

Адеметіонін: від фармакології до клінічної ефективності.

Клінічне застосування і його перспективи на основі доказової медицини

Н. Б. Губергіц

Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Ключові слова: адеметіонін, Гептрал®, трансметилювання, транссульфування, антихолестатичний ефект, перспективи клінічного застосування

Адеметіонін — активний сірковмісний метаболіт метіоніну, природний антиоксидант і антидепресант, що утворюється в печінці з метіоніну та аденозину в кількості до 8 г на добу і наявний у всіх тканинах і рідинах організму, але найбільше в місцях його утворення та споживання: у печінці та мозку. У виробленні та функціонуванні адеметіоніну активну участь беруть два ключові ферменти: S-аденозил-метіонін-синтетаза та метіонін-аденозил-трансфераза [47, 50, 96, 99].

Оскільки адеметіонін — хімічно активна сполука, він надзвичайно нестабільний. При створенні препарату на основі адеметіоніну цю проблему вирішили шляхом приєднання до активної речовини аніону бутандисульфонової кислоти (SD4). У наукових публікаціях використовують такі синоніми назви активної речовини препарату Гептрал®: адеметіонін SD4, аде SD4, адеметіонін 1,4-бутандисульфат, SAMe SD4, SAM, адемет SD4, активний метіонін SD4, S-аденозил-L-метіонін.

Адеметіонін відіграє центральну роль у проміжному метаболізмі. Він бере участь у багатьох біохімічних реакціях і є попередником таких важливих сполук, як холін, цистеїн, таурин, глутатіон, коензим-А тощо, які синтезуються у клітинах (таблиця) [62]. Адеметіонін поступається тільки аденозинтрифосфату (АТФ) за універсальністю щодо участі в різноманітних біохімічних реакціях. Він «працює» в організмі людини за трьома важливими метаболічними шляхами: трансметилювання, транссульфування та амінопропілювання (синтез поліамінів), у яких він служить або донором груп, або модулятором ферментів (рис. 1) [74, 75, 105]. Активність адеметіоніну у цих процесах пов'язана з наявністю позитивного заряду на атомі сірки, завдяки чому відбувається розрив сірко-вуглецевих зв'язків.

Таблиця. Фізіологічна роль метаболітів S-адеметіоніну (за Г. А. Анохіною [1])

Метаболіт	Дія
Холін	<ul style="list-style-type: none"> • Утворення фосфатидилхоліну (мембраностабілізуюча); • ліпотропна (транспорт тригліцеридів з печінки, зменшення жирової інфільтрації печінки); • поліпшення проходження імпульсу в нервових синапсах; • підвищення міцелоутворення та поліпшення жовчовиділення; • протизапальна (участь у синтезі гормонів кори надниркових залоз)
Таурин	<ul style="list-style-type: none"> • Кон'югація вільних (токсичних) жовчних кислот та підвищення холесекреторної функції печінки; • запобігання набряку печінки шляхом утримання калію внутрішньоклітинно; • репарація клітин шляхом участі в синтезі білка
Цистеїн	<ul style="list-style-type: none"> • Репарація клітин шляхом участі в синтезі білка; • стимуляція активності лейкоцитів; • зв'язування вільного заліза та запобігання його токсичній дії на печінку
Глутатіон	<ul style="list-style-type: none"> • Запобігає небажаним ефектам більшості ксенобіотиків, зокрема алкоголю, тютюнового диму, ліків; • знижуючи інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів, сприяє збереженню клітинних мембран печінки та інших органів
Нуклеотиди	<ul style="list-style-type: none"> • Посилення репаративних процесів та відновлення тканини печінки

Метаболіт	Дія
Сульфати	• Один з механізмів детоксикації
Акцелерин	• Зменшення вираженості геморагічного синдрому

Реакції трансметилування є важливим етапом синтезу фосfolіпідів і конкретно фосфатидилхоліну, що забезпечують плинність мембран та їх поляризацію, яка відіграє значну роль у синтезі жовчі. При внутрішньопечінковому холестазі (ВПХ) зниження в'язкості мембран внаслідок надмірного відкладення у печінці холестерину призводить до порушення функціонування мембраноасоційованих білкових транспортних систем. Адеметіонін, що є донором метильної групи, бере безпосередню участь у синтезі фосфатидилхоліну. Для розуміння механізму його

