

Адеметионин: физиологические эффекты и применение в лечении заболеваний печени

Силивончик Н.Н.¹, Адаменко Е.И.², Богуш Л.С.¹

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Silivontchik N.N.¹, Adamenka A.I.², Bogush L.S.¹

¹Belarusian Medical Academy for Post-Graduate Education, Minsk

²Belarusian State Medical University, Minsk

Ademetionine: physiological effects and use in treatment of liver diseases

Резюме. В статье изложены данные о физиологической роли адеметионина (S-аденозил-L-метионина, SAMe) в организме человека, особенностях метаболизма адеметионина при заболеваниях печени. Представлены экспериментальные данные, обосновывающие применение адеметионина при заболеваниях печени. Выполнен обзор литературных данных о результатах исследования адеметионина в качестве лекарственного средства при внутрипеченочном холестазах, в том числе связанном с беременностью, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, вирусных заболеваний печени, поражениях печени на фоне химиотерапии.

Ключевые слова: S-аденозил-L-метионин, SAMe, метионинаденозилтрансфераза, метилирование, глутатион, внутрипеченочный холестаз, внутрипеченочный холестаз беременных.

Медицинские новости. – 2017. – №2. – С.

Summary. The data on a physiological role of ademetionine (S-adenosyl-L-methionine, SAMe) in a human, special aspects of ademetionine metabolism in the context of liver disease are stated in this article. The experimental data proving use of ademetionine at liver diseases are presented. The review of literary data on results of ademetionine clinical research at the intrahepatic cholestasis including intrahepatic cholestasis of pregnancy, an alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, viral liver diseases, and liver damage due to chemotherapy is executed.

Keywords: S-adenosyl-L-methionine, SAMe, methionine adenosyltransferase, methylating, glutathione, intrahepatic cholestasis, intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Meditsinskie novosti. – 2017. – N2. – P.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAMe) – лекарственное средство (ЛС) из числа гепатопротекторов, которое согласно АТС-классификации относится к группе А16А – «Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Аминокислоты и их производные». В последние годы все большее число пациентов с заболеваниями печени получают лечение адеметионином, о чем свидетельствуют многочисленные публикации в отечественных, российских и ведущих мировых журналах. Результаты лечения адеметионином заболеваний печени различной этиологии и с различными проявлениями, прежде всего внутрипеченочным холестазом (ВПХ), изучены в целом ряде исследований, в том числе рандомизированных контролируемых (РКИ), подытожены систематическими обзорами и мета-анализами.

В Республике Беларусь адеметионин широко применяется с 1995 года, что позволило специалистам накопить опыт и оценить его эффективность и безопасность на практике и в ходе научных исследований [1, 5]. Применение адеметионина регламентировано инструкцией по применению («Программа мониторинга и лечения портосистемной энцефалопатии у больных циррозом печени в стадии декомпенсации»; утверждена Министерством здравоохранения Республики

Беларусь 13.02.2003; №117-1102; авторы Ю.Х. Мараховский, Н.Н. Силивончик) [6], действующим клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.07.2016 г. №90). С 2015 года стал доступен адеметионин отечественного производства ГепталНАН® (Академфарм).

Физиологические эффекты адеметионина

Адеметионин – естественное вещество организма человека, эндогенно синтезируемое преимущественно в печени

лимфоцитах, головном мозге и почках [66, 77]. Адеметионин – метаболически плейотропная молекула, которая участвует в нескольких клеточных реакциях и влияет на многочисленные функции клеток. Адеметионин является ключевым участником печеночного метаболизма, через который опосредуются, по крайней мере, 3 типа биохимических реакций – трансметилирование, транссульфурирование и синтез полиаминов. Адеметионин является предшественником для синтеза глутатиона и также является донором метильных групп. Реакции трансметилирования являются участниками более 40 метаболических процессов и синтеза целого ряда суб-

Применение адеметионина регламентировано инструкцией по применению «Программа мониторинга и лечения портосистемной энцефалопатии у больных циррозом печени в стадии декомпенсации», действующим клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения»

из L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты с помощью фермента метионинаденозилтрансферазы (MAT) в процессе двухступенчатой реакции. Экспрессия гена *MAT1A* преимущественно выражена в печени взрослых, где определяет синтез субъединиц MAT (MAT1/III) [13, 16, 54]. *MAT2A* присутствует во всех тканях, включая фетальную печень и в меньшей степени в печени взрослых, эритроцитах,

станций, в том числе фосфолипидов, которые определяют структуру и свойства клеточных мембран. Так, 85% всех реакций метилирования, в которых принимает участие адеметионин, протекают именно в печени, и в этом органе метаболизируется 45% потребляемого метионина [8, 21, 60, 63]. Адеметионин считается «активным метионином», поскольку именно адеметионин, а не свободный метионин, является

фактическим донатором метильных групп в реакциях трансметилирования.

Нарушение транссульфурирования приводит к дефициту глутатиона – важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов. Адеметионин – также прекурсор для синтеза полиаминов, которые необходимы для сохранения жизне-

ществуют доказательства того, что баланс между MAT1/III и MATII может модулировать рост и пролиферацию клеток в печени [16]. В моделях на животных была выявлена связь между уровнем внутрипеченочного адеметионина и фиброза [11, 86].

