



Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова,
Г. М. Лукашевич, Н. В. Беляева, А. Н. Агибалов

Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького

«Роковая цепочка» и адеметионин

*Одной из основных проблем в патологии
печени остается цирроз и весь комплекс
его развития: острый гепатит,
хронический гепатит, цирроз и рак печени.*

Е. М. Тареев

Проанализированы современные данные литературы о терапевтических возможностях адеметионина. Показана целесообразность назначения препарата, начиная с ранних стадий хронических диффузных заболеваний печени, для предотвращения прогрессирования от гепатоза (в некоторых случаях — от острого гепатита) до хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, этапы прогрессирования, патогенез, лечение, адеметионин.

«Роковая цепочка» — так называл выдающийся терапевт, академик Е. М. Тареев последовательные этапы прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени — от острого гепатита к хроническому гепатиту, циррозу и раку печени (см. эпиграф) [25]. Эти слова были сказаны достаточно давно — в 1970-х. Нам предстоит решить, по-прежнему ли эта цепочка «роковая» или в современных условиях мы уже способны ее «разорвать».

Следует уточнить, что «роковая цепочка» не всегда начинается с острого гепатита (рис. 1). Такое начало типично для вирусных, иногда — токсических (алкогольных, лекарственных) диффузных заболеваний печени. В остальных случаях первым этапом «роковой цепочки» является гепатоз. Это характерно, например, для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), большинства случаев алкогольной болезни печени и т. д. [21].

Гепатозы — общее название ряда заболеваний печени, характеризующихся первичным нарушением обмена веществ в гепатоцитах и морфологически проявляющихся их дистрофией без существенной мезенхимально-клеточной реакции [25].

Морфологически при гепатозах выявляют разные варианты дистрофии гепатоцитов: белковую, баллонную, жировую и др. Гепатоз может быть самостоятельным состоянием или первым этапом «роковой цепочки». На практике чаще всего врач сталкивается с жировым гепатозом. Его причинами могут быть злоупотребление алкоголем, инсулинорезистентность, ожирение, гиперлипидемия, токсические воздействия (прием некоторых лекарственных средств — глюкокортикоидов, амиодарона, синтетических эстрогенов, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных средств и др.; влияние химических веществ — мышьяка, хлорнафталина, хлороформа и др.; воздействие фитотоксинов и микотоксинов — афлатоксинов, аманицинов и др.); быстрое уменьшение массы тела; синдром мальабсорбции; длительное парентеральное питание и ряд других факторов [15]. Последующие звенья «роковой цепочки» клинически выражены значительно больше гепатоза. Именно такие пациенты составляют большую часть на амбулаторном приеме и в стационарах терапевтического и гастроэнтерологического профиля.

Хронический гепатит — полиэтиологическое диффузное заболевание печени, характеризующееся разной степенью выраженности гепатоцеллюлярного некроза и воспаления, при кото-

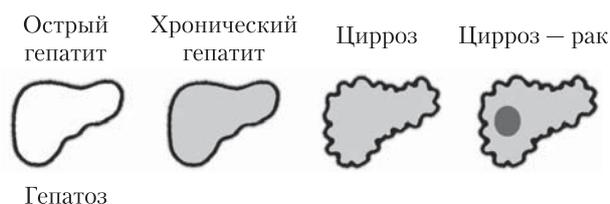


Рис. 1. «Роковая цепочка»

ром в течение 6 мес не наступает улучшения и эволюции в цирроз печени [86].

Цирроз печени — хроническое полиэтиологическое прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся диффузным разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных септ, узлов гиперрегенерации печеночной ткани, состоящих из функционально неполноценных гепатоцитов, изменением архитектоники печени с развитием псевдодолек, портальной гипертензии, значительным уменьшением массы гепатоцитов и гепатоцеллюлярной недостаточностью разной степени [3, 86].

Гепатоцеллюлярная карцинома — злокачественная опухоль, которая развивается из клеток печени; наиболее распространенный вид первичного рака печени [3, 86].

В последние годы опубликованы убедительные данные о том, что прогрессирование хронических заболеваний печени связано с усугубляющимся

по мере прогрессирования дефицитом адеметионина. Рассматривается возможность торможения эволюции от острого гепатита или гепатоза к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме путем раннего назначения адеметионина [35].

Адеметионин («Гептрал») — активный серосодержащий метаболит метионина, природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени из метионина и аденозина в количестве до 8 г/сут и содержащийся во всех тканях и жидкостях организма, преимущественно в местах его образования и потребления — в печени и мозге. В образовании и функционировании адеметионина активное участие принимают два ключевых фермента: S-аденозил-метионин-синтетаза и метионин-аденозил-трансфераза [12].

Поскольку адеметионин — химически активное соединение, он очень нестабилен. При создании препарата на основе адеметионина эта проблема была решена путем присоединения к активному веществу аниона бутандисульфоновой кислоты (SD4). В научных публикациях используют следующие синонимы названия активного вещества «Гептрала»: адеметионин SD4, аде SD4, адеметионин 1,4-бутандисульфонат, SAME SD4, адемет SD4, активный метионин SD4, S-аденозил-L-метионин.

Адеметионин играет центральную роль в промежуточном метаболизме. Он принимает уча-

Таблица. Физиологическая роль метаболитов S-адеметионина (по Г. А. Анохиной [1])

Метаболит	Действие
Холин	Образование фосфатидилхолина (мембраностабилизирующее) Липотропное (транспорт триглицеридов из печени, уменьшение жировой инфильтрации печени) Улучшение прохождения импульса в нервных синапсах Повышение мицеллообразования и улучшение желчевыделения Противовоспалительное (участие в синтезе гормонов коры надпочечников)
Таурин	Конъюгация свободных (токсических) желчных кислот и повышение холесекреторной функции печени Предотвращение отека печени путем удержания калия внутриклеточно Репарация клеток путем участия в синтезе белка
Цистеин	Репарация клеток путем участия в синтезе белка Стимуляция активности лейкоцитов Связывание свободного железа и предотвращение его токсического действия на печень
Глутатион	Предотвращение нежелательных эффектов большинства ксенобиотиков, в том числе алкоголя, табачного дыма, лекарств Уменьшая процессы перекисного окисления липидов, способствует сохранению клеточных мембран печени и других органов
Нуклеотиды	Усиление репаративных процессов и восстановления ткани печени
Сульфаты	Один из механизмов детоксикации
Акцелерин	Уменьшение геморрагического синдрома

стие во многих биохимических реакциях и является предшественником таких важных соединений, как холин, цистеин, таурин, глутатион, коэнзим-А и др., которые синтезируются в клетках (таблица) [63]. По универсальности в отношении участия в биохимических реакциях адеметионин уступает только АТФ.