захисної дії слід мати на увазі, що всі клітинні мембрани мають типову будову і в середньому на $\frac{2}{3}$ (мембрана мітохондрій на 92%) складаються з фосfolіпідів, 80–90% яких представлені фосфатидилхоліном [75]. Плинність мембрани значною мірою визначається її динамічними характеристиками. Адеметіонін-залежне метилування фосfolіпідів посилює їх поляризацію, викликаючи динамічні зміни в організації мембран. Завдяки цим змінам стає можливим безперервний перехід фосfolіпідів з внутрішнього шару мембрани на зовнішній, що підвищує її плинність. Крім структурної функції, фосfolіпіди беруть участь у процесах молекулярного транспорту, поділу та диференціювання клітини, стимулюють активність різних ферментних систем. Патогенні фактори, особливо етанол та гепатотоксичні речовини, викликають ушкодження мембран гепатоцитів (і цитоплазматичних, і мітохондріальних), що призводить до порушення внутрішньоклітинного метаболізму та некрозу гепатоцитів [74, 75]. Цитопротекторні властивості адеметіоніну є універсальними, тобто стосуються як гепатоцитів, так і клітин інших органів і тканин, зокрема ацинарних клітин підшлункової залози [7, 26, 100].

У результаті лікування адеметіоніном нормалізуються плинність та проникність клітинних мембран, підвищується активність $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATF}$ ази, енергетичний потенціал клітини та вресіт-ресіт поліпшується захоплення компонентів жовчі з крові, їх внутрішньоклітинний транспорт та виділення в каналці [13, 14, 19].

Порушення транссульфування призводить до дефіциту глутатіону – найважливішого клітинного антиоксиданту. Його нестача, характерна практично для всіх хронічних захворювань печінки, знижує стійкість гепатоцитів до шкідливої дії вільних радикалів, що постійно утворюються внаслідок метаболізму екзогенних та ендогенних речовин [74, 75].

Різні варіанти пошкоджень та некрозу гепатоцитів є наслідком окиснювального стресу з подальшим утворенням вільних радикалів. Якщо кількість новоутворених вільних радикалів перевищує нейтралізувальну здатність глутатіону, відбувається значне пошкодження клітин. Більше того, витрачання глутатіону в печінці внаслідок її пошкоджень призводить до інактивації S-аденозил-метіонін-синтетази. Це, у свою чергу, порушує процес транссульфування, і відбувається подальше зменшення кількості глутатіону [32, 41, 64, 95]. Глутатіон є частиною біохімічного