Первые исследования содержания адеметионина при заболеваниях печени были выполнены в 80-е годы и продолжены в последующие. Так, был показан дефект

повреждающего действия токсинов [27]. Существует доказательство того, что адеметионин модулирует баланс между про- и противовоспалительными цитокинами в печени [73]. Повышенный уровень глутатиона может помочь уменьшить TNF α -индуцированной некроз [25]. Препараты адеметионина показали, что подавление выработки метионина может усилить (вызвать) повреждение печени, а его добавление может быть применимо в лечении [19]. Регуляция модулирования роста и пролиферации клеток в печени возможно путем назначения экзогенного адеметионина [42, 55].

Доклинические исследования показали, что дефицит адеметионина может усугубить повреждение печени и его добавки могут быть полезными в терапии, которая широко принята в ряде стран мира в качестве терапии для хронических заболеваний печени и ВПХ [19]. Авторы систематического обзора и мета-анализа эффективности и безопасности адеметионина при лечении хронических заболеваний печени на основе результатов РКИ (Т. Guo и соавт., 2015) сделали заключение, что адеметионин может помочь в коррекции функции печени и быть основой терапевтических режимов [44]. По данным всех исследований, адеметионин хорошо переносится без серьезных неблагоприятных событий [10, 44].

Применение адеметионина при ВПХ

ВПХ определяется как сниженный поток желчи при отсутствии механической обструкции крупных протоков билиарного дерева [72]. Это может произойти из-за: 1) гепатоцеллюлярного повреждения (например, при вирусном гепатите, алкогольном гепатите, лекарственно-индуцированном поражении печени); 2) изменения канальцев (наиболее часто вследствие действия ЛС); 3) генетических дефектов транспортеров желчи (например, при ВПХ беременных); 4) создание препятствий для канальцев или протоков; 5) дуктопении. Клинически ВПХ характеризуется наличием зуда или желтухи с повышением в сыворотке крови содержания щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), конъюгированного билирубина [10]. Холестаз приводит к накоплению потенциально токсичных желчных кислот (ЖК) в печени и крови, которые в свою очередь приводят к окислительному стрессу, гепатоцеллюлярному повреждению и, в конечном счете, фиброзу печени [26]. Механизм зуда до конца не выяснен: преобладает гипотеза о роли свойственной холестазу высокой концентрации ЖК, которые могут играть

С 2015 года доступен адеметионин отечественного производства ГепталНАН® (Академфарм)

способности и пролиферации клеток. Адеметионин участвует в аминопропилировании для синтеза полиаминов, которые имеют непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени. [10].

Таким образом, участие адеметионина во многих биохимических реакциях в организме человека в качестве ключевого метаболита – важный фактор регуляции роста, дифференциации и смерти гепатоцитов [68]. Гепатоцеллюлярная концентрация адеметионина может влиять на различные патофизиологические процессы, включая окислительный стресс в тканях, митохондриальную дисфункцию, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественную трансформацию [10].

Метаболизм адеметионина при заболеваниях печени

Признание того, что метаболизм метионина нарушен у пациентов с хроническими заболеваниями печени, имеет более чем 60-летнюю историю и основано на результатах исследования, которые демонстрируют снижение клиренса метионина после повреждения печени [53]. Независимо от этиологии цирроза печени пациенты имеют снижение экспрессии *MAT1A*, низкую активность MAT1/III, отсутствие компенсаторного повышение экспрессии *MAT2A* и вследствие этого внутрипеченочной аккумуляции метионина и снижение уровня адеметионина [13, 30]. Показано, что промоторы окислительного стресса – алкоголь, вирусы гепатитов, септический шок, токсины, повышенный синтез оксида азота (NO) при гипоксии или провоспалительных цитокинов (например, TNF α , IL6) – могут инактивировать остаточный MAT1/III [67].

Гепатоцеллюлярная концентрация адеметионина может влиять на различные патофизиологические процессы, включая окислительный стресс, митохондриальную функцию, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественную трансформацию [10]. Су-

активности синтеза адеметионина и связанный с этим дефицит глутатиона при заболеваниях печени, который участвует в инактивации сульфгидрильных групп. [17, 27]. Общей чертой в патофизиологии воспалительных процессов является участие активных форм кислорода [52], которые из-за их высокой метаболической активности реагируют с клеточной мембраной, вызывая перекисное окисление липидов, повреждение ДНК, активирование механизмов апоптоза и некроза [26, 52].

Применение адеметионина при заболеваниях печени

Чрезвычайно важная роль адеметионина для нормального функционирования организма послужила обоснованием для его исследования в качестве потенциального терапевтического агента при заболеваниях печени. С учетом нынешнего понимания метаболизма метионина эффекты адеметионина не могут быть достигнуты путем предоставления метионина, и даже многократное увеличение потребления метионина не позволяет значительно увеличить печеночные запасы адеметионина у пациентов с циррозом печени [34, 47].

Существует множество доклинических и клинических исследований по оценке эффективности адеметионина при заболеваниях печени.

Установлено, что адеметионин, как главный донор метила, при его добавлении восстанавливает запасы глутатиона в печени и ослабляет повреждение печени [19, 59, 62]. Было показано, адеметионин может эффективно увеличивать концентрацию внутриклеточного глутатиона в эксперименте и у пациентов с заболеваниями печени [83]. Важно отметить, что это может пополнить глутатин в митохондриях печени и нормализовать текучесть внутренней митохондриальной мембраны, которая имеет решающее значение для поддержания функции клетки [25, 41]. Восстановление синтеза глутатиона с помощью адеметионина приводит к ослаблению

самостоятельную роль или высвободить неидентифицированные пруроигены [56].

В клинической практике для лечения ВПХ используются два ЛС – урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и адеметионин.

