



О. Я. Бабак¹, Е. А. Лапшина¹, М. О. Бабак², А. Н. Черняк²

¹ Харьковський національний медичинський університет

² ГУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,
Харьков

Стратегия лечения болезней печени. Роль и место адеметионина с позиции доказательной медицины

Приведены данные об эффективности терапии адеметионином при холестатическом синдроме, вирусных гепатитах, гепатоцеллюлярной карциноме, неалкогольной жировой болезни печени и других патологиях печени. Описаны механизмы участия адеметионина в биохимических процессах печени. Освещены возможности его использования как универсального гепатопротектора.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, адеметионин, SAdMe, лечение.

Хронические заболевания печени — одна из основных причин заболеваемости в мире. По данным ВОЗ, более 2 млрд человек страдают патологией печени. Смертность пациентов с данной патологией за последние 20 лет увеличилась вдвое. Согласно данным Американского центра по контролю и профилактике заболеваний, патология печени в настоящее время занимает 12-е место в структуре причин смерти. В странах СНГ ежегодно регистрируют от 500 тыс. до 1 млн таких пациентов. В большинстве случаев смертность при заболеваниях печени связана с осложнениями. Наиболее частые причины летального исхода — цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Хронические заболевания печени и их осложнения отрицательно влияют на качество жизни пациента, требуют значительных материальных затрат, ухудшая финансовое состояние как пациентов, так и общества в целом.

Установление причин хронических заболеваний печени и их профилактика — важные перспективные направления для здравоохранения. Анализ основных причин хронических заболеваний печени за 1988—2008 гг. показал, что наиболее частыми являются ЦП, ГЦК, вирусные гепатиты, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Постоянное увеличение распространенности заболеваний гепатобилиарной систе-

мы обуславливает необходимость сравнительного изучения имеющихся гепатопротекторных средств и поиск новых эффективных [1—3].

Несмотря на значительный прогресс в области гепатологии (эффективные схемы лечения вирусных гепатитов, новые иммуносупрессоры, совершенствование оперативной техники, новые возможности трансплантации печени), многие аспекты лечения и профилактики заболеваний печени остаются неизученными.

В комплексе лечебных мероприятий наряду с рациональным питанием изменением образа жизни, снижением массы тела широко используют медикаментозную терапию, в частности гепатопротекторы — лекарственные средства, повышающие устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающие ее обезвреживающую функцию и способствующие ее восстановлению при разных повреждениях.

Одним из широко применяемых гепатопротекторов является адеметионин (S-аденозил L-метионин, SAdMe). SAdMe — это эссенциальный нутриент, синтез которого без поступления основного «строительного» материала — метионина невозможен [13]. Вследствие изменения функционирования ферментных систем в условиях патологии синтез SAdMe нарушается, это может вызывать ухудшение состояния больного. Восполнение запасов SAdMe нормализует функционирование гепатоцита [14]. Установлено, что при хронических заболеваниях печени синтез

адеметионина нарушається незалежно від їх етіології. В настоящеє время отримані переконливі доказателі того, що S-AMe грає найважливішу фізіологічну роль в підтримці нормальної функції печінки і здоров'я в цілому. Концентрація S-AMe може впливати на різні патофізіологічні процеси, включаючи окислювальний стрес тканин, функції мітохондрій, гепатоцелюлярний апоптоз і злоякісні трансформації.

Ряд досліджень продемонстрували ефективність S-AMe при холестазах синдромі. В мультицентровому подвійному слепому рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні брали участь 420 пацієнтів з гострою і хронічною патологією печінки. Пацієнтам призначали S-AMe в дозі 0,8 г/сут внутрішньо в течение 2 нед, потім по 1,6 г/сут перорально ще в течение 8 нед. В кінці дослідження було встановлено, що кожний свербіж зменшився у 77,6% осіб в групі, отримували S-AMe, проти 27,8% в групі плацебо [15]. В іншому дослідженні застосування S-AMe в дозі 1,6 г перорально в течение 2 нед у пацієнтів з внутрішньопечінковим холестазом різної етіології сприяло покращенню самопочуття у 84% осіб в групі, отримували S-AMe, проти 29% в групі контролю [7]. В дослідженні, в якому брали участь 32 пацієнти з холестазом, викликаним переважно первинним біліарним циррозом, встановлено, що при призначенні S-AMe по 0,8 г в вигляді ін'єкцій в течение 16 днів і по 1,6 г всередину в течение 16 днів мала місце регресія клінічних симптомів — астеничного синдрому, кожного свербіжу, жовтухи, покращувалися біохімічні маркери холестаза і цитолізу — рівень білірубину, щелочної фосфатази, аспартат-амінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) [2].