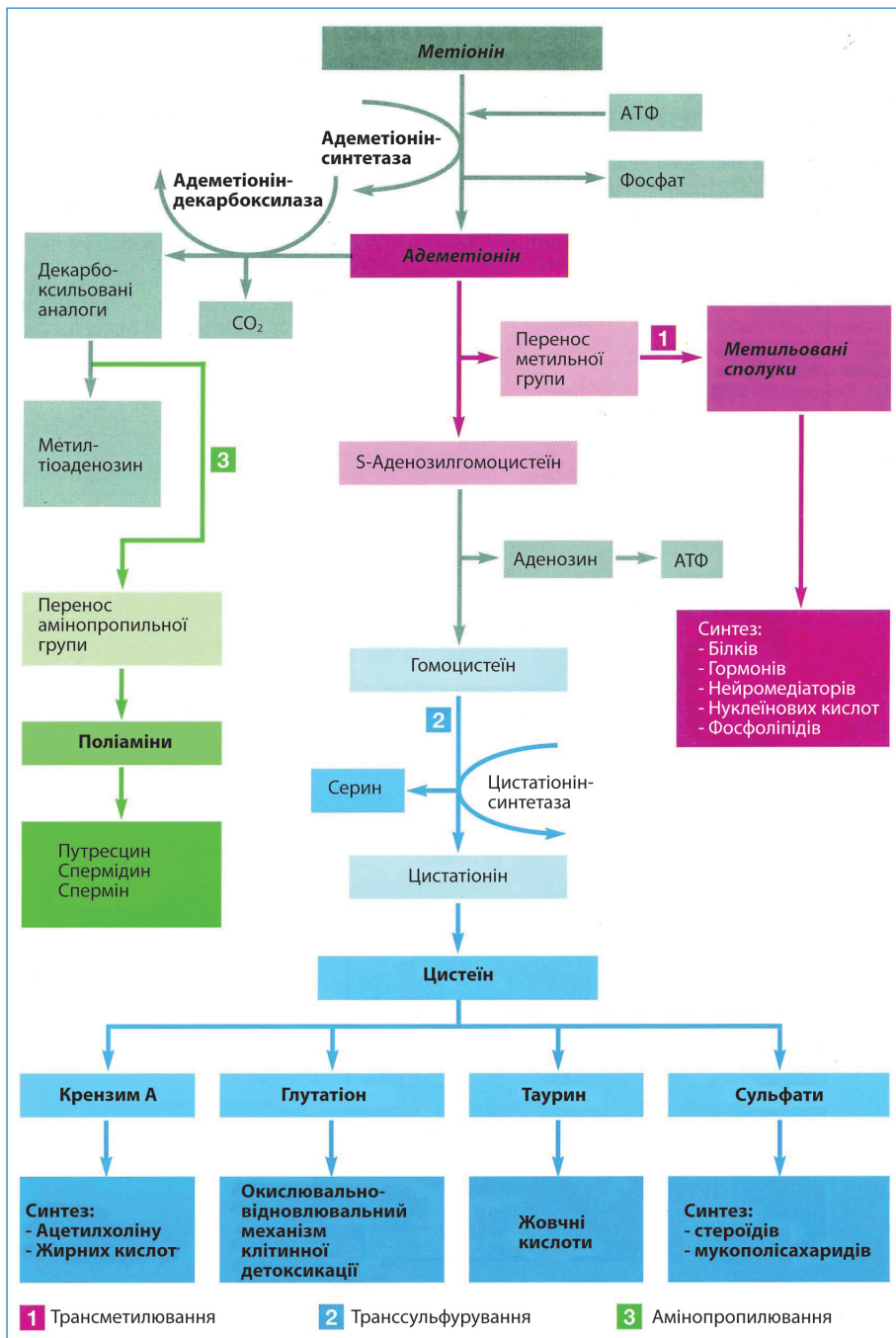


Рис. 1. Основні метаболічні шляхи за участю адеметіоніну (за Н. А. Friedel et al., 1989 [62]).

захисту S-аденозил-метіонін-синтетази, тобто цей процес регулюється зворотним зв'язком.

Крім глутатионового окисно-вально-відновного механізму, існують і інші продукти транссульфування адеметіоніну, які відіграють важливу роль в антитоксичній функції печінки: таурин, цистеїн, коензим-А. Таурин використовується в процесі кон'югації жовчних кислот. Оскільки кон'югація жовчних кислот з таурином підвищує їх розчинність, низька біодоступність таурину призводить до накопичення токсичних жовчних кислот у гепатоциті [67]. Однак властивості таурину не обмежуються тим, що у разі з'єднання з ним вільні жовчні кислоти втрачають токсичність і мають високі детергентні властивості, що підвищує екскрецію компонентів жовчі.

Хоча таурин належить до заміних амінокислот, важливість його для організму є настільки високою, що для дитячого організму, який швидко росте, ця амінокислота є незамінною [1, 9]. Замінність таурину в дорослих є відносною, адже для його ендogenous синтезу потрібна незамінна амінокислота — метіонін. Відомо, що рослинні білки є бідними на метіонін, тому вегетаріанці або люди, які дотримуються посту, діти потребують додаткового введення активної форми метіоніну — S-аденілметіоніну. Про важливість таурину свідчить той факт, що серед амінокислот серцевого м'яза близько 50% становить таурин; високу його концентрацію виявлено також у лейкоцитах, скелетних м'язах та центральній нервовій системі (ЦНС). Високі потреби в таурині відмічають і при захворюваннях органів зору [1, 75].

На обмін таурину негативний вплив справляє не тільки нераціональне харчування, а й різні інтоксикації, особливо алкогольна. Зловживання алкоголем призводить до різкого зниження здатності організму засвоювати таурин, тому хворим з алкогольною кардіоміопатією показаний прийом S-аденілметіоніну. Таурин відіграє важливу роль в обміні калію та утримує його всередині клітини, перешкоджаючи порушенню серцевого ритму, зменшує набряки, зокрема серцеві, а також набряк мозку. Він бере участь у кальцієвому та магнієвому обміні, детоксикації низки метаболітів, зокрема жовчних кислот; у цих реакціях особливу роль відіграють сульфати — субстрати реакцій сульфування. Сульфати жовчних кислот захищають клітинну мембрану від сольобілізуючої дії високих концентрацій несольфонованих жовчних кислот, що накопичуються при ВПХ [119]. Глутатіон і таурин мають також захисну дію щодо пруритогенів, тобто біологічних субстанцій, відповідальних за появу свербіж [19]. Із цієї точки зору препарат адеметіоніну показаний хворим з алкогольною інтоксикацією, атеросклерозом, серцево-судинною недостатністю, набряком мозку, гіпертонічною хворобою [70, 71, 76, 77, 82, 97].