Применение адеметионина в качестве ЛС при ВПХ имеет обоснования благодаря своей известной многогранной физиологической роли. Метилирование признается в качестве основополагающего фактора функционирования клеточной мембраны через роль фосфолипидов, влияющих на текучесть мембраны, транспортировку метаболитов, в том числе ЖК [48, 49]. В качестве основного донора метильных групп адеметионин имеет воздействие на мембранные процессы при ВПХ. Участие в обмене ЖК обеспечивает адеметионину влияние на главный патологический процесс при ВПХ – нарушение экскреции ЖК [58]. Развивающееся в результате ВПХ гепатоцеллюлярное повреждение ассоциируется с истощением глутатиона, восстановлению которого может содействовать адеметионин. Кроме эффектов адеметионина при ВПХ как таковом имеет значение его воздействие на причину ВПХ, в качестве которой могут быть токсины (например, ЛС), алкоголь, вирусы, ишемия и др.

Первые клинические исследования эффективности адеметионина датируются 90-ми годами, когда в больших группах пациентов с ВПХ различной этиологии были получены положительные результаты [35, 39, 65, 75]. Было продемонстрировано достоверное улучшение клинических симптомов (кожного зуда и слабости) и снижение лабораторных маркеров холестаза. Эффекты адеметионина наиболее доказаны при ВПХ вследствие гепатоцеллюлярного повреждения, изменения канальцев и дефектов транспортеров желчи, в первую очередь ВПХ беременных.

Применение адеметионина при ВПХ беременных

ВПХ беременных – обратимая форма холестаза, который характеризуется: а) интенсивным зудом во время беременности (у большинства начинается во втором или в третьем триместрах); б) повышением активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и тощакового уровня ЖК сыворотки крови; в) спонтанным разрешением симптомов и признаков после родов (через 4–6 недель) [43]. В европейских странах частота составляет от 0,4 до 2,0% и наблюдается у женщин спорадически или при наличии семейного анамнеза. Симптомы холестаза возникают в последнем триместре беременности, после 19 недель гестации (в среднем в 30 недель).

Патогенез ВПХ беременных мультифакториальный с генетическими, гормональными и средовыми факторами. При ВПХ беременных повышается ток ЖК от матери к плоду, определяемый повышенным уровнем ЖК в амниотической жидкости, пуповине и меконии [31]. Недавние генетические исследования идентифицировали варианты генов гепатоканаликулярных транспортных протеинов (ATP-binding cassette [ABC] transporter B4 = phosphatidylcholine floppase, ABC transporter B11 = bile salt transporter pump, ABC transporter C2 = conjugated organic anion transporter, ATP8B1 = FIC1) и их регуляторов (e.g. the bile acid sensor farnesoid X receptor, FXR) у некоторых пациентов [32]. Мягкое нарушение функции этих гепатоканаликулярных транспортеров может быть триггером холестаза, когда транспортные мощности гормонов и других субстратов повышены во время беременности.

Основной клинический симптом ВПХ беременных – кожный зуд («зуд беременных»), который может быть сильным, особенно в ночное время. У 20–60% пациентов спустя 2–4 недели может появиться слабая желтуха. Наиболее чувствительный индикатор ВПХ беременных – ЖК, их повышение обычно предшествует изменению других сывороточных тестов. Легкая

эндогенных детоксицирующих агентов (прежде всего глутатиона), которые смягчают холестатические эффекты метаболитов эстрогенов. В эксперименте было продемонстрировано, что препарат при внутривенном и пероральном способах введения предупреждает и редуцирует холестаза, индуцированный эстрогенами [80].

Значительное количество исследований адеметионина проведено в клинике, где изучались эффективность (уменьшение кожного зуда, снижение лабораторных показателей холестаза) и безопасность (нежелательные явления, исходы беременности для матери и плода) адеметионина в качестве монотерапии и в комбинации с УДХК (результаты РКИ адеметионина представлены в табл. 1).

В ходе большинства исследований продемонстрирована эффективность адеметионина в коррекции клинических симптомов и лабораторных подателей холестаза. При сравнении с УДХК показано, что адеметионин и УДХК в равной мере снижали кожный зуд. УДХК была более эффективной в коррекции сывороточной концентрации ЖК и других лабораторных тестов. Комбинация адеметионина и УДХК была лучше, чем каждое из ЛС в отдельности или плацебо в отношении ЖК, билирубина, АЛТ, щелочной фосфатазы

Доклинические исследования показали, что дефицит адеметионина может усугубить повреждение печени и его добавки могут быть полезными в терапии, которая широко принята в ряде стран мира в качестве терапии для хронических заболеваний печени и ВПХ

желтуха с небольшим повышением сывороточной концентрации конъюгированного билирубина отмечается в 10% случаев. Диагноз ВХБ основан на наличии кожного зуда во время беременности, повышении в сыворотке активности АЛТ и ЖК натощак, исключении других причин поражения печени или кожного зуда [15]. ВПХ беременных ассоциируется с высоким риском побочных перинатальных исходов, включая преждевременные роды (19–60%), пассаж мекония (27%), дистресс плода (22–41%) и смерть плода (0,4–4,1%) [74]. Диагноз ВПХ беременных верифицируется, когда тесты полностью нормализуются после родов.

Применение адеметионина для лечения ВПХ беременных имеет наибольшее количество доказательств. Антихолестатическая активность адеметионина при ВПХ беременных связана с воздействием на фосфолипиды мембран гепатоцитов и усилением их подвижности и текучести мембраны, а также повышением уровня

(ЩФ), зуда, неонатальных и материнских исходов [71]. Адеметионин и УДХК оказались эффективными и безопасными в лечении ВПХ беременных. Прием адеметионина во время беременности безопасен даже при длительных курсах лечения как для матери, так и для плода [37]. Не было зарегистрировано случаев нежелательных реакций или перинатальной смертности.