Адеметионин «работает» в организме человека по трем принципиальным метаболическим путям:

трансметилирование, транссульфирование и аминопропилирование (синтез полиаминов), в которых он служит либо донором групп, либо модулятором ферментов (рис. 2) [18, 87]. Активность адеметионина в этих процессах связана с наличием положительного заряда атома серы, благодаря чему происходит разрыв сероуглеродных связей.

Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза фосфолипидов и, конкрет-

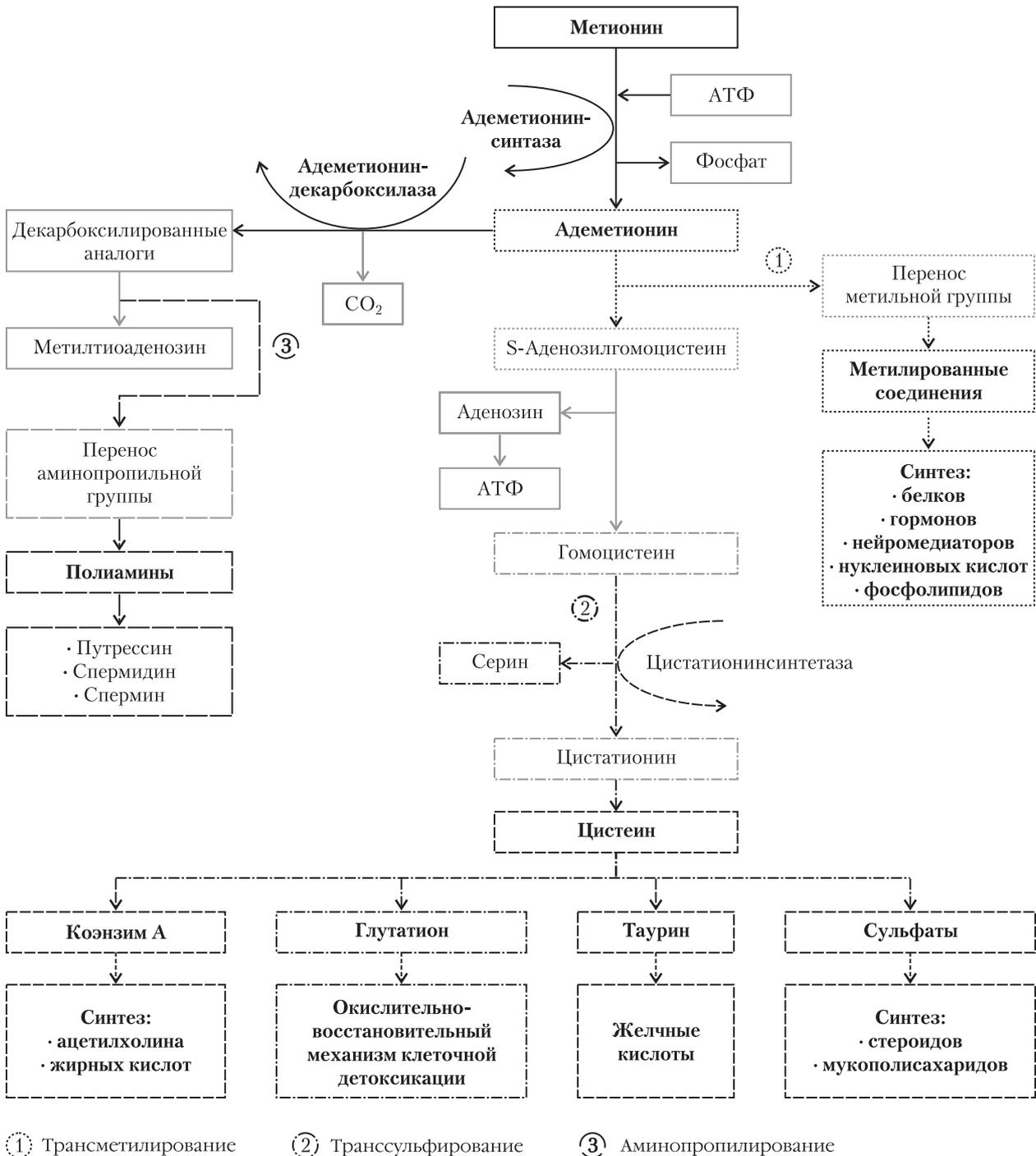


Рис. 2. Основные метаболические пути с участием адеметионина (по Н. А. Friedel и соавт., 1989 [63])

но, фосфатидилхолина, обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию, которая играет важную роль в синтезе желчи. При внутрипеченочном холестазах снижение вязкости мембран вследствие избыточного отложения в печени холестерина ведет к нарушению функционирования мембрано-ассоциированных белковых транспортных систем. Адеметионин, являясь донором метильной группы, принимает непосредственное участие в синтезе фосфатидилхолина. Для понимания механизма его защитного действия следует учитывать, что все клеточные мембраны имеют типичное строение и в среднем на 2/3 (мембрана митохондрий — на 92%) состоят из фосфолипидов, 80–90% которых представлены фосфатидилхолином [6]. Текучесть мембраны в значительной степени определяется ее динамическими характеристиками. Адеметионин-зависимое метилирование фосфолипидов усиливает их поляризацию, вызывая динамические изменения в организации мембран. Благодаря этим изменениям становится возможным непрерывный переход фосфолипидов с внутреннего слоя мембраны на внешний, что увеличивает ее текучесть. Помимо выполнения структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность ферментных систем. Патогенные факторы, особенно этанол и гепатотоксические вещества, вызывают повреждение мембран гепатоцитов (и цитоплазматических, и митохондриальных), что приводит к нарушению внутриклеточного метаболизма и некрозу гепатоцитов [6, 18]. Цитопротекторные свойства «Гептрала» являются универсальными, то есть характерными не только для гепатоцитов, но и для клеток других органов и тканей, в том числе для ацинарных клеток поджелудочной железы [5, 37, 84].