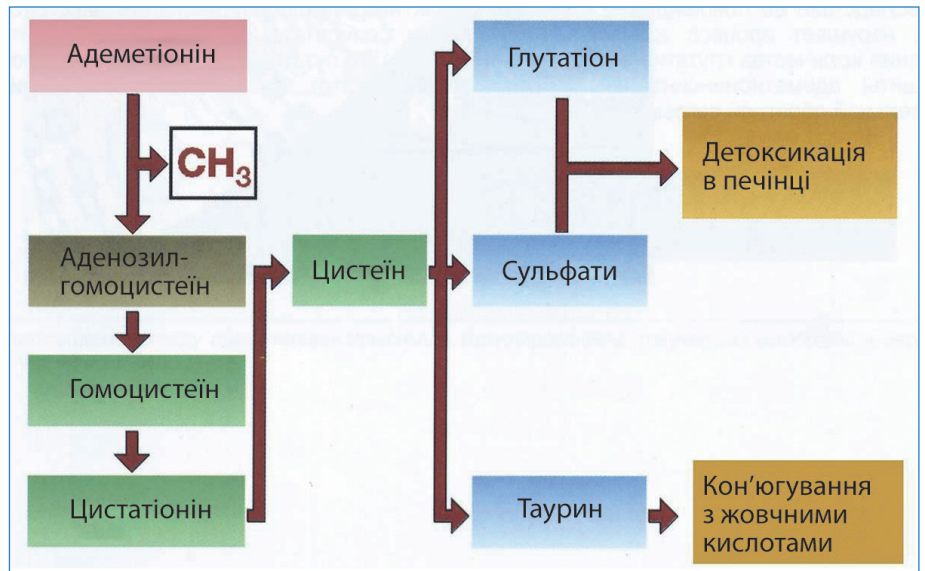


Рис. 2. Роль адеметіоніну в транссульфуванні та детоксикації.

На рис. 2 представлено участь адеметіоніну у транссульфуванні та детоксикації в печінці. Вищеописані властивості адеметіоніну обґрунтовують його призначення як патогенетичного засобу при холестатичних захворюваннях печінки.

В Україні оригінальний препарат адеметіоніну представлений лікарським засобом Гептрал®, основним показанням для призначення якого є ВПХ, який розвивається при вірусних, алкогольних, медикаментозних, інших токсичних ураженнях печінки, застійній серцевій недостатності, метаболічних захворюваннях печінки (доброякісний холестаза вагітних, муковісцидоз, недостатність α_1 -антитрипсину тощо). Ці процеси призводять до зниження активності S-аденозил-метилсинтетази і, відповідно, до порушення продукції адеметіоніну [19].

У механізмі гепатоцелюлярного та каналікулярного холестаза виділяють такі провідні фактори [11, 12, 21, 28, 36, 57, 58]:

- зниження плинності та проникності базолатеральної та/або каналікулярної мембран гепатоцитів внаслідок алкогольних та медикаментозних уражень печінки, а також під час вагітності;
- інгібування $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ та інших мембранних переносників при токсичних впливах на печінку (ліки, бактеріальні субстанції, ендотоксини);
- порушення цілісності цитоскелета, включно з каналікулами з блокадою внутрішньоклітинного та каналікулярного транспорту компонентів жовчі при гострих та хронічних захворюваннях печінки, зокрема цирозах печінки різної етіології, при зворотному доброякісному ВПХ, ендотоксемії, використанні пероральних контрацептивів.

Цитопротекторний, антихолестатичний ефекти препарату Гептрал® спрямовані проти всіх трьох вищезгаданих механізмів патогенезу гепатоцелюлярного та каналікулярного холестаза.

Клінічна ефективність лікарського засобу Гептрал® при цих варіантах холестаза безперечно доведена цілою низкою досліджень, що відповідають

рівням А [61, 65], В [21, 28, 31, 59, 60, 80 та ін.] та С [8, 13, 14, 17, 118].

Особливий інтерес становить метааналіз, що узагальнює результати трьох контрольованих, трьох плацебо-контрольованих, чотирьох відкритих, одного сліпого перехресного дослідження і включає результати лікування адеметіоніном більше ніж 3000 пацієнтів з ВПХ, що розвинувся на тлі гострих та хронічних захворювань печінки різної етіології [61]. Терапевтична відповідь на лікування адеметіоніном була переконливо вищою, ніж результат від прийому плацебо. Так, відповідно, свербіж зменшився відповідно у 77,6 та 27,8% випадків, нормалізації показників або зменшення принаймні на 50% рівня сироваткового загального білірубину досягнуто у 65,2 та 28,6% випадків, кон'югованого білірубину — у 52,35 та 27,7%, аланінамінотрансферази (АЛТ) — у 52,4 та 20,0%, γ -глутамілтранспептидази — у 42,9 та 18,1%, лужної фосфатази — у 24,1 та 12,5%.