Практическое руководство по лечению холестатических болезней печени (2009) European Association for the Study of the Liver (EASL) для лечения ВПХ беременных в качестве препарата терапии первой линии называет УДХК в дозе 10–20 мг/кг/сутки. Если адекватный эффект УДХК не наступает, дозу можно увеличить до 25 мг/кг/сутки или дополнительно назначить адеметионин [14].

Применение адеметионина при ВПХ, не связанном с беременностью

Положительные эффекты адеметионина (уменьшение кожного зуда, сниже-

Таблица 1 Результаты рандомизированных контролируемых исследований применения адеметионина при внутрипеченочном холестазах беременных

Авторы	Пациенты (n)	Лечение	Исходы
Frezza M. et al., 1984 [38]	18 женщин в 28–32 недели гестации	Адеметионин 200 мг/сутки внутрь против 800 мг/сутки внутрь против плацебо (до наступления родов)	Адеметионин в дозе 800 мг/сутки улучшал биохимические показатели, зуд, неонатальные и материнские исходы
Frezza M. et al., 1990. [37]	18 женщин	800 мг/сутки внутривенно против плацебо до родов (в среднем 18 дней)	Адеметионин снижал уровень ЖК, билирубина, АЛТ, ЩФ, зуда, неонатальных и материнских исходов
Ribalta J. et al., 1991 [76]	18 женщин до 32 недель гестации	800 мг/сутки внутривенно против плацебо (20 дней)	Не показано эффекта адеметионина в отношении ЖК, билирубина, АЛТ, ЩФ, зуда, неонатальных и материнских исходов
Floeani A. et al., 1996 [36]	20 женщин до 34 недель гестации	Адеметионин 1 г/сутки против УДХК	Не показано эффектов адеметионин в отношении солей ЖК, билирубина, АЛТ, ЩФ, зуда, неонатальных и материнских исходов
Nicastri P.L. et al., 1998 [71]	32 женщины в 30–37 недель гестации	Адеметионин 800 мг/сутки внутрь против УДХК против Адеметионин + УДХК против плацебо (20 дней)	Комбинация адеметионина и УДХК лучше, чем каждый из ЛС в отдельности или плацебо в отношении ЖК, билирубина, АЛТ, ЩФ, зуда, неонатальных и материнских исходов
Roncaglia N. et al., [77]	46 женщин до 36 недель гестации	Адеметионин 500 мг 2 раза/сутки внутрь против УДХК 300 мг 2 раза/сутки (до наступления родов)	Оба ЛС в равной мере снижали кожный зуд, УДХК была более эффективной в коррекции сывороточной концентрации ЖК и других лабораторных тестов
Zhang L. et al., 2015 [88]	130 женщин	Адеметионин 1000 мг внутривенно против УДХК 250 мг 4 раза/сутки против комбинированного лечения (до наступления родов)	Все виды лечения значительно и в равной степени улучшали зуд. Уровни общего и конъюгированного билирубина, АЛТ, АСТ в каждой группе значительно снизились после лечения (p<0,05). УДХК более эффективна, чем адеметионин в снижении концентрации прямого билирубина (p<0,05)

ние лабораторных маркеров холестаза) показаны и при других заболеваниях с явлениями ВПХ.

Эффективность адеметионина при холестазах различной этиологии являлась предметом изучения в работе С.Д. Подымовой и М.Ю. Надинской (1998): 32 пациента с холестазами, вызванным преимуще-

ственно первичным билиарным циррозом (50%), на протяжении 16 дней получали 0,8 г адеметионина в виде инъекций и 16 дней – 1,6 г перорально. Отмечались регрессия клинических симптомов – астенического синдрома, кожного зуда, желтухи и снижение концентрации билирубина, ЩФ, ГГТП и цитолиза – АСТ и АЛТ. Если улучшение клинической картины наблюдалось в первую фазу лечения, то снижение биохимических показателей – во вторую, то есть при пероральном приеме [4]. В метаанализе (M.L. Hardy и соавт., 2003) четырех исследований лечения ВПХ различной этиологии, не связанных

с беременностью, показано уменьшение зуда (сравнительный риск RR 0,45, 95% CI 0,37; 0,55) и билирубина [46]. В исследовании детей с ВПХ, обусловленном лекарственно-индуцированным поражением печени, адеметионин в различных дозах (250–1000 мг внутривенно) применялся в течение 28 дней. Лечение сопровождалось

уменьшением кожного зуда, восстановлением биохимических параметров и было безопасным [89].

Алкогольная болезнь печени

Алкогольная болезнь печени (АБП) остается актуальной медицинской и социальной проблемой. Избыточное потребление алкоголя (как правило >20 г/день для женщин и >30 г/день для мужчин) связано с прогрессирующим повреждением печени, начиная от стеатоза, через алкогольный стеатогепатит до цирроза и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Патогенез АБП определяется сочетанием прямого гепатотоксического воздействия алкоголя и его

токсического метаболита ацетальдегида, бактериальной транслокации из кишечника с повышенным уровнем бактериальных липополисахаридов, провоспалительных цитокинов (TNFα) и других механизмов [3, 10, 19, 23, 29, 40]. При остром алкогольном гепатите наблюдается резко выраженный рост продукции цитокинов – «цитокиновый взрыв».