В результате лечения «Гептралом» нормализуются текучесть и проницаемость клеточных мембран, повышается активность Na^+/K^+ -АТФазы, увеличивается энергетический потенциал клетки, и в результате улучшаются захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в канальцы [23, 24, 32].

Нарушение транссульфирования приводит к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта. Его недостаток, который характерен практически для всех хронических заболеваний печени, снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов, постоянно образующихся вследствие метаболизма экзогенных и эндогенных веществ [6, 18].

Варианты повреждений и некроза гепатоцитов являются следствием окислительного стресса с последующим образованием свободных радикалов. Если количество вновь образующихся свободных радикалов превышает нейтрализующую способность глутатиона, то происходит значительное повреждение клеток. Более того, расходование глутатиона в печени вследствие ее повреждений приводит к инактивации S-аденозил-метионин-синтетазы. Это, в свою очередь, нарушает процесс транссульфирования, и происходит дальнейшее уменьшение количества глутатиона [49]. Последний является частью биохимической защиты S-аденозил-метионин-синтетазы, то есть этот процесс регулируется обратной связью.

Помимо глутатионового окислительно-восстановительного механизма, существуют другие продукты транссульфирования адеметионина, играющие важную роль в антиоксидантной функции печени: таурин, цистеин, коэнзим-А. Таурин используется в процессе конъюгации желчных кислот. Поскольку конъюгация желчных кислот с таурином увеличивает их растворимость, низкая биодоступность таурина приводит к накоплению токсических желчных кислот в гепатоците [64]. Но свойства таурина не ограничиваются тем, что при соединении с ним свободные токсичные желчные кислоты утрачивают токсичность и обладают высокими детергентными свойствами, что повышает экскрецию компонентов желчи. Хотя таурин относится к заменимым аминокислотам, важность его для организма настолько велика, что для быстрорастущего детского организма эта аминокислота является незаменимой [1, 9]. Заменимость таурина у взрослых относительная, ведь для его эндогенного синтеза нужна незаменимая аминокислота — метионин. Известно, что растительные белки бедны метионином, поэтому вегетарианцы, люди, соблюдающие пост, дети нуждаются в дополнительном введении активной формы метионина — S-аденилметионина. О важности таурина свидетельствует тот факт, что среди аминокислот сердечной мышцы около половины составляет таурин; высокая концентрация таурина обнаружена также в лейкоцитах, скелетных мышцах и ЦНС. Высокая потребность в таурине установлена при заболеваниях органов зрения [1].

На обмен таурина отрицательное влияние оказывает не только нерациональное питание, но и интоксикация, особенно алкогольная. Злоупотребление алкоголем ведет к резкому снижению способности организма усваивать таурин, поэтому больным с алкогольной кардиомиопатией

тій показан прийом S-аденилметионина. Таурин грає важливу роль в обміні калія і удерживає його всередині клітки, перешкоджаючи порушенню серцевого ритму, зменшує набряток, в тому числі серцеві, а також набряток мозку. Він бере участь в кальцієвому і магнієвому обміні. С цієї точки зору «Гептрал» показаний хворим з алкогольною інтоксикацією, атеросклерозом, серцево-судинною недостатністю, набрятком мозку, гіпертонічною хворобою [1].

В детоксикації ряду метаболітів, в частині жовчних кислот, грають роль також сульфати — субстрати реакцій сульфонування. Сульфати жовчних кислот захищають клітинну мембрану від солюбілізуючого дії високих концентрацій нессульфонованих жовчних кислот, які накопчуються при внутрішньопечінковій холестази [95]. Глутатіон, таурин мають також захисний вплив в відношенні пруритогенів, тобто біологічних субстанцій, відповідальних за появу кожного свербіжності [32].

На рис. 3 показано участь адеметионіну в транссульфуванні і детоксикації в печінці. Вищеописані властивості адеметионіну обґрунтовують його призначення в якості патогенетичного засобу при холестатичних захворюваннях печінки. Основними показаннями для призначення «Гептрала» є *гепатоцелюлярний і/або каналікулярний холестази*, який розвивається при вірусних, алкогольних, лікарських, інших токсичних ураженнях печінки, застої серцевої недостатності, метаболічних захворюваннях печінки (доброякісний зворотний внутрішньопечінковий холестази, холестази вагітних, муковісцидоз, недостатність α_1 -антитрипсину і др.). Ці процеси призводять до зниження активності S-аденозил-метил-синтетази і, відповідно, до порушення продукції адеметионіну [32].

Крім метилювання і транссульфування, адеметионин бере участь в важливому біохімічному процесі — *амінопропілюванні*.

При цьому амінопропілювальна група переноситься з адеметионіну на такі поліаміни, як путресцин, спермидин і спермін [87]. Ці поліаміни грають важливу роль в структурі рибосом, а путресцин, крім того, стимулює проліферацію гепатоцитів після частинної гепатоектомії; путресцин може стимулювати проліферацію гепатоцитів, виступаючи в ролі комітогена епідермального фактора росту [75]. Експериментально показано, що додавання адеметионіну до моношару нормальних фібробластів епідермиса людини призводить до значного зменшення утворення колагену, не впливаючи на проліферацію і життєспроможність клітин [43]. Потенціальна *антифіброзна активність* адеметионіну показана в експериментах на тваринах [48].

Оскільки холестази сам по собі може індукувати фіброз печінки, обидва ефекти адеметионіну (антихолестатичний і антифіброзний) можуть проявляти синергізм в покращенні стану печінки при внутрішньопечінковій холестази. Це було підтверджено клінічно в метааналізі [62], коли тривале лікування адеметионіном затримувало прогресування холестатичних захворювань печінки.

Доказано також холеретичне (благодаря покращенню внутрішньоклітинного транспорту компонентів жовчі) і холекінетичне (благодаря нормалізації моторики жовчовивідних шляхів) властивості «Гептрала» [22].

Порушення адеметионин-залежного метаболізму і можливі напрямки терапевтичної ефективності «Гептрала» при захворюваннях печінки представлені на рис. 4.