В останні роки почалося активне вивчення ефективності S-AMe як ад'ювантного засобу при протівовірусній терапії у хворих хронічними вірусними гепатитами. Групі пацієнтів з вірусним гепатитом С, 1 генотип, не відповіли на терапію інтерферонами і рибавирином, були призначені пегілірованний інтерферон $\alpha 2a$ і рибавирин в течение 2 нед. Додатково через місяць був призначений S-AMe в дозі 1,6 г/сут в течение 2 нед. Після цього був проведений повторний курс пегінтерферону з рибавирином. Зменшення концентрації РНК вірусного гепатита С після першого етапу було однаковою в групах отримували і не отримували S-AMe. Однак після другого етапу терапії показники в групі отримували S-AMe були до-

стоверно краще — на 12-й тижні ранній вірусологічний відповідь був досягнутий більш ніж у половини пацієнтів [9].

В настоящеє время проблема токсичних уражень печінки зберігає актуальність. Застосування S-AMe при лікарственных ураженнях печінки показало свою ефективність. Його протекторний ефект при токсичному ураженні печінки був доведений в дослідженні, проведеному у пацієнтів з різними типами раку, у яких хіміотерапія супроводжувалася розвитком гепатотоксичності. Застосування S-AMe між курсами хіміотерапії сприяло зменшенню концентрації біохімічних маркерів ураження печінки (АСТ, АЛТ і лактатдегідрогенази (ЛДГ)) вже через тижень. При наступних курсах хіміотерапії спостерігали стабільний рівень досліджуваних ферментів, що пояснюється тривалим впливом S-AMe і дозволяє провести повний курс хіміотерапії [19].

S-AMe також показав ефективність при алкогольній хворобі печінки. Алкоголь є одним з головних етіологічних факторів, асоціюються з захворюваннями печінки, який призводить до порушенню обміну метіоніну і окислювального балансу. В подвійному слепому рандомізованому плацебоконтрольованому мультицентровому дослідженні вивчали ефективність лікування S-AMe (1,2 г/сут) у 123 пацієнтів з алкогольним циррозом печінки на протязі 24 міс. Ефективність лікування оцінювали за показателями виживаності або проведення пересадки печінки за період менше 2 років. В групі отримували S-AMe в кінці дослідження загальна смертність складала 16% проти 30% в групі отримували плацебо. За попередніми даними, тривале застосування S-AMe може знизити смертність або збільшити термін пересадки печінки у пацієнтів з алкогольним циррозом, особливо в стадії компенсації і субкомпенсації [11].

В настоящеє время S-AMe розглядають не тільки як продукт метаболізму метіоніну, а і як клітинний перемикач, який регулює такі важливі печінкові функції, як регенерація, диференціювання і чутливість до ураження. Виявлено властивість S-AMe збільшувати концентрацію глутатіону в печінковій тканині як при парентеральному, так і при пероральному застосуванні [16]. В експериментах була продемонстрована здатність S-AMe зупиняти продукцію прозапалювального цитокіну ФНО- α , а також стимулювати продукцію інтерлейкіну-10 [21].

В последнее время широко изучается эффективность терапии SAMe при НАЖБП. Результаты исследования, в котором участвовали 15 пациентов с гистологически подтвержденным стеатогепатитом и 19 практически здоровых добровольцев, показали, что при НАЖБП скорость метилирования гомоцистеина и трансметилирования метионина существенно снижена. Это, возможно, оказывает влияние на количество вырабатываемых фосфолипидов. Фосфатидилхолин синтезируется в клетках из фосфатидилэтаноламина при достаточном содержании холина. Для эндогенного синтеза холина требуется источник метильных групп — метионин и SAMe. Метионин участвует в образовании SAMe, являющегося непосредственным донором метильных групп в процессе синтеза фосфатидилхолина [12]. Влияние SAMe на клиническое течение НАЖБП требует дальнейшего изучения и проведения крупных рандомизированных исследований.

В настоящее время существует обширная доказательная база эффективности, безопасности и хорошей переносимости SAMe при лечении пациентов с депрессией разной степени тяжести. Его эффективность значительно превышает таковую плацебо и в целом сопоставима с действием традиционных (трициклических) антидепрессантов [18]. В ряде исследований продемонстрирована способность SAMe ускорять наступление эффекта традиционных антидепрессантов. Его использование ассоциируется со значительно меньшей частотой возникновения побочных эффектов по сравнению с традиционными трициклическими антидепрессантами [4].