Кроме того, пациенты с АБП часто имеют ряд нутритивных нарушений, включая белково-энергетическую недостаточность, дефицит витаминов (В₁, В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты), имеющих многофакторное происхождение (плохое питание, кишечная мальабсорбция, снижение функции печени) [45]. Эти нутриенты необходимы для нормального метаболизма метионина и образования достаточного количества глутатиона, дефицит которого не позволяет создать достаточную защиту от окислительного стресса. Подтверждением этому служат результаты биопсии печени у пациентов с алкогольными гепатитом, продемонстрировавшие значительное снижение содержания адеметионина и экспрессии *MAT1A* [57]. Аналогичные результаты получены у пациентов с циррозом печени алкогольной и неалкогольной этиологии [18, 64].

Таблица 2 Результаты рандомизированных контролируемых исследований применения адеметионина при алкогольной болезни печени			
Авторы	Пациенты (n)	Лечение	Исходы
Cibin M. et al., 1988 [23]	64 пациента с алкогольной зависимостью без цирроза	200 мг/сутки против плацебо 30 дней	На фоне адметионина снижение тревожности, депрессии, уровня ГГТП и потребления алкоголя
Mato J.M. et al., 1999 [66]	123 пациента с циррозом печени	Адеметионин 1,2 г/сутки внутрь против плацебо 24 месяца	На фоне адметионина улучшение выживаемости пациентов и снижение потребности в трансплантации печени пациентов с циррозом класса A/B по Child-Pugh
Trespi E. et al., 1997 [82]	210 пациентов с АБП	Адеметионин 1,5 г/сутки + УДХК/тауроУДХК против УДХК/тауроУДХК 24 недели	Более выраженное улучшение клинической биохимии на фоне адеметионина в сочетании с тауро УДХК
Medici V. et al., 2011 [69]	37 пациента (14 – с биопсией до и после лечения)	Адеметионин 1,2 г/сутки против плацебо 24 недели	Не выявлено влияния на клинические, биохимические и гистологические показатели

Результаты добавок адеметионина при АБП были изучены в ряде экспериментальных и клинических исследований. В целом результаты доклинических исследований на разных моделях были позитивными: в обзоре Q.M. Anstee, C.P. Day (2012) представлены данные ряда исследователей, доказывающие положительное влияние адеметионина в отношении ослабления токсичности этанола, восстановления митохондриального и общего печеночного глутатиона, улучшения текучести мембран митохондрий, снижения стеатоза и некроза гепатоцитов, ослабления фиброгенеза [10].

В клинических исследованиях внимание уделялось эффектам адеметионина в отношении содержания в печени метионина и продуктов его трансформации, с одной стороны, и в отношении клинической биохимии и симптоматики, выживаемости, потребности в трансплантации печени – с другой. В результате показано снижение под влиянием адеметионина содержания в печени и/или в плазме метионина и увеличение глутатиона, таурина, цистеина [9, 24, 27–29, 83]. Так, в исследовании парентерального введения адеметионина у пациентов с АБП (алкогольный гепатит с индексом Мэддрей ≥ 32) на 8-й и 15-й дни лечения было показано улучшение метаболических показателей (увеличение глутатиона плазмы), свидетельствующих о преимуществах адеметионина [29].

В табл. 2 представлены результаты наиболее крупных РКИ эффективности адеметионина в отношении клинической

биохимии и симптоматики, выживаемости пациентов, потребности в трансплантации печени.

Обращает на себя внимание достаточно длительные сроки лечения пациентов (в том числе 24 недели и 24 месяца). Так, в наиболее крупном исследовании J.M. Mato и соавт. (1999) показано, что применение адеметионина в дозе 1,2 г на протяжении 24 месяцев (62 пациента

Начальное развитие НАЖБП связывают с дисбалансом между импортом/синтезом и скоростью экспорта/катаболизма жирных кислот, что приводит к накоплению триглицеридов и развитию стеатоза

и 61 получал плацебо) улучшало выживаемость и уменьшало потребность в трансплантации пациентов с алкогольным циррозом печени классов A/B [66]

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает спектр характерных изменений печени преимущественно с крупнокапельным стеатозом у пациентов, не употреблявших алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени [20]. В настоящее время НАЖБП заняла важное место в клинической медицине как чрезвычайно частая патология печени, являясь результатом реализации комплекса генетических факторов, особенностей диеты и стиля жизни, которые формируют фенотип НАЖБП. Для установления НАЖБП требуется наличие

признаков стеатоза по данным методов визуализации или морфологического исследования печени, отсутствие причин вторичной аккумуляции жира в связи с достоверным употреблением алкоголя, приемом стеатогенных лекарств или врожденных нарушений [20]. У большинства пациентов НАЖБП ассоциируется с метаболическими факторами риска – ожирением, сахарным диабетом и дислипидемией [20]. Заболевание на основании морфологических данных подразделяется на две категории: неалкогольная жирная печень, когда выявляется стеатоз печени без очевидного гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии, и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который определяется как сочетание стеатоза гепатоцитов и воспаления с повреждением гепатоцитов в виде баллонной дистрофии с/без фиброза.

Начальное развитие НАЖБП связывают с дисбалансом между импортом/синтезом и скоростью экспорта/катаболизма жирных кислот, что приводит к накоплению триглицеридов и развитию стеатоза [87]. Механизмы развития НАСГ недостаточно ясны, в качестве кандидатов называют увеличение оксидативного стресса во время окисления жирных кислот, прямую липотоксичность, роль эндотоксинов, продуцируемых кишечной микрофлорой, окисления и др. [22].

