**Н.В. Харченко,** член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Адеметионин и его роль в антиоксидантной защите при хронических диффузных заболеваниях печени

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост болезней печени. Прогнозы темпов роста этих патологий неутешительны: предполагается, что на фоне сохраняющейся химизации и загрязнения внешней среды в ближайшие десятилетия следует ожидать увеличения заболеваемости гепатитами и циррозами печени еще на 30-50%. По данным ВОЗ, частота токсических поражений печени с 1960 г. увеличилась в мире в 6-8 раз.

Среди основных причин острых и хронических заболеваний печени важное место занимают вирусные поражения. Следующей частой причиной поражения печени является токсический фактор. Значение отравляющих воздействий в настоящее время возросло. Последние десятилетия характеризуются масштабностью химического загрязнения внешней среды — за период цивилизации в биосферу внесено около 1 млн химических соединений, к которым эволюци-

Для обезвреживания чужеродных веществ организм человека использует ферментные системы печени, которые не рассчитаны на такую интенсивную нагрузку. Кроме этого, ферменты печени оказывают влияние на обмен веществ и являются ответственными за поллержание внутренней среды организма на необходимом для жизни уровне. Перегрузка ферментов системы цитохром Р450, играющих важную роль в защите чистоты внутренней среды организма и обеспечении нормального течения многих биохимических реакций. ожет вести не только к развитию поражений печени, но и изменению обмена веществ и способствовать возникновению ряда обменных заболеваний в довольно ран-

Особенно опасно поступление токсических веществ на фоне вирусных поражений печени или других структурных изменений паренхимы печени. Сочетание имеющихся повреждений с токсическими воздействиями может привести к снижению обезвреживающей функции печени и накоплению продуктов неполного метаболизма токсинов и продуктов эндогенного происхождения, возможны также нетипичные течения биохимических реакций, ведущие к образованию более токсических промежуточных продуктов по сравнению с изначальными формами. Известно, что незавершенный метаболизм фармакологических препаратов, некоторых белковых структур, в том числе пищевых метаболитов, может вести к их накоплению, развитию аллергии, реакций со стороны иммунной системы, развитию интоксикации.

Одним из широко известных токсических веществ, вызывающих поражение печени, является алкоголь. Поражения печени при употреблении алкоголя обусловлены тем. что 90-96% этилового спирта метаболизируется в печени. Образовавшийся в процессе метаболизма ацетальдегид — чрезвычайно токсическое вещество. Следует отметить, что сам по себе алкоголь является токсином для печени, употребление его при вирусных пораприеме медикаментов в условиях проживания в загрязненной местности, а также бедного незаменимыми компонентами питания недопустимо. Указанные факторы резко снижают «безопасную дозу» этанола. Прием алкоголя приводит к жировой инфильтрации печени вследствие снижения окисления жирных кислот и увеличения синтеза

16

триглицеридов, накопление токсического апетальдегида повреждает структурные элементы печени, вызывает функциональные и структурные повреждения ферментов, мембран, митохондрий. В результате повреждений образуются продукты распада, которые воспринимаются иммунной системой как чужеродные, и против них запускаются аутоиммунные процессы.

Одним из ведущих механизмов повреждения тканей различных органов и систем является повышение процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для процессов свободнорадикального окисления характерна универсальность, т. е. во всех случаях негативного воздействия на организм какого-либо фактора происходит активация окисления. Активные формы кислорода повреждают многие вещества, однако основной их мишенью являются липиды мембран и липопротеины (процесс ПОЛ). Особое занимает свободнорадикальное окисление в повреждении печени. Печень играет центральную роль в обмене веществ и обезвреживании огромного количества эндогенных токсинов и экзогенных ксенобиотиков. Липидная пероксидация — это важный механизм обезвреживания многих ксенобиотиков. Это позволяет превратить труднорастворимые в воде токсины в растворимые соединения и вывести их из организма.

ПОЛ является универсальным механизмом повреждения печени при многих неблагоприятных факторах. Этот процесс носит цепной характер, и образующиеся при этом свободные радикалы активно реагируют с кислородом с образованием перекисных радикалов, которые взаимодействуют с новыми молекудами ненасыщенных жирных кислот клеточных мембран, образуя новые радикалы, гидроперекиси и токсические продукты распада липидов — альдегиды, эпоксиды, кетоны и др. Вследствие действия продуктов ПОЛ возникает выраженное нарушение деятельности клеток: прежде всего, повышается проницаемость клеточных мембран, что ведет к проникновению нежелательных токсинов внутрь клетки, нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, снижается энергообразование, повреждается ядро, генный аппарат клетки, активируются липосомы, вплоть до гибели клетки.

