

П. В. Криушев

ЗНАЧЕНИЕ АДЕМЕТИОНИНА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

*Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Экскурс в проблему. Гепатопротекторы нашли широкое применение в клинической практике. Но только единичные препараты имеют доказательную базу их эффективности. Нами проанализирована литература, характеризующая доказательность эффективности адеметионина.

Адеметионин (синонимы: S-аденозил-L-метионин, S-аденозилметионин, сульфаденозил-L-метионин, SAdMe) является производным серосодержащей незаменимой аминокислоты L-метионина и аденозинтрифосфата (АТФ).

Образование адеметионина в печени происходит с участием фермента метионаденозилтрансферазы (MAT). Адеметионин впервые был описан в 1952 году Кантони (Cantoni GL. 1952) и по своей природе является одним из основных участников различных биохимических процессов, протекающих в клетках человека.

Согласно международной системе классификации лекарственных средств – анатомо-терапевтическо-химической классификации, фармакологический препарат адеметионина относится к группе А – «Пищеварительный тракт и обмен

веществ», подгруппе А16А – «Прочие средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Аминокислоты и их производные». На белорусском фармацевтическом рынке представлены два препарата адеметионина: гептрал (производство Эббот/Германия) и Гептавер (производство Лэнс-ФармООО/Россия).

Кроме гепатопротекторных эффектов S-аденозил-L-метионина он обладает и антидепрессивными свойствами.

Максимальная концентрация наблюдается в плазме крови через 4–5 часов. При внутримышечном введении 96% препарата быстро всасывается в системный кровоток и достигает максимальной концентрации в течение 45 минут. Связь лекарственного препарата с белками сыворотки незначительная (< 5%). Периоды полувыведения (T_{1/2}) составили 80 и 100 минут. Неметаболизированный аденозилметионин имеет два пути экскреции – с мочой (около 15%) и с фекалиями (около 23%) (Bombardieri G, 1983).

В механизме действия адеметионина можно выделить несколько составляющих.

1. Адеметионин – естественный донор лабильных метильных групп для реакции трансметилирования при синтезе фосфолипидов, которые участвуют в процессах восстановления клеточных мембран, препятствуют нарушению функционирования ассоциированных с ними рецепторов и транспортных систем, восстанавливают текучесть мембраны за счет нормализации соотношения холестерина к фосфолипидам (Ивашкин В. Т., 2010; Буеверов А. О., 2001; 2010; Матвеев А. В., 2013).

2. S-Адеметионин участвует в реакциях транссульфурирования на разных этапах синтеза основного компонента внутриклеточной антиоксидантной системы – глутатиона.

3. Адеметионин участвует в реакциях трансаминирования (аминопропилирования), которые необходимы для синтеза полиаминов, то есть функционирования рибосом и синтеза белка. Этот тип реакций способствует регенерации печени (Бабак О. Я., 2005; Буеверов А. О., 2001).

Аденозилметионин двойственно влияет на процессы пролиферации гепатоцитов. Длительный дефицит его при хронических заболеваниях печени уже способствует малигнизации (Anstee Q. M., Day C. P., 2012). Избыток S-Адеметионина будет препятствовать регенерации и, теоретически, способствовать фиброзу.

Один из метаболитов адеметионина – таурин участвует в синтезе желчных кислот, что объясняет эффективность S-Адеметионина в лечении холестаза. Дефицит таурина делает желчные кислоты водонерастворимыми и приводит к их кумуляции в гепатоцитах, что заканчивается их апоптозом (Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И., 2012; Бабак О. Я., 2005). Кроме того, таурин участвует в обеспечении нормального осмотического давления внутри гепатоцита в ответ на повышение осмолярности межклеточной жидкости.

Механизмы развития противовоспалительного и антифибротического эффектов адеметионина связывают как с его влиянием на вышеперечисленные реакции, так и с прямым угнетением/индукцией ферментов (Veal N, Hsieh C-L, Xiong S, Mato JM, Lu S, 2004).

Кроме того, аденозилметионин способствует уменьшению воспаления (Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И., 2012) и блокирует TGF-β стимулированный синтез коллагена 1-го типа.

Положительную роль S-аденозилметионин может играть и при перегрузке гепатоцитов железом у пациентов с токсическими поражениями печени, анемиями различного генеза и алкогольной болезнью печени (Харченко Н. В., Харченко В. В., Анохина Г. А., 2008).

Действие адеметионина не может быть сведено только к «нормализации протекания реакций метилирования, транссульфурирования и аминопропилирования». В понимании механизма действия адеметионина все еще достаточно «белых пятен» и противоречий, разрешение которых поможет более точно определить место этого лекарственного средства в фармакотерапии заболеваний печени.

Материалы и методы

Проанализирована доступная литература, отражающая доказательность эффективности лечения адеметионином болезней печени.

Результаты и обсуждение

Доказательные данные систематических обзоров и мета-анализов, в том числе Гепато-Билиарной группы Кокрейновского сообщества, посвященные эффективности применения адеметионина в лечении патологии печени, не всегда однозначны и не лишены недостатков.

В обзоре 1990-го года, проведенном Coltorti M. с соавторами об эффективности адеме-

тионина у пациентов с заболеваниями печени с внутрипеченочным холестазом приводит к выводу о том, что адеметионин способен уменьшать клинические проявления холестаза (зуд, дискомфорт, утомляемость) и позитивно влиять на уровни биохимических маркеров — билирубина и щелочной фосфатазы (Coltorti M., Bortolini M., Di Padova C. A., 1990).