Адеметионин может участвовать в патогенезе НАЖБП как через свою роль в качестве прекурсора для глутатиона,

а также как донор метильных групп в синтезе фосфатидилхолина, который требуется для экспорта триглицеридов.

В настоящее время ЛС, специально лицензируемых для лечения НАЖБП, нет. Обнадеживающие результаты показали исследования витамина Е как средства с антиоксидантной активностью [12]. Другое ЛС с доказанным положительным эффектом при НАЖБП – бетаин, являющийся участником путей трансметилирования [7]. Это дает возможность рассчитывать на антиоксидантные эффекты адеметионина.

В исследовании у больных с АБП и НАЖБП в сравнении с контрольной группой здоровых лиц было показано, что у всех пациентов до лечения уровни глутатиона в печени были значительно снижены. В результате лечения адеметионином в сравнении с плацебо было

обнаружено значительное увеличение глутатиона у больных АБП и НАЖБП, что еще раз доказывает роль адеметионина в восстановлении глутатиона у пациентов с заболеваниями печени [83].

Вирусные гепатиты

Еще в 1999–2000 годах было показано, что адеметионин может использоваться как безопасное и эффективное ЛС для уменьшения клинических и лабораторных симптомов у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В [51].

В эксперименте *in vitro* продемонстрировано, что адеметионин повышает противовирусный эффект интерферона и адеметионина, рассматривается как первый сенситизатор интерферона [32]. На основе исследований, касающихся вирусного ответа, показано, что с уровнем адеметионина может быть связан ранний вирусный ответ, но не устойчивый вирусный ответ [33]. Эти результаты показывают, что адеметионин может использоваться как адьювантное ЛС в лечении хронических вирусных гепатитов [10].

Изучение канцерогенных эффектов вируса гепатита В показало, что уровень гепатоцеллюлярного цитоплазматического белка Х (НВх) сильно коррелирует с экспрессией *MAT2A* в образцах ГЦР [61]. Кроме того, НВх и/или гиперэкспрессия *MAT2A* смогли препятствовать апоптозу в клетках ГЦК [61]. В моделях ГЦР на животных дефицит адеметионина повышал риск ГЦР, а его добавки снижали риск при вирусном гепатите С [70]. Хотя полученные данные не были убедительно подтверждены клиническими исследованиями, они дают биологическое обоснование для применения адеметионина для предотвращения ГЦР при вирусных гепатитах, но для проверки этого положения требуются крупные клинические исследования.

Лекарственно-индуцированные поражения печени

Токсическое воздействие на печень отмечается в процессе лечения большинством химиотерапевтических ЛС и является основной причиной снижения дозы или откладывания химиотерапии [2, 79, 84, 85]. С учетом данных о ключевой роли адеметионина в синтезе полиаминов и продукции глутатиона, имеются основания для рассмотрения адеметионина в качестве важного эндогенного гепатопротективного агента.

Известен ряд клинических исследований применения адеметионина у пациентов в области онкологии. Так, в исследовании роли добавки адеметионина у 50 пациентов на фоне химиотерапии рака (без указания локализации и стадии) показано снижение уровней АЛТ, АСТ

через 2 недели лечения, что указывает на протективный эффект лечения адеметионином в процессе химиотерапии [79]. В другом исследовании показана возможность применения адеметионина в качестве адьювантного средства при химиотерапии колоректального рака (FOLFOX режим, включающий 5-фторурацил, оксалиплатин): отмечено снижение гепатотоксичности (статистически значимое снижение АСТ, АЛТ, билирубина, ГГТП), уменьшение числа случаев откладывания химиотерапии и снижения дозы химиотерапевтических ЛС [85]. В исследовании 79 пациентов с циррозом печени после резекции по поводу ГЦР было проведено лечение адеметионином (39 лиц получали адеметионин 1000 мг внутривенно 7 дней, и 40 – составили контрольную группу) и оценена послеоперационная резидуальная функция печени. Согласно полученным данным, послеоперационная терапия адеметионином может быть полезной у пациентов с циррозом печени, особенно в коррекции реперфузионного повреждения печени [81].

Об улучшении биохимических маркеров повреждения печени, связанных с химиотерапией, на фоне адеметионина описано в трех ретроспективных наблюдательных исследованиях [79, 84, 85], хотя в них уровни печеночного глутатиона не были измерены, что требует дальнейшей оценки перспектив такого лечения.

Показан положительный эффект адеметионина у пациентов с билиарной аденокарциномой, не подлежащей резекции: при паллиативной помощи в течение 6-месячного лечения отмечено улучшение контроля боли, биохимических показателей и качества жизни без побочных эффектов [50]. В исследовании Е.Н. Божко и Г.Г. Божко (Гродно, 2014) в ходе применения адеметионина у 23 пациентов с метастатическим поражением печени (колоректальный рак – 12 случаев, рак желудка – 7 и рак поджелудочной железы – 4) у 18 наблюдалась положительная динамика клинико-лабораторных параметров, состоявшая в уменьшении болевого синдрома, диспепсических явлений и слабости, улучшении параметров биохимического анализа крови. Значительным положительным свойством адеметионина является его антидепрессивный эффект, улучшающий качество жизни пациентов и имеющий большое значение в паллиативной медицине. Динамика клинических и лабораторных показателей свидетельствует о пользе применения адеметионина в симптоматическом лечении метастатического рака печени [1].