Пізніше опубліковано результати іншого метааналізу, що включав дані 12 рандомізованих досліджень та 705 пацієнтів із холестазом внаслідок хронічних захворювань печінки [65]. Причому у цьому метааналізі вивчали динаміку не лише маркерів холестазу (свербіж, прямий білірубін), а й маркерів цитолізу гепатоцитів (АЛТ, аспартатамінотрансфераза (АСТ)). ВПХ був пов'язаний з алкогольною хворобою печінки, хронічними вірусними гепатитами, медикаментозним ураженням печінки, неалкогольним стеатогепатитом, холестазом вагітних, станом після гепатектомії. У метааналіз увійшло також одне дослідження, що включало дітей. Аналіз результатів показав, що лікування адеметіоніном сприяє вірогідному зниженню показників прямого білірубину та АСТ порівняно з плацебо. При цьому частота побічних ефектів суттєво не відрізнялася в групах адеметіоніну та плацебо.

У рамках зазначеного вище метааналізу проаналізовано також ефект адеметіоніну в лікуванні пацієнтів з холестазом вагітних та холестазом, пов'язаним із хронічними захворюваннями печінки у дітей. У цих пацієнтів також отримано підтвердження зниження показників прямого білірубину та АСТ, зменшення вираженості сверблячки порівняно з хворими, які отримували плацебо [65]. Адеметіонін зменшує свербіж, знижує концентрацію жовчних кислот, нормалізує рівень печінкових ферментів у вагітних із ВПХ [48]. Порівняння впливу адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти на інтенсивність сверблячки показало подібну ефективність [65].

У сучасних європейських рекомендаціях, а також у вітчизняному огляді відзначено доцільність комбінації урсодезоксихолевої кислоти та адеметіоніну у лікуванні пацієнок із холестазом вагітних [18, 49]. Однак, за результатами метааналізу, у якості монотерапії при холестази вагітних більш ефективною є урсодезоксихолева кислота порівняно з адеметіоніном [122].

Адеметіонін є ефективним у купіруванні холестазу при гострих вірусних гепатитах [51, 52, 118]. Так, у ретроспективному мультицентровому дослідженні лікування адеметіоніном у дозі 1000–2000 мг

внутрішньовенно 1 раз на добу протягом 14 днів у 16 центрах отримували 1280 пацієнтів з гострими вірусними гепатитами [118]. Цікаво, що доза адеметіоніну 1000 або 2000 мг на добу вірогідно не впливала на позитивну динаміку прямого білірубину. Але через тиждень після закінчення лікування у хворих, які отримували 2000 мг адеметіоніну на добу, вірогідно нижчими, ніж у решти пацієнтів, були показники лужної фосфатази. У процесі терапії рівень прямого білірубину в сироватці крові знизився на 50% і більше порівняно з вихідним показником у 37,7% випадків. При цьому зареєстровані несерйозні побічні ефекти у 19 хворих та серйозні — у 10. Переважна частина цих побічних ефектів була пов'язана не з адеметіоніном, а з прогресуванням захворювання печінки.

Важливо, що Гептрал® показав високу ефективність у рутинній клінічній практиці в Україні при захворюваннях печінки з ВПХ [6, 7, 17]. У дослідження було включено 447 пацієнтів у 27 центрах. Зменшення вираженості клінічних симптомів холестазу спостерігали більш ніж у 80% випадків через 2 тижні та у 95% випадків через 2 місяці лікування цим препаратом [17]. Медіана біохімічних маркерів холестазу зменшилася через 2 місяці терапії для прямого білірубину на 60,7%, для лужної фосфатази — на 44,6%, для γ -глутамілтранспептидази — на 55,0%. Про побічні ефекти повідомлялося у 3 (0,7%) пацієнтів.

У деяких роботах показано ефективність адеметіоніну при холестази в дітей, але рівень доказовості невисокий — С [9]. У зв'язку з недостатнім рівнем доказовості призначати адеметіонін у віці до 18 років не рекомендується, або за крайньої необхідності призначати з великою обережністю [49]. Адеметіонін показаний при ВПХ у вагітних [36, 48, 57, 58, 98, 122]. У ході клінічних досліджень у жінок, які отримували адеметіонін у III триместр вагітності, не спостерігалось жодних побічних реакцій. Однак адеметіонін слід застосовувати лише за необхідності в перших двох триместрах вагітності.