Дослідження на експериментальних тваринах показали, що при хронічній недостатності печінкового адеметионіну печінка схильна до подальшого пошкодження, розвитку спонтанного стеатогепатиту і гепатоцелюлярної карциноми. Існує думка, що рівень печінкового адеметионіну повинен підтримуватися в певних межах, по-

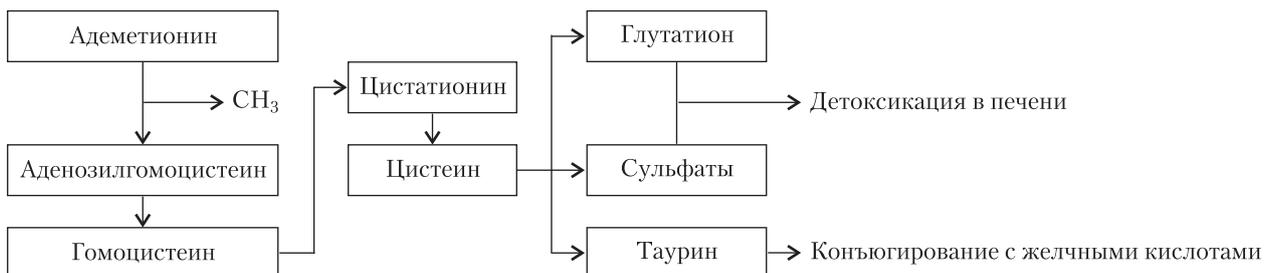


Рис. 3. Роль адеметионіну в транссульфуванні і детоксикації



Рис. 4. Нарушения адemetионин-зависимого метаболизма при заболеваниях печени

сколькo его недостаток может приводить к патологии печени [30].

Вернемся к «роковой цепочке» (см. рис. 1). Как было сказано выше, она типична для хронических диффузных заболеваний печени различной этиологии. Начнем с НАЖБП. Адemetионин способен предотвращать или, по крайней мере, уменьшать риск развития жирового гепатоза как первого этапа НАЖБП. Известны четыре пути избыточного накопления жира в печени [21]:

- увеличение поступления свободных жирных кислот в печень;
- снижение скорости β -окисления свободных жирных кислот в митохондриях печени;
- повышенный синтез жирных кислот в митохондриях печени;
- нарушение включения триглицеридов в липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП).

Каким же образом адemetионин уменьшает накопление жира в печени? Он может оказывать влияние на патогенез НАЖБП как предшественник глутатиона и донатор метильных групп для синтеза фосфатидилхолина, который необходим для образования ЛПОНП и экспорта триглицеридов из гепатоцитов [35].

В эксперименте продемонстрировано, что длительный рацион с дефицитом метионина и холина приводил к снижению уровня адemetионина, накоплению жира в печени и развитию стеатогепатита у грызунов [94].

У мышей без гена MAT1A, кодирующего продукцию S-аденозил-метионин-синтетазы, которые не способны синтезировать адemetионин, наблюдали снижение мобилизации триглицеридов для синтеза ЛПОНП и синтеза фосфатидилхолина. Исследования механизмов, лежащих в основе данных наблюдений, свидетельствуют о том, что даже до того, как НАЖБП становится гистологически явной, существует мощный эффект снижения уровня MAT1A на образование липидов. Прием адemetионина в течение 7 дней был достаточным для восполнения дефицита ЛПОНП [42].

Адemetионин («Гептрал») корригирует CYP2E1- и CYP4A-зависимое β -окисление избытка жирных кислот [2, 76].

Эти теоретические предпосылки нашли свое отражение в результатах клинического исследования А. Ю. Барановского и соавт. [4]. Авторы продемонстрировали уменьшение степени стеатоза печени при НАЖБП. Так, при обследовании

84 пацієнтів до лікування I ступінь стеатоза була діагностована у 31,1 %, II ступінь — у 44,8 %, III ступінь — у 24,1 % больних, після лікування «Гептралом» в течение 4 мес в дозі 1200 мг/сут — відповідно у 51,7, 37,9 і 10,4 % больних.

Адеметионин ефективний і на етапі другого звена «рокової цепочки» НАЖБП, то єсть при стеатогепатиті. Відомо, що в розвитку цього захворювання ключову роль грає окислювальний стрес. Вище уже згадувалося про те, що адеметионин бере участь в продукції потужного антиоксиданта — глутатіону. Терапія адеметионіном відновлює рівень глутатіону в мітохондріях [41].

Адеметионин грає важливу роль в протидії токсичним ефектам вільних радикалів кисню в умовах інсулінорезистентності, індуючої цитохром Р450 [52].

Адеметионин збільшує концентрацію глутатіону в печеночній тканині, відновлює порушений транспорт глутатіону з цитозоля через мітохондріальну мембрану [2, 57].

В патогенезі стеатогепатита має значення підвищення активності ізофермента 2Е1 цитохрома Р450. Введення адеметионіну знижало концентрацію цього ізофермента і його матричної РНК, що призводило до зменшення перекисного окислення ліпідів [2].

В експерименті на тваринах адеметионин сприяв зниженню експресії фактора некрозу опухолі α і інших медіаторів запалення, при активному впливі яких посилюється запалення і фіброз печінки [92].

Клінічно ефективність «Гептрала» в лікуванні стеатогепатита показана в згаданому дослідженні А. Ю. Барановського і співавт. [4]. Автори встановили чітке зниження активності трансаміназ, рівня холестерину, тригліцеридів, глюкози в крові, ступеня абдомінального ожиріння по мірі збільшення тривалості терапії.

На третьому етапі «рокової цепочки» НАЖБП цілеспрямованість лікування адеметионіном обумовлена його здатністю інгібувати синтез колагену I типу [77].

Переходимо до алкогольної «рокової цепочки». Вона має ті ж звеня — гепатоз, гепатит, цирроз і рак печінки. Острый алкогольний гепатит розвивається в результаті алкогольного ексцесу частіше на фоні вже існуючого хронічного ураження печінки [21].

Дефіцит адеметионіну грає важливу роль в патогенезі алкогольної хвороби печінки. Біопсія печінки у пацієнтів з алкогольним гепатитом або алкогольним циррозом печінки вияви-

ла значительне зниження рівня адеметионіну і на 50 % зниженню експресії МАТ (схожі результати були отримані у пацієнтів з алкогольним і неалкогольним циррозом) [67].

При дефіциті адеметионіну печінка більш чутлива до алкоголю, другим токсичним ксенобіотикам, окислювальному стресу [35].

Застосування адеметионіну покращувало ріст ембріонів крыс, культивованих в середі, що містить етанол, зменшуючи його ембріопатичний вплив [85].

