химиотерапии. В свою очередь, отмена или увеличение интервала между приемами химиопрепаратов создает непосредственную угрозу для жизни пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. Поэтому продолжается поиск лекарственных средств, обладающих защитным действием на клетки печени.

Одним из гепатопротекторов с обширной доказательной базой является S-аденозил-L-метионин (SAMe, адеметионин). Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показали, что адеметионин (Гептрал, Abbot Laboratories S.A.) улучшает клинические и биохимические показатели функции печени, а также проявляет противовоспалительную, антидепрессивную и антиоксидантную эффекты.

В данном обзоре представлены результаты исследований, которые подтверждают защитное действие Гептрала у пациентов с онкологической патологией, а также раскрывают основу гепатопротекторного действия препарата на клеточном уровне.

Актуальность проблемы

Средства противоопухолевой химиотерапии занимают лидирующие позиции по частоте и тяжести вызываемых ими гепатотоксических реакций. Гепатотоксичность, наблюдаемая при лечении большинством химиотерапевтических средств, повышает необходимость в снижении их доз и отсрочивания следующего курса химиотерапии. В результате поражения печени нарушаются все ее функции, в том числе детоксикационная. Цитостатические препараты блокируют функции детоксикации и регенерации клеток, что способствует накоплению лекарственного средства и усугублению повреждающего воздействия на печень.

Поражение печени, вызванное химиотерапевтическими препаратами, может характеризоваться любыми проявлениями известной патологии печени. Для препаратов, используемых в химиотерапии опухолей, характерны следующие морфологические варианты лекарственных поражений печени (R.J. Andrade et al., 2005):

- фиброз (цитостатики);
- стеатогепатит (синтетические эстрогены);
- поражение сосудов:
 - расширение синусоидов (половые стероиды и азатиоприн);
 - пелиоз, который характеризуется образованием крупных полостей, заполненных кровью (синтетические эстрогены, андрогены, антиэстрогеновые и антигонадотропные препараты);
 - веноокклюзионная болезнь (циклофосфан, производные мочевины);
 - острый гепатит (андрогены);
 - канальцевый холестаз (андрогены, эстрогены);
 - склерозирующий холангит (5-фторурацил, цисплатин).

Повреждение печени во время химиотерапии рака не всегда отражает реакцию на противоопухолевые препараты. Следует принимать во внимание возможность возникновения токсической реакции на терапию антибиотиками,

анальгетиками, противорвотными и другими лекарственными средствами. Кроме того, риск развития повреждения печени на фоне химиотерапии могут повышать и другие факторы, в частности наличие у пациента тяжелых фоновых заболеваний, иммуносупрессия, инфицирование вирусами гепатита и другими инфекционными агентами, а также дефицит питания или переход на исключительно парентеральное питание. Однако во многих случаях отличить симптомы собственно заболевания от побочных эффектов лечения довольно непросто.

После определения гистологии рака следующий важный шаг в терапии пациентов с онкопатологией и выборе режима химиотерапии — оценка функции печени. Перед назначением химиотерапии тщательное изучение функций печени позволяет определить противопоказания к тем или иным химиопрепаратам и подобрать наиболее безопасные дозы цитостатических средств. Для оценки степени повреждения печени можно использовать общие критерии гепатотоксичности, предложенные Национальным институтом рака (NCIC-CTC). Полезным является проведение УЗИ брюшной полости или компьютерной томографии, результаты которых позволяют определить патологию желчных путей, выраженность сосудистых и других заболеваний, ассоциированных с онкопатологией.

Адеметионин и его роль в биохимических реакциях организма

Адеметионин является активным сесодержащим метаболитом метионина, который эндогенно синтезируется из метионина и аденозина в цитозоле практически всех клеток организма человека. Данное вещество присутствует во всех тканях и жидкостях организма, однако в наибольшем количестве оно содержится в основном органе его синтеза и потребления — в печени. Таким образом, печень играет ключевую роль в гомеостазе SAMe (J.M. Mato et al., 2007). В этом органе осуществляется преобразование метионина в SAMe, а также происходит до 85% всех реакций метилирования.

Адеметионин играет важную роль в синтезе полиаминов и является источником цистеина; последний необходим для синтеза глутатиона — основного эндогенного гепатопротектора. Известно, что у пациентов с хроническими заболеваниями печени биосинтез SAMe нарушен, что может служить патогенетическим механизмом развития патологии печени и предрасположенности к злокачественной дегенерации.