Ефективність препарату Гептрал® у лікуванні пацієнтів із холестатичними захворюваннями печінки, пов'язаними з автоімунним пошкодженням епітелію біліарних проток, з їх некрозами та облітерацією (первинний біліарний цироз, первинний склерозуючий холангіт, ідіопатична дуктопенія, склерозуючий холангіт після трансплантації печінки тощо), оцінюють неоднозначно. На ранній стадії первинного біліарного цирозу низка авторів відзначає зменшення вираженості сверблячки, зниження активності лужної фосфатази, але в розгорнутій стадії захворювання поліпшення зазвичай має короткотривалий характер [19].

Для практичних лікарів важливе значення мають результати порівняння ефективності оригінального препарату адеметіоніну (Гептрал®) та генерика адеметіоніну, виробленого в Китаї, зокрема, при гострих гепатитах, перебіг яких характеризується холестазом [116]. Автори обстежили 69 пацієнтів з гострим холестатичним гепатитом різної етіології (вірусної, медикаментозної тощо). Хворих було поділено на 2 групи: пацієнти групи А отримували

оригінальний препарат адеметіоніну, а групи В — генерик. Через 4 тижні терапії у хворих групи А відзначено вірогідно більш суттєву, ніж у групі В, позитивну динаміку показників загального та прямого білірубіну, АЛТ ($p < 0,05$). При цьому не було значної різниці між групами щодо побічних ефектів. Більш виражену ефективність оригінального препарату адеметіоніну автори пояснили тим, що в ньому у складі розчинника використовується L-лізин, а в генерика — лізину гідрохлорид. Останній містить велику кількість іонів гідрохлориду, які впливають на рН і не можуть абсорбуватися у великій кількості. Це і визначає вищу біодоступність оригінального препарату зі значнішим лікувальним ефектом.

Експериментальні дані свідчать про перспективність адеметіоніну для профілактики холестазу та ураження печінки у пацієнтів з повним парентеральним харчуванням [24].

Останніми роками опубліковано переконливі дані про те, що прогресування хронічних захворювань печінки різної етіології пов'язане з дефіцитом адеметіоніну, що погіршується в міру цього прогресування. Розглядається можливість гальмування прогресування від гострого гепатиту або гепатозу до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми шляхом раннього призначення адеметіоніну [22].

Дослідження на експериментальних тваринах показали, що при хронічній недостатності печінкового адеметіоніну печінка схильна до подальшого пошкодження, розвитку спонтанного стеатогепатиту та гепатоцелюлярної карциноми. Існує думка, що рівень печінкового адеметіоніну слід підтримувати в певних межах, оскільки його нестача може призводити до патології печінки [16].

Особливе місце адеметіонін посідає в лікуванні пацієнтів з алкогольними захворюваннями печінки. Це зумовлено тим, що механізм токсичної дії ацетальдегіду як продукту метаболізму етанолу тісно пов'язаний з метаболізмом адеметіоніну. Було показано, що зв'язування ацетальдегіду з цистеїном та/або глутатином призводить до зниження доступності вільного відновленого глутатіону — основної антиоксидантної сполуки гепатоцитів [93]. Порушення механізму окиснення-відновлення глутатіону викликають накопичення вільних радикалів, внаслідок цього відбувається активація перекисного окиснення ліпідів. Показано, що застосування адеметіоніну може компенсувати збіднення за активним глутатином, знижуючи водночас токсичність алкоголю [32, 41, 64, 73, 93, 95]. Адеметіонін запобігає гіпоксії печінки та оптимізує біоенергетичні процеси в мітохондріях при алкогольному ураженні печінки [71]. Адеметіонін продемонстрував значне поліпшення первинних параметрів ефективності — лужної фосфатази та γ -глутамілтрансферази ($p < 0,0001$). Хоча зниження рівня лужної фосфатази було більшим у пацієнтів, які спочатку отримували адеметіонін внутрішньовенно, ці хворі також мали вищі вихідні значення. Ступінчаста 8-тижнева терапія внутрішньовенним/пероральним адеметіоніном показана для нівелювання явищ ВПХ при алкогольній хворобі печінки [71]. Усе це дозволяє припустити, що адеметіонін має бути обов'язковим

компонентом не тільки терапії, а й харчування при алкогольній хворобі печінки [38].

Показано, що в гепатоцитах щурів, яким давали етанол, застосування адеметіоніну збільшує вміст глутатіону в цитозолі та мітохондріях. Ці ефекти дозволяють говорити про те, що він може бути використаний для запобігання пошкодженню мітохондрій при алкогольному ураженні печінки [64, 95]. Адеметіонін був ефективним у запобіганні фіброзу та цирозу печінки, викликаних алкоголем [42].