Клінічно ці передумови реалізувалися в ефективності «Гептрала» вже на початкових етапах алкогольного ураження печінки, то єсть при гепатозі і гепатиті, що було продемонстровано В. В. Горбачовим і співавт. [11]. Автори показали зниження аланінамінотрансферази (АЛТ), щелочної фосфатази, γ -глутамілтранспептидази у больних, отримавших «Гептрал» в дозі 800 мг/сут в течение 4 нед (2 нед внутрішньо, а потім 2 нед *per os*).

Антифібротичними властивостями адеметионіну і його здатністю стимулювати регенерацію гепатоцитів пояснюється ефективність «Гептрала» при алкогольному циррози печінки. Адеметионин був ефективний в протидії фіброзу і циррози печінки, викликаних алкоголем [50]. В клінічних дослідженнях, що відповідають рівню В [72, 73], показано, що при застосуванні адеметионіну двохлітня виживаемість больних з компенсованим і субкомпенсованим алкогольним циррозом печінки класу А і В по класифікації Чайльда — Пью становила 90 % порівняно з 73 % в групі пацієнтів, отримавших плацебо. Потреба в трансплантації печінки за той же період при лікуванні адеметионіном в дозі 1200 мг/сут знизилася з 29 до 12 % порівняно з групою плацебо.

Внутрішнє призначення «Гептрала» в дозі 1600—2000 мг/сут в течение 10—12 днів може покращувати короточасний прогноз у пацієнтів з фінальною стадією алкогольної хвороби печінки [8].

Порівняльний клініко-економічний аналіз застосування «Гептрала» і есенціальних фосфоліпідів при алкогольній хвороби печінки і вірусному гепатиті С показав, що «Гептрал» є більш клінічно і економічно вигідним препаратом, незважаючи на більш високу ціну терапії, так як його застосування частіше супроводжувалося покращенням біохімічних показувачів, а показувачі «затрати—ефективність» були нижчі [29].

Застосування «Гептрала» обумовлено і для профілактики останнього звена алкогольної

«роковой цепочки» — гепатоцеллюлярной карциномы. Внутриклеточная концентрация адеметионина модулирует пролиферацию клеток в печени. При хроническом поражении печени снижение уровня адеметионина может быть опасным, поскольку способствует злокачественной трансформации, и, таким образом, добавление адеметионина до физиологического уровня является целесообразным [35].

Считаем важным указать и на другой механизм, обосновывающий эффективность адеметионина на всех этапах алкогольной болезни печени. Он обусловлен тем, что токсическое действие ацетальдегида как продукта метаболизма этанола тесно связано с метаболизмом адеметионина. Показано, что связывание ацетальдегида с цистеином и/или глутатионом приводит к уменьшению доступности свободного восстановленного глутатиона — основного антиоксидантного соединения гепатоцитов [68]. Нарушения механизма окисления—восстановления глутатиона вызывают накопление свободных радикалов, вследствие этого происходит активация перекисного окисления липидов. Показано, что применение адеметионина может компенсировать дефицит активного глутатиона, снижая в то же время токсичность алкоголя [55, 69, 80]. Все это позволяет предположить, что адеметионин должен быть обязательным компонентом не только лекарственной терапии, но и питания при алкогольной болезни печени [46].

Описывая эффективность «Гептрала» при алкогольной болезни печени, необходимо отметить и его эффективность при энцефалопатии разной этиологии, в том числе алкогольной.

Изменения текучести мембран, обнаруженные у пациентов с заболеваниями ЦНС, в частности с болезнью Альцгеймера, углубляют эти патологические процессы [47]. Метилирование,

в котором одну из ключевых ролей играет адеметионин, имеет важное значение в стабилизации миелина, что ведет к образованию более стабильной миелиновой оболочки [83]. Нарушения процесса адеметионин-зависимого метилирования могут вызвать метаболические и структурные изменения, имеющие серьезные функциональные последствия для ЦНС.

Предполагают, что снижение уровня адеметионина уменьшает доступность фолиатных кофакторов, необходимых для клеточного биосинтеза ДНК и РНК в нейронах. В результате этого недостаток новосинтезированных нуклеиновых кислот замедляет регенерацию нервных клеток. Поэтому дефекты метаболизма метильных групп могут быть одной из основных причин демиелинизации и нарушения регенерации аксонов [90].

Полиамины путресцин, спермидин и спермин также представляют собой важные метаболиты для регенерации нервов. Синтез этих полиаминов, как описывалось выше, в значительной степени зависит от доступности адеметионина. Полиамины могут напрямую регулировать синаптическую передачу, контролируя захват нейромедиатора синапсосомами [66] (рис. 5).

Адеметионин обладает антинейротоксической активностью. Как было показано выше, цистеин, источником которого является адеметионин, — биологический предшественник таурина и глутатиона, двух мощных антиоксидантных агентов. Кроме того, таурин участвует как медиатор в некоторых процессах передачи сигнала в нервной системе, а глутатион играет ключевую роль в защите SH-групп белковых молекул, восстановлении перекиси водорода, окислении токсических метаболитов и др. На этих механизмах основана антинейротоксическая активность адеметионина (рис. 6), в том числе и в отношении нейротоксического действия этанола.

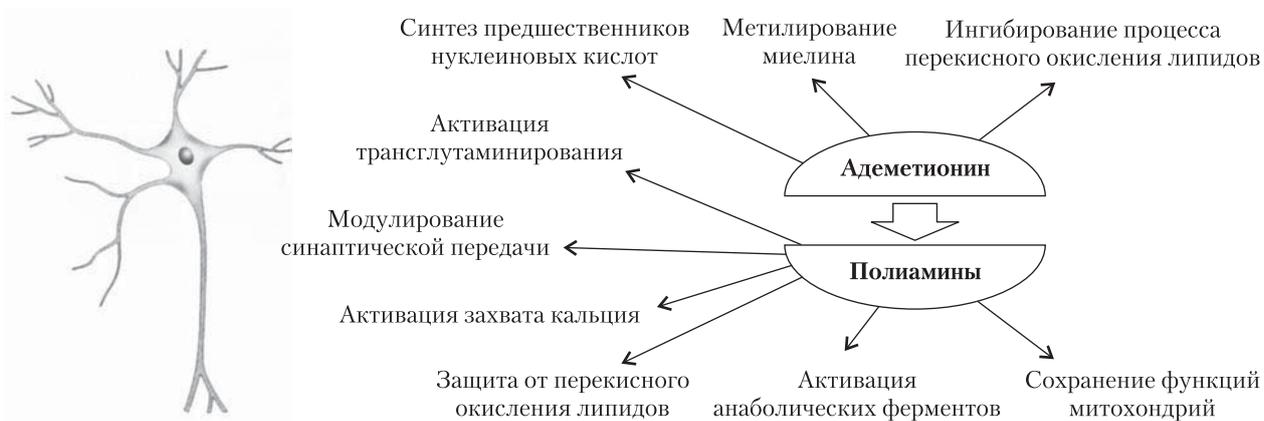


Рис. 5. Механизмы участия адеметионина в регенерации нервных клеток (по В. Cestaro, 1994 [45])