Выделяют три типа ключевых биохимических реакций, в которых принимает участие адеметионин: реакции трансметилирования, транссульфурирования

и синтез полиаминов. В реакциях трансметилирования адеметионин является донатором метильных групп, необходимых для синтеза широкого ряда молекул в реакциях, катализируемых метилтрансферазой. Так образуются фосфолипиды, в том числе фосфатидилхолин. В свою очередь, фосфолипиды обеспечивают подвижность и поляризацию мембран, что важно в процессе синтеза желчи.

Реакции транссульфурирования отвечают за синтез важнейшего клеточного антиоксиданта глутатиона, недостаток которого характерен практически для всех хронических заболеваний печени. Доказано, что дефицит глутатиона снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов, выделяющихся в процессе оксидантного стресса. Кроме этого, адеметионин является предшественником других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Таурин играет важную роль в детоксикационной функции печени, будучи вовлеченным в конъюгацию желчных кислот. Поскольку конъюгация желчных кислот с таурином способствует увеличению растворимости соединения, снижение содержания таурина ведет к накоплению токсичных желчных кислот в гепатоцитах.

Третья группа реакций, которые происходят с участием адеметионина, — синтез полиаминов. Суть этой реакции

включения в биохимические реакции в организме, что позволяет восполнить дефицит адеметионина. Следует отметить, что SAMe как химически активное соединение чрезвычайно нестабилен. При создании препарата Гептрала на основе адеметионина эта проблема была решена путем присоединения к активному веществу аниона бутандисульфоновой кислоты.

Влияние адеметионина на клеточный рост, апоптоз и рак печени

Адеметионин синтезируется из метионина и аденозина (АТФ) в реакции, которую катализирует метионинаденозилтрансфераза (MAT). Ген MAT — один из 482 генов, необходимых для выживания организма, поскольку MAT является единственным ферментом, который может катализировать биосинтез SAMe. У млекопитающих два гена (MAT1A и MAT2A) кодируют две гомологичные каталитические субъединицы MAT (α_1 и α_2). Ген MAT1A, кодирующий α_1 -субъединицу, экспрессируется в основном в ткани печени и существует в двух изоферментах MAT — MATI (тетрамер) и MATIII (димер). Ген MAT2A кодирует каталитическую субъединицу α_2 , которая представляет собой изофермент MATII, локализованный во многих тканях организма человека. MAT2A и ее гены преобладают в печени плода и постепенно заменяются на MAT1A. Также существует регуляторная субъединица (β), кодируемая геном MAT2 β , который экспрессируется во внепеченочных тканях и в норме не представлен в ткани печени (H.L. LeGros et al., 2000). Свойства MAT и ее изоформ представлены в таблице.

Таблица. Свойства MAT человека

Изоформы MAT	Ген	Каталитическая субъединица	Регуляторная субъединица	Структура	Тканевая локализация	Ингибируется SAMe
MATI	MAT1A	α_1	Нет	Тетрамер	Печень, поджелудочная железа	Нет
MATIII	MAT1A	α_1	Нет	Димер	Печень, поджелудочная железа	Нет
MATII	MAT2A	α_2	β	Различная	Внепеченочная ткань, фетальная печень, ГЦК	Да
	MAT2 β				Внепеченочная ткань, фетальная печень, ГЦК	Не известно

заключается в декарбоксилировании SAMe, при этом аминопропильная группа переносится с аналога адеметионина на путресцин, в результате чего образуется спермидин и метилтиоаденозин. Впоследствии спермидин трансформируется в спермин с образованием второй молекулы метиладенозина. Полиамины путресцин, спермин и спермидин играют важную роль в структуре рибосом. Путресцин стимулирует также пролиферацию гепатоцитов, выступая в роли комитогена эпидермального фактора роста. Эти реакции имеют непосредственное отношение к пролиферации гепатоцитов и регенерации ткани печени.