В анализе эффективности адеметионина при внутрипеченочном холестазе (Frezza M. с соавторами, начало 90-х годов) показано, что адеметионин в сравнении с плацебо через 15–30 дней терапии статистически значимо прекращал кожный зуд, нормализовал или выраженно снижал (более чем на 50%) уровни общего и связанного билирубина, АЛТ, гаммаглутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы (Frezza M., Terpin M., 1992).

Авторы небольшого обзора и мета-анализа R. Tambini и др., 1997 г. изучали влияние адеметионина на исход внутрипеченочного холестаза беременных и пришли к выводу, что SAME может оказаться эффективным симптоматическим средством для уменьшения выраженности зуда и уменьшения концентрации билирубина (Tambini R., Fracassetti O., Minola E., 1997).

В выводах наиболее обширного систематического обзора и мета-анализов начала 2000 г. (M. Hardy) уточнялось влияние адеметионина на течение холестаза разной этиологии (хронический гепатит и цирроз, холестаза беременных).

При холестазах беременных в сравнении с плацебо SAME статистически значимо уменьшал как выраженность кожного зуда, так и концентрацию билирубина. Качественный анализ сравнительной эффективности адеметионина с урсодиоксихолевой кислотой показал, что оба препарата обладают выраженным противозудным действием, но уступают по своей эффективности собственной комбинации. В отношении влияния адеметионина и УДХК на уровни билирубина какого-либо вывода сделать не удалось (Floeani A., Paternoster D., Melis A., Grella P. V., 1996). При этом, хотя комбинация «УДХК + адеметионин» и показала себя более эффективной в сравнении с монотерапией одним из этих средств, безопасность ее в отношении здоровья плода остается предметом дальнейшего изучения (Binder T., Salaj P., Zima T., Vntek L., 2006). В 2009 году Европейская Ассоциация по изучению печени рекомендовала использование упомянутой комбинации у беременных женщин

с внутрипеченочным холестазом при неэффективности монотерапии УДХК.

Результаты анализа влияния адеметионина и комбинации его с УДХК, также как и монотерапии этими средствами, были рассмотрены в систематическом обзоре сотрудников Кокрейновского сообщества Burrows R. F. с соавторами 2001 года и пересмотрены в 2010 году. Авторы обзора констатируют недостаточное методологическое качество исследований, проведенных по данной проблеме, подчеркивают хороший профиль безопасности препарата и в итоге приходят к выводу, что в настоящее время убедительных доказательств эффективности SAME, впрочем, как и УДХК, в терапии холестаза беременных не существует, хотя адеметионин и способен положительно влиять на выраженность зуда (Burrows R. F., Clavisi O., Burrows E., 2001).

Такие же исходы оценивались и при анализе влияния адеметионина у пациентов с хроническим гепатитом. Относительный риск сохранения клинически выраженного зуда в группах SAME оказался в 2 раза меньше, чем в группах плацебо. Подобные результаты были получены авторами и при проведении оценки относительного риска уменьшения уровня билирубина. Адеметионин статистически значимо лучше плацебо уменьшал выраженность этого показателя.

В отношении исходов острого гепатита, цирроза печени различной этиологии, заболеваний печени без холестаза и цирроза, а также трансплантаций печени авторам не удалось сделать однозначного вывода о влиянии адеметионина (малочисленность качественных исследований). Отмечается, что влияние адеметионина на показатели выживаемости пациентов с гепатобилиарной патологией практически не изучалось. Наиболее чувствительными маркерами влияния адеметионина явились трансаминазы.

Гепато-Билиарной группой Кокрейновского сообщества в 2001 и в 2006 годах анализировались общая смертность пациентов, смертность, ассоциированная с заболеваниями печени, частота трансплантаций и осложнений основного заболевания и фармакотерапии при пероральном и инъекционном применении адеметионина у пациентов с алкогольной болезнью печени. Авторы обзора призывают к проведению многочисленных и высококачественных исследований в будущем, которые, в частности, дадут ответ на набравшие вопросы об оптимальной дозе, ка-

честве жизни и фармакоэкономической составляющей терапии SAMe и будут проведены с учетом данных морфологического исследования. В настоящее время основания его использования в практической деятельности сомнительны, так как адеметионин не продемонстрировал значимого влияния на оцениваемые показатели, а также на количество потребляемого алкоголя (Rambaldi A, Gluud C., 2006).

Не получено однозначных данные о влиянии адеметионина на течение и исход вирусного гепатита С. Систематических обзоров без или с мета-анализами к настоящему времени не проведено, результаты имеющихся исследований противоречивы, а наблюдаемые некоторыми авторами открытых исследований позитивные изменения при этих болезнях могут быть объяснены не только метилированием белков-факторов транскрипции и чувствительностью к интерферону, но и влиянием адеметионина на внутриспеченочный холестаза, развитие которого характерно для интерферонотерапии. Уменьшение такого побочного эффекта интерферонов

позволяет провести полноценный курс противовирусной терапии и добиться лучших результатов (Бабак О. Я., 2005).

Таким образом, несмотря на достаточно большое количество исследований эффективности адеметионина, с точки зрения доказательной медицины говорить о целесообразности его обязательного назначения пациентам с инфекционными гепатитами, алкогольной болезнью печени и холестазе беременных преждевременно. Являясь средством симптоматического лечения, он способен уменьшить проявления холестаза и депрессии, улучшить качество жизни у этих пациентов, но его воздействие на более глобальные показатели (смертность общая, смертность вследствие гепатобилиарной патологии, прогрессирование фиброза) остается под вопросом.

Адеметионин имеет хороший терапевтический потенциал, основанный на многовекторном механизме действия, относительно безопасен, но по-прежнему нуждается в проведении высококачественных клинических исследований и работ их обобщающих.