В последние годы было установлено, что образование SAMe в печени происходит с участием фермента метионаденозилтрансферазы (MAT). Описаны три типа этого фермента: MAT I, MAT II и MAT III, которые отличаются строением молекулы, но их каталитическая субъединица кодируется одним геном — MAT 1A. MAT I и MAT III присутствуют в клетках печени взрослого человека и ответственны за синтез SAMe в значительно большей степени, чем MAT II. Последняя обнаруживается во всех тканях организма, клетках фетальной и в значительно меньшей степени — во взрослой печени.

Установлено, что печень человека в норме в основном за счет активности MAT I и MAT III может синтезировать до 8 г SAMe в сутки. Печень также является основным органом, который потребляет это соединение. Так, 85 % реакций метилирования, в которых принимает участие SAMe, протекают именно в печени, и именно

в этом органе метаболизируется 45 % потребляемого метионина [10].

Гипотеза относительно угнетения синтеза MAT I и MAT III при патологии печени подтверждена экспериментально. Установлено, что уровень экспрессии MAT I и MAT III прямо пропорционально зависит от ацетилирования гистонов и обратно пропорционально — от метилирования CpG сайта ДНК. Чем более метилированы эти участки ДНК, тем более затруднено связывание с ней транскрипционных белков, таких как фактор C/EBP, NF-1, HNF. В гепатоцитах фетальной печени, клетках ГЦК, при ЦП (класс C по классификации Чайлда–Пью) CpG участки MAT 1A гена метилированы и MAT I и MAT III не синтезируются, соответственно, SAMe не образуется, а концентрация внутриклеточного метионина увеличивается [20].

Ряд исследований показали, что семикратное превышение содержания метионина в рационе не влияет на уровень SAMe в печени [8]. Это объясняется нарушением функционирования ферментных систем, отвечающих за его синтез. Существует гипотеза о насыщении клетки конечным продуктом и угнетении синтеза SAMe, то есть о регулировании по принципу обратной связи. Доказано, что при ряде патологических состояний печени подавляется экспрессия MAT I и MAT III, и в синтезе принимает участие MAT II, аффинность которой к субстрату значительно ниже [17]. Предполагается, что, влияя на метилирование ДНК, SAMe влияет также на метилирование генов, ответственных за синтез MAT I и MAT III, метилирование которых в свою очередь приводит к снижению синтеза фермента, участвующего в образовании SAMe [21].

Известно, что SAMe влияет на пролиферацию гепатоцитов, однако это влияние двояко. При повышенной активности MAT II и дефиците SAMe в клетке повышается пролиферация гепатоцитов. При экспрессии MAT I и MAT III и избытке SAMe эти процессы замедляются. На увеличение экспрессии MAT II через ацетилирование гистонов влияет фактор роста гепатоцитов (HGF), что стимулирует регенерацию печени и малигнизацию. SAMe, напротив, блокирует экспрессию MAT II, так как является прямым антагонистом HGF. Хроническую недостаточность SAMe изучали на мышах, у которых отсутствовал ген MAT 1A. Увеличение размера печени у этих животных наблюдали уже на 3-й месяц жизни. Диета с недостаточным содержанием холина у мышей индуцировала стеатоз печени. Развитие стеатогепатита происходило на 8-й месяц. Было показано, что мыши, лишённые гена MAT 1A, более

підвержені розвитку ГЦК [6]. Дефіцит SAdMe при хронічних захворюваннях печини на протязі тривалого часу асоціюється з підвищеним ризиком малигнізації [5].

Роль SAdMe в патогенезі різних захворювань печини і механізми терапевтичного дії добре вивчені. Встановлено ряд його важливих фізіологічних функцій. В частині доказано вплив SAdMe на кожний зуд, рівень білірубину (при холестази вагітних), внутрішньочечинній холестази, депресії і інших патологіях. Встановлено значимий клінічний ефект в стосунку впливу на біохімічні

маркери, виживаемість і відстрочку трансплантації при гепатитах і циррозах печини. Встановлено ефективність SAdMe при включенні в схему лікування хворих гепатитом С. Обґрунтовано використання SAdMe як адьювантного засобу при хіміотерапії.

Опыт применения SAdMe (препарат «Гептрал») при различных хронических заболеваниях печени, его незаменимость в качестве энергетического субстрата, участие во множестве реакций позволяют считать его универсальным гепатопротектором, применение которого является эффективным при различных заболеваниях печени.