Эквивалентность Гептрала эндогенному адеметионину определяет высокий уровень эффективности препарата и быстрое достижение лечебного эффекта за счет полного и быстрого

В здоровой ткани печени экспрессируется ген MAT1A, а во внепеченочных тканях — MAT2A. Транскрипция гена MAT1A предотвращает развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). У пациентов с заболеваниями печени экспрессия гена MAT1A снижается, в то время как у пациентов с ГЦК происходит индукция MAT2A и MAT2 β , что способствует росту опухолевых клеток (M.L. Martinez-Chantar et al., 2003). Важно и то, что SAMe непосредственно влияет на экспрессию генов MAT. Доказано, что при снижении содержания адеметионина резко запускается экспрессия гена MAT2A, что можно предотвратить добавлением экзогенного адеметионина (H.P. Yang et al., 2001).

Снижение активности MAT приводит к нарушению клеточного синтеза

Продолжение на стр. 24.

Адеметионин — надежная защита печени и поддержка пациента во время химиотерапии

Продолжение. Начало на стр. 23.

адеметионина и многих метаболических реакций, протекающих с его участием. Доказательство снижения активности фермента МАТ на 50% у больных циррозом печени по сравнению с показателями в контрольной группе (T. Lee et al., 2004) стало ключевым моментом для понимания нарушений обмена метионина. Эти находки также были подтверждены во многих экспериментальных моделях алкогольного и токсического повреждения печени у мышей и бабуинов (S.C. Lu et al., 2000).

В гепатоцитах содержание SАМе зависит от статуса дифференциации клеток, при этом высокий его уровень наблюдается при низкой дифференциации клеток, а низкий — при наличии пролиферирующих гепатоцитов (J. Cai et al., 1998). По данным исследования M.L. Martinez-Chantar, хронический дефицит адеметионина приводит к спонтанному развитию первичного рака печени. В исследовании на животных было показано, что в печени крыс после частичной резекции органа сразу же после операции резко уменьшались уровни адеметионина. Этот процесс совпадал с началом синтеза ДНК и индукцией генов раннего ответа (Z.Z. Huang et al., 1998). Предотвращение этого снижения адеметионина после частичной резекции печени было достигнуто путем введения экзогенного SАМе, что также позволило приостановить синтез ДНК гепатоцитов (R.M. Pascale et al., 1991). На сегодняшний день также доказано, что экзогенный адеметионин подавляет рост клеток гепатомы (J. Cai et al., 1998), предотвращает развитие ГЦК у крыс, получающих карциноген (R.M. Pascale et al., 1995); предотвращает хроническое истощение запасов адеметионина в условиях спонтанного развития ГЦК (M.L. Martinez-Chantar et al., 2002).

Предрасположенность к ГЦК частично можно объяснить нарушением влияния адеметионина на рост опухолевых клеток. В 2002 г. в эксперименте E.R. Garcia-Trevijano и соавт. показали, что одним из молекулярных механизмов ингибирования роста опухолевых клеток адеметионином является угнетение активности фактора роста гепатоцитов (HGF). Адеметионин блокирует митотическую активность этого фактора в гепатоцитах, предполагая снижение HGF-опосредованной активации АМФ-киназы (АМРК), и предотвращает транслокацию белка NuR к цитоплазме гепатоцитов (M.L. Martinez-Chantar et al., 2006).

Функция адеметионина не ограничивается контролем роста клеток печени — он также регулирует их апоптоз, который служит важной мишенью в лечении различных заболеваний печени. В норме количество клеток ткани, элиминирующихся в результате апоптоза, соотносится с количеством клеток, возникших в результате митоза. В условиях патологии возникает нарушение тканевого гомеостаза между пролиферативным процессом и гибелью клеток, что приводит к дебюту заболевания, в том числе болезней печени. Стимуляторы апоптоза,