Любая живая ткань и в особенности такой орган, как печень, обладают способностью уменьшать процессы перекисного окисления за счет наличия антиоксидантной системы защиты. Синтез большинства соединений антиоксидантной системы осуществляется в печени, поэтому при любом заболевании печени страдает не только антиоксидантная защита самой печени, но и других органов и тканей. Об активном участии печени в антиоксилантной защите организма свидетельствуют данные о наиболее высоком содержании ферментативных и неферментативных антиоксидантов в ткани. Так, содержание витамина Е в 10 раз, а биофлавоноидов в 40 раз выше в печени, чем в других органах. Имеются также сведения о том, что печень принимает участие в распределении антиоксидантов в организме. При заболеваниях печени имеет место нарушение депонирования, синтеза и распределения антиоксидантов, в связи с чем отмечается накопление токсических метаболитов, вызывающих интоксикацию и усугубляющих патологические изменения в печени. Принципиальным направлением в лечении больных хроническими гепатитами является использование препаратов, влияющих на механизмы прогрессирования заболеваний печени. К универсальным повреждающим факторам относят повышенные процессы свободнорадикального окисления.

Снижение процессов оксидативного стресса, характеризующихся



Рис. Основные метаболические пути превращений S-аденозилметионина



Н.В. Харченка

в конечном итоге развитием и прогрессированием фиброза путем поддержки антиоксидантной защиты (АОЗ), является перспективным для замедления прогрессирования поражения печени, независимо от этиологии заболевания. Среди гепатопротекторов, обладающих рядом положительных влияний на метаболические процессы и на состояние АОЗ, следует выделить S-адеметионии.

S-аденозилметионин, производное серосодержащей незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ), в наибольшем количестве синтезируется в печени. Донором метильных групп в реакциях трансметилирования является не свободный метионин, а так называемый активный метионин -S-аденозилметионин, который образуется в процессе АТФ-зависимой реакции. катализируемой метионинаденозилтран-сферазой (МАТ). Молекула S-аденозил-L-метионин включена в биохимические реакции как донор метильной группы (метилирование фосфолипидов в составе липидного слоя клеточных мембран), как непосредственный предшественник физиологических тиоловых соединений цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А (транссульфурирование), как предшественник полиаминов - путресцина, стимулирующего регенерацию клеток, пролиферацию гепатоцитов (рис.).

Характерной особенностью поражения печени является снижение активности МАТ, участвующей в переносе групп  ${
m CH_3}$  при трансметилировании S-адено-зилметионина. Активность MAT играет важную роль в молификации нуклеиновых кислот и функционировании генетического аппарата клетки. Дополнительное введение адеметионина способствует восстановлению активности МАТ и странению дефицита адеметионина Метильная группа S-аденозилметионина играет роль источника метильной группы в реакциях метилирования норадреналина в адреналин, диметилэтаноламина в холин, карнозина - в ансерин, никотинамида - в N-метилникотинамид, метилировании нуклеиновых кислот, белков и других соединении. S-адеметионин является ключевым звеном в реакциях детоксикации, происходящих в печени, определяет способность клеток этого органа к восстановлению и регенерации, участвует в антиоксидантной защите. Адеметионин присутствует во всех живых клетках и играет ключевую роль в важнейших биохимических реакциях (трансметилирование, транссульфирование, синтез полиаминов). Кроме того, адеметионин включается в реакции нейропротекторной защиты и обладает антидепрессивным действием.

Дополнительное введение S-адеметионнна восполняет его дефицит, вызванный повышенными потребностями этого вещества при различных заболеваниях печени. S-адеметионни оказывает многофункциональное действие и способен уменьшить клинические проявления

Тематичний номер ∙ Травень 2014 р.

# **ГЕПАТОЛОГІЯ** • АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

заболеваний печени, тревогу и признаки депрессии, восстановить работоспособность, улучшить функцию жизненно важ-

Гептрал включается в основные биохимические реакции, которые быстро и эффективно обезвреживают токсины. Детоксикационное действие распространяется на вещества, поступающие в организм из внешней среды, а также продукты жизнедеятельности клеток и агрессивные компоненты желчи.

Одной из важных особенностей S-алеметионина является способность увеличивать синтез глугатиона и цистеина - естественных факторов антиоксидантной защиты в организме

Глутатионовая система включает вос становленный глутатион, глутатионредуктазу, глутатион пероксидазу и глутатион-S-трансферазу. Глутатионпероксидаза является ферментом, который катализирует распад перекиси водорода и органических гидропероксидов. Эти ферменты в особенно большом количестве находятся в печени, участвуя в процессах детоксикации. Восстановленный глутатион – низкомолекулярный тиол – относится к основным антиоксидантам во всех клетках организма и его молярная концентрация выше, чем концентрация большинства органических веществ.