Рис. 6. Механизмы антинейротоксической активности адеметионина

Антидепрессивная активность адеметионина известна более 30 лет — первые клинические исследования, посвященные эффективности «Гептрала» при депрессиях, были проведены еще в начале 1970-х. Однако общая концепция, которая объясняла бы антидепрессивное действие адеметионина, до сих пор не разработана. Адеметионин отличается от антидепрессантов всех известных химических групп, ингибирующих захват и распад нейромедиаторов в синаптической щели, поэтому адеметионин принято относить к атипичным антидепрессантам, а его нейрофармакологическое действие связывать со стимулированием образования нейромедиаторов [26, 27].

Адеметионин оказывает ряд фармакологических эффектов на метаболизм моноаминов, участвует в регуляции баланса нейромедиаторов [36]. Эти предпосылки реализуются в клинической эффективности «Гептрала» при депрессиях [26, 27], аффективных расстройствах у больных алкогольной зависимостью [13], абстинентном синдроме (как при алкогольной, так и при опиоидной абстиненции) [6, 12], так как наряду с соматотропным действием препарат оказывает тимоаналептический эффект [30]. Исследователи отмечают более быстрое развитие и стабилизацию антидепрессивного действия адеметионина по сравнению с традиционными антидепрессантами. Метаанализ (уровень доказательности А) 19 клинических исследований с участием около 500 больных с депрессиями разной степени тяжести установил значительное превышение антидепрессивной активности адеметионина над плацебо и совпадение его эффектов с антидепрессивным действием стандартных три- и тете-

роциклических антидепрессантов, а в ряде случаев — превосходство «Гептрала» по сравнению с традиционными средствами при полном отсутствии побочных эффектов [6]. Практически все исследователи отмечают более быстрое развитие и стабилизацию антидепрессивного действия адеметионина (1-я и 2-я недели соответственно) по сравнению со стандартными антидепрессантами, особенно при парентеральном введении. В частности, в открытом многоцентровом клиническом исследовании 195 больных с депрессией ремиссия наступила через 7–15 дней парентерального введения адеметионина («Гептрал») в дозе 400 мг/сут, а при его комбинировании с трициклическими антидепрессантами эффекты были значительно более быстрыми и выраженными, чем при их комбинации с плацебо [51, 53, 74, 78].

Наиболее отчетливо положительный эффект терапии адеметионином («Гептрал») проявляется при соматизированной депрессии. Исследования показывают, что клинические признаки улучшения в процессе терапии «Гептралом» отмечаются, начиная со 2-й недели лечения, что проявляется уменьшением соматизированных расстройств и одновременно собственно гипотимии. Субъективно действие препарата характеризуется нормализацией мышечного тонуса, повышением активности, улучшением переносимости нагрузок, восстановлением способности испытывать удовольствие. Препарат можно использовать при терапии широкого круга непсихотических депрессий, в частности астенических. Однако если при лечении депрессивных приступов и фаз, представляющих собой эпизоды рекуррентного депрессивного расстройства, препарат не имеет преимуществ перед традиционно используемыми антидепрессантами и даже уступает им, то при соматизированной дистимии «Гептрал» является одним из средств выбора [30].

Хорошая переносимость «Гептрала», отсутствие привыкания к нему, удачное сочетание гепатопротекторных и антидепрессивных свойств обосновывают целесообразность его назначения при заболеваниях печени, сочетающихся с депрессиями и некоторыми другими психическими расстройствами.

S-адеметионин используется также при лечении пациентов с болезнью Паркинсона. Для этого заболевания характерен дефицит дофамина. В лечении болезни Паркинсона используют L-ДОФА, который восполняет дефицит дофамина и снижает синтез этого вещества в мозге. Прием S-адеметионина способствует выработке дофамина мозгом [1].

Аминокислота таурин, в образовании которой принимает участие S-адметионин, уменьшает судорожную готовность мозга. Кроме этого, холин — один из важных метаболитов S-адметионина — входит в состав нервной ткани, миелиновых оболочек и может применяться при заболеваниях нервной системы, включая рассеянный склероз, атрофию зрительного и других нервов [1, 9].

Еще одна «роковая цепочка» — вирусная.

Добавление «Гептрала» к противовирусной терапии у неответчиков с хроническим вирусным гепатитом С (генотип 1) способствовало улучшению вирусной кинетики и более высокой частоте раннего и длительного вирусного клиренса. Отмечен более высокий уровень экспрессии интерферон-стимулирующих генов в мононуклеарных клетках периферической крови. Показано, что адеметионин усиливает индукцию интерферон-стимулирующих генов и противовирусные эффекты интерферона путем повышения метилирования STAT1 *in vitro*. Таким образом, адеметионин является первым интерферон-сенситизирующим препаратом с эффективностью *in vivo* и его добавление к противовирусной терапии обосновано [54].

Эффективность «Гептрала» при хроническом вирусном гепатите С продемонстрирована клиническими исследованиями А. О. Буеверова и соавт. [7], К. В. Жданова и соавт. [17]. В частности, А. О. Буеверов и соавт. показали, что добавление «Гептрала» в дозе 1200 мг/сут к комплексной терапии интерфероном и рибавирином обусловило высокую частоту достижения быстрого и раннего вирусологического ответа. Депрессия на фоне применения адеметионина в сочетании с противовирусными препаратами развивалась достоверно реже и протекала легче, чем у пациентов, не получавших адеметионин [7].