Рис. 1. Действие Гептрала на апоптоз

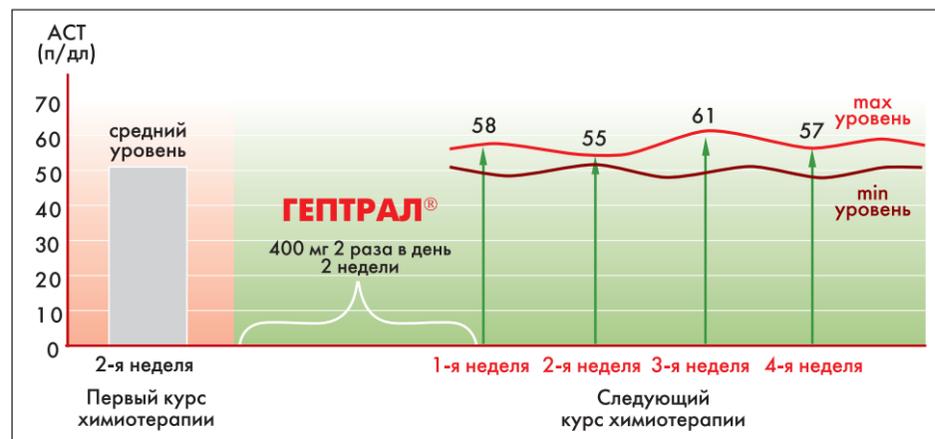


Рис. 2. Уровень АСТ у пациентов после первого и последующих курсов химиотерапии

предрасполагающие к высокой регенеративной активности, увеличивают риск митотической активности, что и служит основой возникновения опухоли. В то же время превалирующая гибель клеток (например, при хронических вирусных гепатитах, алкогольной болезни печени) может привести к острому нарушению функции печени — печеночной недостаточности.

Гибель клеток путем апоптоза способствует развитию многих повреждений печени, которые возможно предотвратить с помощью введения адеметионина. В частности, E. Ansorena и соавт. в 2002 г. показали, что в нормальных гепатоцитах SАМе защищает от апоптоза, индуцированного воздействием омега-3 кислоты, а также индуцирует апоптоз в раковых клетках печени линий HepG2 и NuH-7 посредством митохондриального сигнального каскада реакций.

Интересно, что те же эффекты были выявлены с метилтиоаденозином (МТА), который является продуктом обмена веществ адеметионина в пути полиаминов. МТА можно получить из адеметионина ферментным и неферментным путями (J.M. Mato, S.C. Lu, 2007). Однако в отличие от адеметионина МТА не способствует синтезу глутатиона, не является донатором метильных групп и подавляет

активность метилтрансфераз. Таким образом, эффект адеметионина в регуляции клеточной смерти не зависит от синтеза глутатиона и может быть частично опосредован за счет его преобразования в МТА. Это заключение согласуется с данными исследований, выявивших химиопрофилактические свойства у адеметионина и МТА in vivo на модели химически индуцированного гепатоканцерогенеза у крыс. Также было отмечено, что введение животным адеметионина сопровождалось усиленным образованием апоптотических телец, содержащих ДНК опухолевой природы, в пораженных лимфатических узлах и очагах ГЦК (R.M. Pascale et al., 1995; R. Garcea et al., 1989).

Недавно ученые выдвинули гипотезу, согласно которой одним из механизмов различного действия SАМе и МТА на активность апоптоза в нормальных и раковых клетках печени является воздействие на белок Bcl-x (H.P. Yang et al., 2004). Существуют две различные формы Bcl-x (Bcl-x₁ и Bcl-x_S), которые образуются в результате альтернативного сплайсинга мРНК и белков. Bcl-x₁ является противоапоптотической изоформой (останавливает апоптоз), в то время как Bcl-x_S вместе с белком Вах вызывает апоптотическую гибель клетки.

В 2008 г. S.C. Lu и J.M. Mato в издании Journal of Gastroenterology and Hepatology опубликовали результаты своих наблюдений, показав, что в нормальных гепатоцитах адеметионин обладает антиапоптотической активностью, тогда как в клетках ГЦК проявляет проапоптотическое действие. В клетках рака печени, но не в нормальных гепатоцитах, адеметионин способен селективно индуцировать изоформу Bcl-x₁, запускающую апоптоз. SАМе и МТА селективно индуцируют продукцию Bcl-x_S в опухолевых клетках HepG2 за счет увеличения активности альтернативного сплайсинга. SАМе и МТА также повышают активность индуктора альтернативного сплайсинга протеинфосфатазы-1 и уровень протеинов в опухолевых клетках печени линии HepG2, однако не имеют такого свойства в культуре нормальных гепатоцитов человека. Кроме того, в первичных гепатоцитах человека адеметионин и МТА не оказывают влияния на Bcl-x_S и апоптоз.