Заключение

Имеющиеся сведения о роли адеметионина в организме человека, экспериментальные и клинические данные о результатах его применения при заболеваниях печени позволяют видеть пользу данного ЛС в лечении заболеваний печени различного происхождения. Хотя существует потребность в крупных, высокого уровня исследованиях эффективности адеметионина, тем не менее анализ имеющихся литературных данных и собственного опыта позволяет оценить значение этого ЛС для клиники уже сегодня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божко Е.Н., Божко Г.Г. // Семейный доктор. – 2014. – №3. – С.81–82.
2. Климов И.Н. // Леч. дело. – 2014. – №5. – С.68–73.
3. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Тихонова Л.В. // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2013. – №1. – С.56–60.
4. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. // Клини. мед. – 1998. – №10. – С.45–48.
5. Силивончик Н.Н. // Здоровоохранение. – 2002. – №5. – С.45–47.
6. Силивончик Н.Н., Мараховский Ю.Х. Программа мониторинга и лечения портосистемной энцефалопатии у больных циррозом печени. Инструкция по применению (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 2002 г.). – Минск, 2002. – 16 с.
7. Abdelmalek M.F., Sanderson S.O., Angulo P., et al. // Hepatology. – 2009. – Vol.50. – P.1818–1826.
8. Allen R.H., Stabler S.P., Lindenbaum J. // Metab. Clin. Exp. – 1993. – Vol.42. – P.1448–1460.
9. Altomare E., Vendemiale G., Marchesini G., et al. // Biomed. Soc. Aspects Alcohol Alcohol. – 1988. – Vol.805. – P.353–356.
10. Anstee Q.M., Day C.P. // J. Hepatol. – 2012. – Vol.57. – P.1097–1109.
11. Anstee Q.M., Goldin R.D. // Int. J. Exp. Pathol. – 2006. – Vol.87. – P.1–16.
12. Anstee Q.M., McPherson S., Day C.P. // BMJ. – 2011. – Vol.343. – d3897.
13. Avila M.A., Berasain C., Torres L. et al. // J. Hepatol. – 2000. – Vol.33. – P.907–914.
14. Binder T., Salai P., Zima T., Vitek L. // J. Perinat. Med. – 2006. – Vol.34. – P.383–391.
15. Bries D. // Ann. Hepatol. – 2002. – Vol.1. – P.20–28.
16. Cai J., Mao Z., Hwang J.J., Lu S.C. // Cancer Res. 1998. – Vol.58. – P.1444–1450.
17. Cai J., Sun W.M., Hwang J.J., et al. // Hepatology. – 1996. – Vol.24. – P.1090–1097.
18. Cabrero C., Duce A.M., Ortiz P., et al. // Hepatology. 1988. – Vol.8. – P.1530–1534.
19. Cederbaum A.I. // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol.16. – P.1366–1376.
20. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. // Gastroenterology. – 2012. – Vol.142. – P.1592–1609.
21. Chavez M. // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2000. – Vol.57. – P.119–123.
22. Chawla R.K., Watson W.H., Eastin C.E., et al. // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol.275 (Pt.1). – G125–129.
23. Cibir M., Gentile N., Ferri M., et al. // Biomed. Soc. Aspects Alcohol Alcohol. – 1988. – Vol.805. – P.357–360.
24. Colell A., Garcia-Ruiz C., Miranda M., et al. // Gastroenterology. – 1998. – Vol.115. – P.1541–1551.
25. Colell A., Garcia-Ruiz C., Morales A., et al. // Hepatology. – 1997. – Vol.26. – P.699–708.
26. Coppé B.L., Jaeschke H., Klaassen C.D. // Semin. Liver Dis. – 2010. – Vol.30. – P.195–204.
27. Corrales F., Alvarez L., Pajares M.A., et al. // Drug Invest. – 1992. – Vol.4 (Suppl.4). – P.8013.
28. Corrales F., Pajares M., Pliego M., et al. // J. Hepatol. – 1991. – Vol.13 (Suppl.2). – S111.