В исследовании К. В. Жданова и соавт. получены данные о том, что прием адеметионина в стандартных дозах на фоне комбинированной

противовирусной терапии достоверно повышает частоту устойчивого вирусологического ответа при 1-м генотипе вируса С, а также частоту биохимического ответа в виде регрессии билирубинемии, цитолитического и холестатического синдромов независимо от вирусологического ответа при любом генотипе. Адеметионин существенно снижает риск развития побочных эффектов противовирусной терапии, в частности, астенодепрессивного синдрома [17].

Простую и логичную схему, объясняющую эффективность «Гептрала» при хронических вирусных гепатитах, составили А. А. Яковлев и соавт. (рис. 7) [33].

Назначение «Гептрала» показано при хроническом вирусном гепатите В для предотвращения гепатоцеллюлярной карциномы (то есть на последнем этапе вирусной «роковой цепочки»). *In vitro* показано, что HBV снижал уровень экспрессии гена MAT1A и продукцию адеметионина, ингибировал апоптоз в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на отсутствие клинических исследований, эти данные являются патогенетическим обоснованием для применения адеметионина с целью профилактики гепатоцеллюлярной карциномы при HBV-инфекции [70].

Особо необходимо отметить эффективность «Гептрала» на разных этапах прогрессирования холестатических заболеваний печени.

Клиническая эффективность «Гептрала» при гепатоцеллюлярном и каналикулярном вариантах холестаза бесспорно доказана рядом исследований, соответствующих уровням А [62], В [34, 38, 39, 59, 66, 71] и С [10, 14, 23, 24].

Проведен метаанализ, обобщающий результаты трех контролируемых, трех плацебоконтролируемых, четырех открытых, одного слепого перекрестного исследований и включающий итоги лечения адеметионином более 3000 пациентов с внутрипеченочным холестазом, развившимся на фоне острых и хронических заболева-

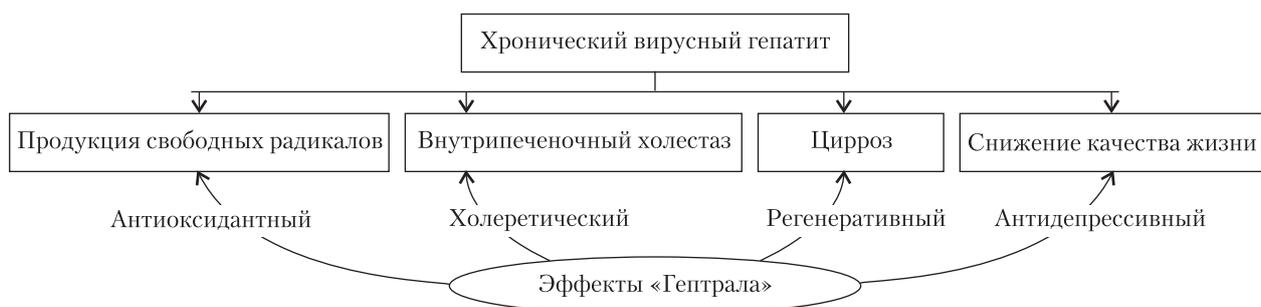


Рис. 7. Схема, объясняющая эффективность «Гептрала» при хронических вирусных гепатитах (по А. А. Яковлеву и соавт., 2009 [33])

ний печени різної етіології. Терапевтичний відповідь на лікування адеметионіном був переконливо вище, ніж результат від прийому плацебо. Так, зуд зменшився в 77,6 і 27,8 % випадків, нормалізація показувальників або зменшення по крайній мірі на 50 % в відношенні сировоточного загального білірубіна досягнуті в 65,2 і 28,6 % випадків, в відношенні кон'югованого білірубіна — в 52,35 і 27,7 % випадків, АЛТ — в 52,4 і 20,0 % випадків, γ -глутамілтранспептидази — в 42,9 і 18,1 % випадків, щелочної фосфатази — в 24,1 і 12,5 % випадків відповідно.

Доказана ефективність «Гептрала» при холестази у дітей (рівень доказальності С) [16], хоча деякі автори вважають, що у дітей його слід застосовувати з обережністю [6]. «Гептрал» ефективний при холестази вагітних (рівень доказальності В) [44, 58, 60, 82].

Ефективність «Гептрала» в лікуванні холестагических захворювань печіні, пов'язаних з аутоімунним пошкодженням епітелію жовчних протоків, їх некрозами і облітерацією (первинний жовчний цирроз, первинний склерозуючий холангіт, ідіопатическа дуктопенія, склерозуючий холангіт після трансплантації печіні і др.), оцінюють неодноразово. На ранній стадії первинного жовчного циррозу ряд авторів відзначають зменшення свербіжності, зниження активності щелочної фосфатази, але на розвернутій стадії захворювання поліпшення звичайно носить тимчасовий характер [31].

Важне місце займає «Гептрал» в терапії лікаресних захворювань печіні в зв'язі з вираженими цитопротекторними, антихолестагическими і детоксифікуючими властивостями препарату. В експерименті показана здатність адеметионіну захищати печінь від пошкоджень, викликаних чотирьоххлористим вуглеводом, парацетамолом, героїном, метадоним, галактозаміном, свинцевою інтоксикацією, холестазом, індуктованим циклоспорином А [40, 56, 65, 79, 81, 88, 89, 91]. Вероятно, адеметионін виконує захисну дію шляхом збільшення концентрації тиолів і внутриклеточного глутатіону [89]. Клиніческе і біохіміческе поліпшення при лікаресному ураженні печіні підтверджено клінічески [10, 11, 31, 32].

Ефективність «Гептрала» при лікаресному ураженні печіні обумовлює цілесобразність призначення цього препарату при хіміотерапії злоякісних опухолів [19, 20, 28]. Застосування «Гептрала» в ад'ювантній терапії дозволяє проводити курс хіміотерапії

Список літератури знаходиться в редакції

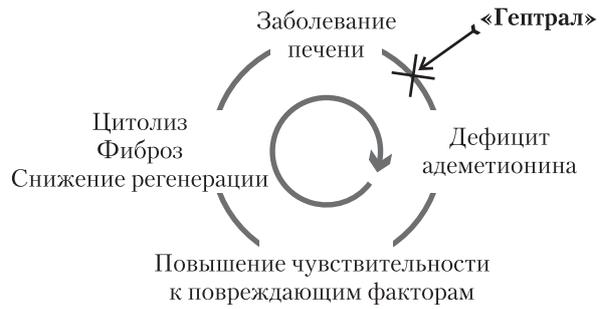


Рис. 8. Патогенетическое кольцо дефицита адеметионина при хронических диффузных заболеваниях печени

по схемі, поліпшити суб'єктивне стан хворих, зменшити прояви гепатотоксичності і депресії [93].