Другой механизм дифференциального воздействия адеметионина и МТА на апоптоз в клетках рака печени включает способность этих препаратов ингибировать транскрипцию бетаингомоцистеинметилтрансферазы (BHMT) (X.P. Ou et al., 2007). Снижение экспрессии BHMT приводит к нарушению метаболизма гомоцистеина, что является причиной стресса эндоплазматического ретикулума (C. Ji, N. Kaplowitz, 2003). В действительности терапия МТА повышает маркеры стресса эндоплазматического ретикулума опухолевых клеток. В то же время адеметионин и МТА не влияют на экспрессию BHMT в нормальных гепатоцитах человека (S.C. Lu, 2007). Следовательно, адеметионин можно рассматривать как перспективный препарат для профилактики и лечения рака печени. Молекулярные причины различного ответа нормальных и раковых клеток печени на терапию адеметионином и МТА с вовлечением вышеуказанных механизмов до сих пор остаются неизвестными.

Таким образом, адеметионин как донатор метильных групп действует через каскад биохимических реакций, оказывая влияние на процесс апоптоза в клетках, а именно активирует индуктор апоптоза Bcl-x_S опухолевых клеток и нормализует активность ингибитора апоптоза Bcl-x₁ в здоровых клетках (рис. 1).

Гептрал как эффективное средство сопроводительного лечения при проведении химиотерапии

В 2003 г. в журнале Anticancer Research были опубликованы результаты исследования по изучению протекторного эффекта адеметионина (Гептрала) при развитии токсического поражения печени, вызванного химиотерапией (D. Santini et al., 2003).

В исследование были включены 50 пациентов с различными типами рака, у которых химиотерапия впервые сопровождалась развитием гепатотоксичности. Больные, у которых наблюдались отклонения в функционировании печени до начала химиотерапии, в исследование

не включались. Всем пациентам была назначена пероральная терапия адеметионином в дозе 400 мг 2 р/сут в интервалах между циклами химиотерапии. Через неделю после назначения препарата выявлено значительное снижение повышенных уровней АСТ, АЛТ и лактатдегидрогеназы ($p=0,009$; $0,0005$ и $0,012$ соответственно). Дальнейшее снижение активности ферментов печени наблюдалось через 2 нед лечения (рис. 2). При последующих курсах химиотерапии у пациентов наблюдался стабильный уровень изучаемых ферментов. Это объясняется тем, что эффект последствия препарата сохраняется в течение 3 мес. В свою очередь, длительный положительный эффект SAME при последующих курсах химиотерапии позволил провести запланированное лечение в полном объеме. Частота снижения доз химиопрепаратов, как и необходимость в отсрочивании курсов лечения, была минимальной.

В целом данное исследование продемонстрировало протекторное действие Гептрала в отношении гепатотоксичности, вызванной химиотерапевтическими препаратами. Важно, что эффективность Гептрала не зависела от наличия метастазов в печени. Серьезных нежелательных явлений при лечении препаратом зарегистрировано не было.

В исследовании российских ученых под руководством Л.В. Манзюк оценивалась эффективность Гептрала в лечении гепатотоксичности, обусловленной цитостатической химиотерапией, у 19 пациентов с различными злокачественными опухолями. Ученые показали, что при 4-недельном пероральном приеме Гептрала в дозе 400 мг 2 р/сут уровень трансаминаз снизился до нормы у 10 из 12 пациентов с 1-й степенью гепатотоксичности. Для нормализации уровня трансаминаз при 2-й степени гепатотоксичности потребовался более длительный прием Гептрала (от 2 до 4 мес). Режим химиотерапии в период применения гепатопротектора не изменялся. Полученные результаты исследования подтвердили, что использование Гептрала в составе сопроводительной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями позволяет достичь быстрого снижения уровня трансаминаз и провести запланированную химиотерапию без отклонений от протокола.

В этом году также были представлены результаты ретроспективного анализа, в котором впервые изучалась роль S-аденозилметионина в профилактике гепатотоксичности, вызванной химиотерапией (B. Vincenzi, S. Daniele et al., 2011). В исследовании приняли участие 78 пациентов с метастатическим колоректальным раком, которые подвергались терапии бевацизумабом в комбинации с химиотерапией по схеме XELOX (капецитабин и оксалиплатин). Больных разделили на 2 группы: участники 1-й группы принимали адеметионин, пациенты 2-й получали только химиотерапию без гепатопротектора. Было показано, что уровень АСТ, АЛТ, лактатдегидрогеназы, общего билирубина, гамма-глутамилтрансферазы значительно снизился у больных 1-й группы по сравнению со 2-й группой пациентов. Кроме того, в группе дополнительного приема адеметионина было отмечено снижение уровня токсичности химиотерапевтических препаратов ($p=0,009$),

что уменьшило необходимость в отсрочивании следующего курса химиотерапии и позволило снизить дозы препаратов.