29. Diaz Belmont A., Dominguez Henkel R., Uribe Ancira F // An. Med. Interna. – 1996 – Vol.13. – P.9–15.
30. Duce A.M., Ortiz P., Cabrero C., Mato J.M. // Hepatology. – 1988. – Vol.8. – P.65–68.
31. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver disease // J. Hepatol. – 2009. – Vol.51. – P.237–267.
32. Feld J.J., Modi A.A., El-Diwany R., et al. // Gastroenterology. – 2011. – Vol.140. – P.830–839.
33. Filipowicz M., Bernsmeier C., Terracciano L., et al. // PLoS One. – 2010. – Vol.5. – e15492.
34. Finkelstein J.D., Martin J.J. // J. Biol. Chem. 1986. – Vol.261. – P.1582–1587.
35. Fiorelli G. // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. – 1999. – Vol.60. – P.335–348.
36. Floreani A., Paternoster D., Melis A., Grella P.V // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1996. – Vol.67. – P.109–113.
37. Frezza M., Gentini G., Cammerari G., et al. // Hepatogastroenterol. – 1990. – Vol.37 (Suppl.II). – P.122–125.
38. Frezza M., Pozzato G., Chiesa L., et al. // Hepatology. – 1984. – Vol.4. – P.274–278.
39. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., et al. // Gastroenterology. – 1990. – Vol.99. – P.211–215.
40. Gao B., Bataller R. // Gastroenterology. – 2011. – Vol.141. – P.572–1585.
41. Garcia-Ruiz C., Morales A., Colell A., et al. // Hepatology. – 1995. – Vol.21. – P.207–214.
42. Garcia-Trevijano E.R., Latasa M.U., Carretero M.V., et al. // FASEB J. – 2000. – Vol.14. – P.2511–2518.
43. Greenes V., Williamson C. // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol.15. – P.2049–2046.
44. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. // PLoS One. – 2015. – Vol.10. Published online 2015 Mar 16.
45. Halsted C.H., Medici V. // Adv. Nutr. – 2011. – Vol.2. – P.421–427.
46. Hardwick D.F., Applegarth D.A., Cockcroft D.M., et al. // Metabolism. – 1970. – Vol.19. – P.381–391.
47. Hardy M.L., Coulter I., Morton S.C., et al. // Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ). – 2003. – Vol.64. – P.1.
48. Hirata F., Axelrod J. // Science. – 1980. – Vol.209. – P.1082–1090.
49. Hirata F., Toyoshima S., Axelrod J., Waxdal M.J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1980. – Vol.77. – P.862–865.
50. Hoang B.X., Tran H.Q., Vu U.V., et al. // Pain Palliat. Care Pharmacother. – 2014. – Vol.28. – P.206–211.
51. Horowitz S. // Altern. Complement. Ther. – 1999. – Vol.5. – P.266–270.
52. Jaeschke H. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol.26 (Suppl.1). – P.173–179.
53. Kinsell L.W., Harper H.A., Barton H.C., et al. // J. Clin. Invest. – 1948. – Vol.27. – P.677–688.
54. Kotb M., Mudd S.H., Mato J.M., et al. // Trends Genet. TIG. – 1997. – Vol.13. – P.51–52.
55. Latasa M.U., Boukaba A., Garcia-Trevijano E.R., et al. // FASEB J. – 2001. – Vol.15. – P.1248–1250.
56. Lee N.M., Brady C.W. // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol.15. – P.897–906.
57. Lee T.D., Satta M.R., Mendler M.H., et al. // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2004. – Vol.28. – P.173–181.
58. Lieber C.S. // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol.76. – P.1183S–1187S.
59. Lieber C.S., Casini A., DeCarli L.M., et al. // Hepatology. – 1990. – Vol.11. – P.165–172.
60. Lieber C.S., Packer L. // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol.76, N5. – P.1148S–1150S.
61. Liu Q., Chen J., Liu L., et al. // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol.286. – P.17168–17180.
62. Loenen W.A. // Biochem. Soc. Trans. – 2006. – Vol.34. – P.330–333.
63. Lu S.C. // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2000. – Vol.32. – P.391–395.
64. Lu S.C., Alvarez L., Huang Z.Z., et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol.98. – P.5560–5565.
65. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., et al. // Drug Invest. – 1992. – Vol.4 (Suppl.4). – P.90–100.
66. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J., et al. // J. Hepatol. – 1999. – Vol.30. – P.1081–1089.
67. Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C., Avila M.A. // FASEB J. – 2002. – Vol.16. – P.15–26.
68. Mato J.M., Lu S.C. // Hepatology. – 2007. – Vol.45. – P.1306–1312.
69. Medici V., Virata M.C., Peerson J.M., et al. // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2011. – Vol.35. – P.1960–1965.
70. Morgan T.R., Osann K., Bottiglieri T., et al. // Cancer Prev. Res. (Phila). – 2015. – Vol.8. – P.864–872.
71. Nicastrì P.L., Diaferia A., Tartagni M., et al. // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol.105. – P.1205–1207.
72. Popper H. // Hepatology. – 1981. – Vol.1 – P.187–191.
73. Purohit V., Abdelmalek M.F., Barve S., et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol.86. – P.14–24.
74. Pusi T., Beuers U. // Orphanet. J. Rare Disease. – 2007. – Vol.2. – P.26–32.
75. Qin B., Guo S., Zhao Y., et al. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2000. – Vol.8. – P.158–160.
76. Ribalta J., Reyes H., Gonzalez M.C. // Hepatology. – 1991. – Vol.13. – P.1084–1089.
77. Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A., et al. // BJOG. – 2004. – Vol.111. – P.17–21.
78. Sanchez-Gongora E., Ruiz F., Mingorance J., et al. // FASEB J. – 1997. – Vol.11. – P.1013–1019.
79. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., et al. // Anticancer Res. – 2003. – Vol.23. – P.5173–5179.
80. Stramentinoli G., Di Padova G., Gualano M., et al. // Gastroenterol. – 1981. – Vol.80. – P.154–158.
81. Su Z.R., Cui Z.L., Ma J.L., et al. // Hepatogastroenterol. – 2013. – Vol.60. – P.1136–1141.
82. Trespi E., Vigoni R., Matti C., Colla C. // J. Hepatol. – 1997. – Vol.26 (Suppl.1). – P.128.
83. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., et al. // Scand. J. Gastroenterol. 1989. – Vol.24. – P.407–415.
84. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M., et al. // Support Care Cancer. – 2012. – Vol.20. – P.135–139.
85. Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., et al. // Expert. Opin. Drug Saf. – 2011. – Vol.10. – P.345–349.
86. Wortham M., He L., Gyamfi M., et al. // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol.53. – P.2761–2774.
87. Yamaguchi K., Yang L., McCall S., et al. // Hepatology. – 2007. – Vol.45. – P.1366–1374.
88. Zhang L., Liu X.H., Qi H.B., et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol.19. – P.3770–3776.
89. Zhu S.S., Dong Y., Gan Y., et al. // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. – 2010. – Vol.24. – P.136–138.

Поступила 29.11.2016 г.
Статья размещена
на сайте www.mednovosti.by (Архив МН)
и может быть скопирована в формате Word.