Канадські дослідники вивчили ефект адеметіоніну на ембріопатії, спричинені етанолом [102]. Було показано, що він поліпшує зростання ембріонів щурів, які культивуються в середовищі, що містить етанол, зменшує ембріопатичну дію етанолу.

Теоретичні та експериментальні передумови знаходять переконливе підтвердження в лікувальній практиці. Ефективність препарату Гептрал® реалізується на початкових етапах алкогольного ураження печінки, тобто при гепатозі та гепатиті [5]. Продемонстровано зниження АЛТ, лужної фосфатази, γ -глутамілтрансферази у хворих, які отримували Гептрал® у дозі 800 мг/добу протягом 4 тижнів (2 тижні внутрішньовенно, а потім 2 тижні *per os*).

В інших дослідженнях також під час лікування препаратом Гептрал® пацієнтів з алкогольною хворобою печінки, зокрема при гострому та хронічному алкогольних гепатитах, алкогольному цирозі печінки, вірогідно знижується рівень сироваткового білірубіну, активність трансамін, γ -глутамілтрансферази. У дослідженнях, що відповідають рівню В [82], показано, що при застосуванні адеметіоніну дворічна виживаність хворих на компенсований і субкомпенсований алкогольний цироз печінки класів А і В за Чайлдом — П'ю становила 90% порівняно з 73% у групі пацієнтів, які отримували плацебо. Потреба в трансплантації печінки за той же період при лікуванні адеметіоніном у дозі 1200 мг на добу знизилася з 29 до 12% порівняно з групою плацебо. Внутрішньовенне призначення препарату Гептрал® у дозі 1000 мг на добу протягом 10–12 днів може поліпшувати короткостроковий прогноз у осіб із фінальною стадією алкогольної хвороби печінки [71].

Ретельний аналіз ефективності адеметіоніну при алкогольній хворобі печінки проведено в кокранівському огляді [97]. Доведено безпеку препарату, тобто відсутність зв'язку лікування із частотою побічних ефектів різної вираженості.

Ефективність препарату Гептрал® при алкогольній енцефалопатії, абстинентному синдромі описано нижче.

Властивості лікарського засобу Гептрал® обґрунтовують доцільність його призначення не тільки при алкоголь-асоційованій хворобі печінки, але й при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки (МАСХП), причому на всіх стадіях її розвитку: при жировому гепатозі, неалкогольному стеатогепатиті, цирозі печінки.

Адеметіонін здатний запобігати або принаймні знижувати ризик розвитку жирового гепатозу як першого етапу МАСХП. Відомі 4 шляхи надлишкового накопичення жиру в печінці [2, 3, 4]:

- збільшення надходження вільних жирних кислот до печінки;
- зниження швидкості β -окиснення вільних жирних кислот у мітохондріях печінки;
- підвищений синтез жирних кислот у мітохондріях печінки;
- порушення включення тригліцеридів у ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Яким чином адеметіонін зменшує накопичення жиру в печінці? Він може впливати на патогенез МАСХП як попередник глутатіону та донатор метильних груп для синтезу фосфатидилхоліну, який є необхідним для утворення ЛПДНЩ та експорту тригліцеридів з гепатоцитів [22, 32, 53, 89, 117].

В експерименті продемонстровано, що тривале дотримання раціону з дефіцитом метіоніну та холіну призводило до зниження рівня адеметіоніну, накопичення жиру в печінці та розвитку стеатогепатиту в гризунів [117]. У мишей без гена *MAT1A*, що кодує продукцію S-аденозил-метіонін-синтетази, які не здатні синтезувати адеметіонін, спостерігалось зниження мобілізації тригліцеридів для синтезу ЛПДНЩ та зниження синтезу фосфатидилхоліну. Дослідження механізмів, що лежать в основі цих спостережень, свідчать про те, що навіть до того, як МАСХП стає гістологічно явною, існує потужний ефект зниження рівня *MAT1A* на утворення ліпідів. Застосування адеметіоніну протягом 7 днів було достатнім для поповнення дефіциту ЛПДНЩ [33].

Адеметіонін коригує CYP 2E1- і CYP 4A-залежне β -окиснення надлишку жирних кислот [2, 45]. Адеметіонін ефективно нівелював явища гепатиту в експериментальних тварин, яких утримували на дієті з високим вмістом жирів та холестерину, нормалізуючи рівень ліпідів та зменшуючи вираженість оксидативного стресу [27]. Адеметіонін регулює білок ATRAP, який зв'язується з ангіотензиновими рецепторами, що має велике значення в лікуванні пацієнтів з МАСХП [66]. Крім того, адеметіонін у печінці регулює адаптивну відповідь на голодування, препарат може бути рекомендований особам, які бажають нормалізувати свою масу тіла [34].