Таким образом, адеметионин может использоваться как в качестве профилактики, так и для лечения уже развившегося на фоне химиотерапии лекарственного поражения печени у пациентов с различными видами рака.

Следует отметить наличие у Гептрала антидепрессивного действия, что особенно важно для больных с онкопатологией. Поскольку препарат является основным источником метильных групп в центральной и периферической нервной системе, его использование приводит к активации постсинаптических рецепторов и их взаимодействию

с моноаминовыми нейромедиаторами. Кроме того, Гептрал непосредственно участвует в синтезе различных нейромедиаторов, в первую очередь серотонина. Антидепрессивный эффект препарата реализуется уже на 1-й неделе терапии, способствуя быстрому улучшению настроения и самочувствия и уменьшению чувства тревоги.

Таким образом, применение Гептрала (S-аденометионина) в сопроводительном лечении больных с онкологическими заболеваниями:

- запускает реакции детоксикации в ткани печени и определяет способность гепатоцитов к регенерации;

- стимулирует апоптоз опухолевых клеток;
- обладает антидепрессивным, антиоксидантным и анальгетическим действием;
- приводит к быстрому снижению уровня трансаминаз;
- повышает безопасность и эффективность проведения химиотерапии, при этом гепатопротекторный эффект препарата сохраняется в течение 3 мес после завершения терапии;
- позволяет провести химиотерапию по запланированному режиму без отклонений от протокола.

Подготовила **Ольга Татаренко**



ГЕПТРАЛ®

адеметионин

С заботой о жизни

7

Семь доказанных эффектов для лечения заболеваний печени¹⁻³

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 A16A A02. **Показания.** Хронический гепатит, внутрипеченочный холестаз (в том числе холестаз беременных), цирроз печени, печеночная энцефалопатия, депрессивные синдромы, абстинентный синдром. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. **Способ применения и дозы.** Лечение может быть начато 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. Лечение депрессивных синдромов. Начальная терапия: по 400 мг в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 15-20 дней. Поддерживающая терапия: по 2-3 таблетки в сутки (800-1200 мг/сутки). Лечение заболеваний печени. Начальная терапия: по 400-800 мг в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 2-х недель. Поддерживающая терапия: по 2-4 таблетки в сутки (800-1600 мг/сутки). Длительность терапии определяется врачом индивидуально. **Побочные реакции.** По данным 22-х проведенных клинических исследований лечения адеметионином 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, причинную связь которых с препаратом не всегда было возможным установить: инфекции мочевыводящих путей; спутанность сознания, бессонница; головокружение, головная боль, парестезии; 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, кожная сыпь, артралгия, мышечные судороги, астения, озноб, реакции в месте введения, гриппоподобные симптомы, слабость, периферические отеки, гипертермия. При постмаркетинговом применении наблюдались анафилактические реакции, отек гортани, реакции в месте введения (очень редко с некрозом кожи), сыпь, ангионевротический отек. **Применение в период беременности или кормления грудью.** Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызывало каких-либо побочных реакций. Адеметионин применяют в I и II триместре беременности только в случае крайней необходимости. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены. **Особенности применения.** Не следует применять препарат в случае изменения его цвета. Таблетку Гептрала® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. **Взаимодействие.** Было сообщено о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае дискутируется, 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
 Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании.

1. Губергриц Н.Б. Адеметионин от фармакологии к клинической эффективности (обзор литературы). Сучасна гастроентерологія, 2004, №4(18), стр. 74-82.
 2. Поддимова С.Д. Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций. Гастроэнтерология, 2004, том 06, №2.
 3. Буеверов О.В., Мавская М.В., Минушкин О.Н. Метаболическая терапия больных с патологией печени. Здоровье Украины, 2007, №20/1, стр. 19-21.

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

Abbott
A Promise for Life