Список литературы

1. Івашкін В.Т., Буєверов А.О. Патогенетичне і клінічне обґрунтування застосування адеметіоніну в лікуванні хворих з внутрішньочечинною холестазою // Здоров'я України. — 2010. — № 4. — С. 3—4.
2. Подымова С.Д. Адметионин: фармакологічні ефекти і клінічне застосування препарату // Рус. мед. журн. — 2010. — № 18(13). — С. 800—806 (http://www.rmj.ru/articles_7124.htm).
3. Юрьев К.Л. Адметионин при болезнях печени. Доказательное досьє // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 3(83). — С. 63—69 (<http://www.umj.com.ua/article/13689/ademetionin-pri-boleznyax-pecheni-dokazatelnoe-dose>).
4. Юрьев К.Л. Гептрал (адметионин) — гепатопротектор антидепрессант // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 1(87). — С. 1—11.
5. Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAdMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 57 (5). — P. 1097—1109.
6. Anstee Q.M., Goldin R.D. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research // Int. J. Exp. Pathol. — 2006. — Vol. 87 (1). — P. 1—16.
7. Feld J.J., Modi A.A., El-Diwany R. et al. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders // Gastroenterology. — 2011. — Vol. 140 (3). — P. 830—839.
8. Finkelstein J.D., Martin J.J. Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess // J. Biol. Chem. — 1986. — N 2619 (4). — P. 1582—1587.
9. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99 (1). — P. 211—215.
10. Friedel H.A., Goa K.L., Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism // Drugs. — 1989. — Vol. 38 (3). — P. 389—416.
11. Galan A.I., Minoz M.E., Palomero J. et al. Role of S-adenosylmethionine on the hepatobiliary homeostasis of glutathione during cyclosporine a treatment // J. Physiol Biochem. — 2000. — N 56. — P. 189—200.
12. Kalhan S.C., Edmison J., Marszewski S. et al. Methionine and protein metabolism innon-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine // Clin. Sci. — 2011. — Vol. 121 (4). — P. 179—189.
13. Lieber C.S., Parker L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological and clinical aspects — an introduction // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76 (5). — P. 1148S—1150S.
14. Lieber C.S. S-Adenosyl-l-methionine: its role in the treatment of liver disorders // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — Vol. 76 (5). — P. 1183S—1187S.
15. Manzillo G., Piccinino F., Frezza M. et al. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-Adenosyl-L-methionine (SAdMe) in cholestatic patients with liver disease // Drug Invest. — 1992. — N 4 (4). — P. 90—100.
16. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30 (6). — P. 1081—1089.
17. Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C. et al. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function // FASEB J. — 2002. — Vol. 16 (1). — P. 15—26.
18. Papakostas G.I. Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAdMe) for the treatment of major depressive disorder // J. Clin. Psychiatry. — 2009. — Vol. 70 (suppl. 5). — P. 18—22.
19. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // Anticancer Res. — 2003. — Vol. 23 (6D). — P. 5173—5179.
20. Torres L., Avila M.A., Carretero M.V. et al. Liver specific methionine adenosyltransferase MAT1A gene expression is associated with a specific pattern of promoter methylation and histone acetylation: implication for MAT1A silencing during transformation // FASEB J. — 2000. — Vol. 14 (1). — P. 95—102.
21. Veal N., Hsieh C.-L., Xiong S. et al. Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF-alpha promoter activity by S-adenosylmethionine and 5-methyladenosine // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2004. — N 2879 (2). — P. G352—362.

О. Я. Бабак¹, К. А. Лапшина¹, М. О. Бабак², А. М. Черняк²

¹ Харківський національний медичний університет

² ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Стратегія лікування захворювань печінки. Роль та місце адеметіоніну з позиції доказової медицини

Наведено дані щодо ефективності терапії адеметіоніном при холестатичному синдромі, вірусних гепатитах, гепатоцелюлярній карциномі, неалкогольній жировій хворобі печінки та інших патологіях печінки. Описано механізми участі адеметіоніну у біохімічних процесах печінки. Висвітлено можливості його використання як універсального гепатопротектора.

Ключові слова: хронічні захворювання печінки, адеметіонін, SAME, лікування.

O. Ya. Babak¹, K. A. Lapshina¹, M. O. Babak², A. M. Chernyak²

¹ Kharkiv National Medical University

² SI «L.T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The treatment strategy of liver diseases. Role of ademetionine and evidence-based medicine

The article demonstrates application of SAME at various liver diseases and presents the analysis of trials that prove the efficacy of SAME treatment cholestatic syndrome, viral hepatitis, hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease and other. The mechanisms of the ademetionine participation have been emphasized described, and the capabilities of its application as an universal hepatoprotector have been elucidated.

Key words: chronic liver diseases, ademetionine, SAME, treatment. □

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 8 грудня 2014 р.