Функции глутатиона многообразны: восстановление и изомеризация дисульфидных связей, влияние на активность ферментов и других белков, поддержание иембранных функций, коферментные функции, участие в обмене эйкозаноидов, резервирование цистеина, влияние на биосинтез нуклеиновых кислот и белка, пролиферацию и др. Кроме, указанных функций, глутатион относят к основным ферментным антиоксидантам. Главный орган синтеза GSH у млекопитающих — печень. Она обеспечивает око-ло 90% всего циркулирующего глутатиона. Образование глутатиона в печени зависит от содержания в ней цистеина. Синтезированный в печени глутатион поступает в кровь, утилизируется тканями организма путем транспорта через клеточные мембраны и ресинтеза внутри клетки посредством глутамильного цикла. Поступление глутатиона из плазмы крови в ткани контролируется активностью гамма-глутамилтранспептидазы, а ферментом, лимитирующим скорость синтеза глутатиона, является гамма-глутамилцистеинсинтетаза. При снижении синтеза глутатиона в печени уменьшается концентрация глутатиона в плазме

В механизмах детоксикации участвует гакже фермент глутатион-S-трансфераза, которая катализирует реакцию между глутатионом и многими электрофильными метаболитами ксенобиотиков, повышая гидрофильность лигандов и облегчая их экскрецию печенью. Глутатион-Sтрансфераза, взаимодействуя с глутатионом, способствует его ионизации до глутатионового тиолатного иона, который нуклеофильно атакует электрофильный ксенобиотика. Образующиеся конъюгаты преимущественно метаболизируются почками до меркаптуратов. Около 50-60% от общего количества глутатиона печени выделяется в основном с желчью и его концентрация в желчи в норме высокая, что важно для АОЗ эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков, слизистой желчного пузыря и

Нарушение баланса между прооксидантными факторами и функциональными возможностями антиоксидантной системы организма ведет к избыточному неферментному свободнорадикальному окислению. Сниженное поступление биоантиоксидантов с пищей, стрессы различного происхождения, когда одновременно под влиянием катехоламинов и кортикостероидов в кровь поступает избыток жирных кислот и кислорода; поступление прооксидантов, таких как пестициды, лекарства-окислители, фотохимические продукты смога и т.д.; избыточное потребление жиров и углеводов при недостаточном расходовании их; гиподинамия; физические факторы – радиоактивный фон, ультрафиолетовое облучение, электромагнитное поле; врожденные энзимопатии, возрастное снижение активности антиоксидантных ферментов, различные заболевания ведут к снижению антиоксидантной защиты и развитию свободнорадикальных повреждений. Синдром пероксидации включает следующее повреждение мембран; инактивацию или трансформацию ферментов; подавление деления клеток; накопление в клетке инертных продуктов полимеризации.

Накопление активных форм кислорода и других пероксидантов может вызвать так называемый оксидативный (окислительный, или пероксидный) стресс. Выраженный оксидативный стресс особенно опасен для печени, он утяжеляет течение многих болезней печени или является их самостоятельной причиной. Клетка использует три линии ферментативной защиты от активных кислородных соединений с помощью супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. На этом роль глугатиона не ограничивается. Фермент глутатионтрансфераза участвует в обезвреживании вторичных продуктов переокисления других окисленных соединений.

Таким образом, ключевая роль в защите клетки от оксидативного стресса отводится системе глутатиона. Исследования свидетельствуют о том, что уровень восстановленного глутатиона в печени лимитируется количеством поступающих с пищей серосодержащих аминокислот пистеина и метионина

Использование адеметионина более эффективно в поддержании пула глутатиона в печени по сравнению с обогащением рациона L-метионином. Это обусловлено тем, что метионин, прежде чем выполнять свои биологические функции, должен быть активирован и преобразован в адеметионин. Этот процесс часто нарушается при различных заболеваниях печени вследствие нарушения функции ферментов, участвующих в процессе превращения метионина в адеметионин, и не может быть компенсирован дополнительным приемом на с пи пей

Учитывая тот факт, что адеметионин участвует в синтезе полиаминов, которые непосредственное отношение к процессам регенерации печени, обладает детоксирующим, антиоксидантным действием, улучшает текучесть мембраны гепатоцита и функции внутриклеточных транспортных систем, в том числе ответственных за экскрецию желчи, участвует в синтезе различных нейромедиаторов, в первую очередь серотонина, оказывает положительное влияние на соединительную ткань, значительно расширяется сфера его применения в меди-

Понимание механизмов действия S-аденозил-L-метионина (Гептрал) позволит врачу-гастроэнтерологу, терапевту и врачу общей практики определить показания к его применению, расширит область использования препарата, в том числе и при сочетанной патологии печени с другими заболеваниями внутренних органов системы и опорно-двигательного аппарата

Список литературы находится в редакции

 $3_{\rm V}$ 

# Краткая инструкция по медицинскому применению препарата 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-бутандисульфоната, что соответствует 400 мг катиона адеме-

# Лекарственная форма

Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. Табетки, 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 гомоцистеинурию u'или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин бета-синтазы, дефект метаболизма витамина  $B_{12}$ ). 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 отка-

Начальная тератия. Внутривенно или внутримышечно: рекомендованная доза оставляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 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 недели при лечении заболеваний печени. Перорально (внутрь): рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 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 числа пациентов. Наиболее часто сообщалось о тошноте, боли в животе, лиарее. В клинических исследованиях сообщалось о развитии следующих побочных явлений, причинную связь которых с приемом препарата 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-кишеч-ные 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, анафилактоидные 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. Алеметионин в I и II триместре 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 превышает риск для младенца.

Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установ-

# Взаимодействие

Было сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, применяв-шего адеметионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адеметионина в данном случае допускается 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 примене-

Информация предназначена для специалистов здравоохранения

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. Жилянская, 110, 2 этаж; тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

PP-114-HEP-12(04/14)



# Ганатон

ітоприду гідрохлорид

Вперше в Україні!

P160

# **FAHATOH®**

Итоприда гидрохлорид Ітоприду гідрохлорид

# 50 мг

40 таблеток, покрытых пленочной оболочкой 40 таблеток, вкритих плівковою оболонкою



Abbott

803

40 таолеток, вкритих плівк

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. СТИМУЛЯТОРИ ПЕРИСТАЛЬТИКИ.

# показанна.

- БІЛЬ ТА ДИСКОМФОРТ У ВЕРХНІЙ ЧАСТИНІ ЖИВОТА;
- ВІДЧУТТЯ ШВИДКОГО НАСИЧЕННЯ;
- ПЕЧІЯ;

# РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ № UA/12614/01/01

ДІЮЧА РЕЧОВИНА: 1 таблетка містить 50 мг ітоприду гідрохлориду; ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Стимулятори перистальтики. Код АТС А03F А.ПОКАЗАННЯ. Купірування шлунково-кишкових симптомів функціональної невиразково диспепсії (хронічного гастриту), а саме: здуття живота; відчуття швидкого насичення; біль та дискомфорт у верхній частині живота; анорексія; печія; нудота; блювання. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до ітоприду гідрохлориду та інших компонентів препарату. Стани, при яких підвищення скорочувальної активності шлунково-кишкового тракту може бути шкідливим, наприклад при шлунково-кишкової тракту може бути шкідливим, наприклад при шлунково-кишковій кровотечі, механічній обструкції або перфорації. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Для дорослих рекомендована доза становить 150 мг на добу (по 1 таблетці (50 мг) 3 рази на день перед прийомом їжі). Зазначена доза може бути знижена з урахуванням віку пацієнта та симптомів. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Побічні реакції, про які повідомлялось протягом клінічних досліджень. Під час клінічних досліджень (І-ІІІ фази) ітоприду гідрохлорид переносився добре, про розвиток серйозних побічних реакцій, які спостерігались більше ніж у одного пацієнта, складали: діарея (0,7 %), головний біль (0,3 %), біль у животі (0,3 %). Відхилення лабораторних показників, що спостерігались під час клінічних досліджень: зниження рівня лейкоцитів (лейкопенія) (0,7 %), підвищення рівня пролактину (0,3 %). ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ. Ітоприду гідрохлорид не слід застосовувати у період вагітності. Ітоприду гідрохлорид проникає у грудне молоко. Має бути прийнято відповідне

- НУДОТА;
- ЗДУТТЯ ЖИВОТА;
- PBOTA;

рішення щодо припинення годування груддю або припинення лікування. ДІТИ. Безпека застосування ітоприду гідрохлориду дітям віком до 16 років не встановлена. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Ітоприду гідрохлорид посилює дію ацетилхоліну та може виявляти холінергічні побічні реакції. Дані про довготривале застосування відсутні. Ітоприду гідрохлорид слід призначати з обережністю пацієнтам літнього віку. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ТА ІНШІ ВИДИ ВЗАЄМОДІЙ. Обережним необхідно бути при застосуванні лікарських засобів з низьким терапевтичним індексом, пікарських форм із уповільненим вивільненням або з кишковорозчинною оболонкою. Антихолінергічні лікарські засоби можуть знижувати дію ітоприду гідрохлориду. ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ. З роки. УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ. Зберігати в недоступному для дітей місці. УПАКОВКА. 10 таблеток у блістері, по 4 блістери в картонній коробці. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом.

Повідомити Абботт про небажане явище при застосуванні препарату або про скаргу на якість препарату Ви можете за телефонами (цілодобово):

- в Україні (та країнах СНД) +380 44 498 6080;
- в Республіці Білорусь +375 17 256 7920;
- в Республіці Узбекістан + 998 71 129 0550

# ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ФАХІВЦІВ.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

PR-UA-GAN-09(04/14)