В. Vincenzi і соавт. [93] досліджували 105 пацієнтів з колоректальним раком, отримували ад'ювантну терапію FOLFOX (фторурацил + кальція фолилат + оксалиплатин). Хворі були розподілені на дві групи. Пацієнти контрольної групи отримували тільки поліхіміотерапію, пацієнти основної групи в час всього курсу хіміотерапії — додатково «Гептрал» по 400 мг внутривенно 2 рази в сутки. Перенос або скасування курсу поліхіміотерапії в основній групі відзначено в 4 рази рідше, а зниження дози хіміопрепаратів — в 6 раз рідше, ніж в контрольній групі.

Ми розглянули «рокову ланцюжку» при захворюваннях печіні різної етіології. Во всіх випадках очевидно, що тривале захворювання печіні призводить до вичерпання запасів і продукції адеметионіну, що, в свою чергу, підвищує чутливість печіні до пошкоджувальних факторів і прискорює прогресування захворювання, а також призводить до ще більшого дефіциту адеметионіну (рис. 8).

Таким образом, адеметионін («Гептрал») цілесобразно призначати при хроніческих диффузних захворюваннях печіні різної етіології з самого початку розвитку відповідної патології для запобігання прогресування «рокової ланцюжки».

Завершив статтю четверостишіем Джорджа Байрона:

«Не в силах ми судьбой повелевать,
Но есть один закон, который вечен:
Умей рассчитывать и противостоять —
И твой успех на веки обеспечен!».

Может быть, хотя бы в некоторых случаях современная медицина позволит нам «разорвать»... «роковую цепочку»...

Н. Б. Губерґріц, П. Г. Фоменко, О. О. Голубова,
Г. М. Лукашевич, Н. В. Беляєва, О. М. Агібалов
Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

«Фатальний ланцюжок» і адеметіонін

Проаналізовано сучасні дані літератури щодо терапевтичних можливостей адеметіоніну. Показано доцільність призначення препарату, починаючи з ранніх стадій хронічних дифузних захворювань печінки, для запобігання прогресуванню від гепатозу (у деяких випадках — від гострого гепатиту) до хронічного гепатиту, цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми.

Ключові слова: хронічні дифузні захворювання печінки, етапи прогресування, патогенез, лікування, адеметіонін.

N. B. Gubergrits, P. G. Fomenko, O. A. Golubova,
G. M. Lukashevich, N. V. Byelyayeva, A. N. Agibalov
Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

«Fatal chain» and ademetonine

The analysis has been performed for the modern literature data on therapeutic possibilities of ademetonine. The reasonability has been shown for the administration of this drug, starting from the early stages of chronic diffuse liver diseases to prevent progression from hepatosis (in some cases from acute hepatitis) to chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Key words: chronic diffuse liver disease, stages of progression, pathogenesis, treatment, ademetonine. □

Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губерґріца
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 30 травня 2014 р.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ «ГЕПТРАЛ®»

Реєстраційне посвідчення: № UA/6993/01/01, № UA/6993/02/01.

Склад. 1 флакон з ліофілізованим порошком або 1 таблетка містить 760 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфону, що відповідає 400 мг катіону адеметіоніну.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. Таблетки кишковорозчинні.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Код АТС А16А А02.

Показання. Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, зокрема у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаза у вагітних; депресивні синдроми.

Протипоказання. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад, недостатність цистатіонін бетасинтази, дефект метаболізму вітаміну В₁₂). Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

Спосіб застосування та дози.

Лікування зазвичай розпочинають з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу із застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2–3 прийоми. Готувати розчин для ін'єкцій потрібно безпосередньо перед застосуванням. Таблетку препарату «Гептрал®» слід виймати з блістера безпосередньо перед прийомом. Якцо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого, необхідно утриматися від їх застосування.

Початкова терапія. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5–12 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 400 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 800 мг. Тривалість початкової парентеральної терапії становить 15–20 днів при лікуванні депресивних синдромів та 2 тижні при лікуванні захворювань печінки. Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10–25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Підтримувальна терапія: по 2–4 таблетки на добу (800–1600 мг/добу). Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально.

Побічні реакції. За даними 22 проведених клінічних досліджень лікування адеметіоніном, побічні реакції спостерігалися лише у 7,2% від загальної кількості пацієнтів. Найчастіше повідомлялося про нудоту, біль у животі, діарею. У клінічних дослідженнях повідомлялося про розвиток таких побічних явищ, причинний зв'язок яких з препаратом не завжди було можливим встановити: інфекції сечовивідних шляхів; сплутаність свідомості, безсоння; запаморочення, головний біль, парестезії; серцево-судинні розлади; припливи, поверхневий флебіт; здуття живота, біль у животі, діарея, сухість у роті, диспепсія, езофагіт, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкові розлади, шлунково-кишкова кровотеча, нудота, блювання; печінкова коліка, цироз печінки; гіпергідроз, свербіж, шкірні реакції; артралгія, м'язові судоми; астенія, озноб, реакції у місці введення, грипоподібні симптоми, нездужання, периферичні набряки, гіпертермія. Протягом постмаркетингового застосування спостерігалися гіперчутливість, анафілактоїдні реакції або анафілактичні реакції, тривога, набряк гортані, реакції у місці введення (дуже рідко – з некрозом шкіри), ангіоневротичний набряк, алергійні шкірні реакції, рідко були повідомлення про суїцидальні думки/поведінку.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування високих доз адеметіоніну у III триместрі вагітності не спричиняло будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін у I та II триместрі вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки лікарем співвідношення користь для матері/ризик для плода. У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли користь від його застосування переважає ризик для немовляти.

Діти. Безпечність та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлено.

Взаємодія. Було повідомлення про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Хоча роль адеметіоніну у цьому випадку припускається теоретично, слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно із селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан.

Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація призначена для фахівців.

Повідомити про небажане явище або скаргу на якість препарату ви можете в представництво компанії.

За додатковою інформацією звертайтеся до представництва «Абботт Лабораторіс ГмбХ»:

01032, м. Київ, вул. Жиланська, 110, 2-й поверх

Тел. +380 (44) 498-60-80, факс +380 (44) 498-60-81