Ці теоретичні передумови відобразилися в результатах клінічного дослідження А. Ю. Барановського зі співавторами (2010) [3, 4]. Учені продемонстрували зменшення вираженості стеатозу печінки при МАСХП. Так, при обстеженні 84 пацієнтів до лікування I ступінь стеатозу діагностовано у 31,1%, II ступінь – у 44,8%, III ступінь – у 24,1% з них. Після терапії препаратом Гептрал® протягом 4 місяців у дозі 1200 мг на добу – відповідно у 51,7; 37,9 та 10,4% хворих.

Адеметіонін є ефективним і при стеатогепатиті. Відомо, що у розвитку цього захворювання ключову роль відіграє окиснювальний стрес. Вище вже йшлося про те, що адеметіонін бере участь у продукції потужного антиоксиданту – глутатіону. Так, терапія адеметіоніном відновлює рівень глутатіону в мітохондріях [32, 64, 93, 95].

Адеметіонін відіграє важливу роль у протидії токсичним ефектам вільних радикалів кисню в умовах інсулінорезистентності, що індукує цитохром

P450 [45, 89]. Адеметіонін підвищує концентрацію глутатіону в печінковій тканині, відновлює порушений транспорт глутатіону з цитозолу через мітохондріальну мембрану [2, 56, 64]. У патогенезі стеатогепатиту має значення підвищення активності ізоферменту 2E1 цитохрому P450. Введення адеметіоніну знижувало концентрацію цього ізоферменту та його матричної РНК, що призводило до зменшення перекисного окиснення ліпідів [2]. Відзначалося зниження експресії фактора некрозу пухлини α та інших медіаторів запалення, за активного впливу яких посилюється запалення та фіброз печінки [113].

Клінічно ефективність препарату Гептрал® у лікуванні стеатогепатиту показано в тому ж дослідженні А. Ю. Барановського зі співавторами (2010) [3, 4]. Учені отримали чітке зниження активності трансаміназ, показників холестерину, тригліцеридів, глюкози в крові, ступеня абдомінального ожиріння зі збільшенням тривалості терапії.

На етапі цирозу печінки внаслідок МАСХП доцільність лікування адеметіоніном обумовлена його здатністю інгібувати синтез колагену I типу [35, 87, 88].

Результати нещодавно представленого систематичного огляду підтверджують здатність адеметіоніну, незалежно від способу введення (парентерального або ентерального), ефективно нівелювати прояви втоми, спричиненої різними захворюваннями печінки, як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі [96]. Автори цієї роботи також підкреслюють дозозалежний ефект препарату та ймовірне тривале збереження терапевтичного впливу (пост-ефект) після закінчення курсу лікування [96].

Особливе місце займає Гептрал® у *терапії пацієнтів з медикаментозними захворюваннями печінки та ВПХ у зв'язку з вираженими цитопротекторними, антихолестатичними та детоксикувальними властивостями препарату*. В експерименті показана здатність адеметіоніну захищати печінку від пошкоджень, спричинених чотирихлористим вуглецем, парацетамолом, героїном, метадоном, галактозаміном, при свинцевій інтоксикації, при холестазі, індукованому циклоспорином А [30, 40, 54, 64, 73, 74, 92, 104, 111]. Імовірно, адеметіонін проявляє захисну дію через підвищення концентрації тіолів, збільшення вмісту внутрішньоклітинного глутатіону [95]. Клінічне та біохімічне поліпшення при медикаментозному ураженні печінки підтверджено клінічно [5, 19].

Ефективність препарату Гептрал® при медикаментозному ураженні печінки знаходить своє відображення в доцільності супроводу цим лікарським засобом хіміотерапії при злоякісних пухлинах, зокрема гемобластозах [83, 85, 103, 114, 115]. Застосування Гептралу в супровідному лікуванні дозволяє проводити курс хіміотерапії за схемою, поліпшити суб'єктивний стан хворих, зменшити прояви гепатотоксичності та депресії [115].

Так, В. Vincenzi та співавтори (2011) [114] обстежили 105 пацієнтів з колоректальним раком, які отримували ад'ювантну терапію FOLFOX (фторурацил + кальцію фолінат + оксалиплатин). Хворих було поділено на 2 групи. Пацієнти контрольної групи отримували лише поліхіміотерапію. Хворим основної

групи під час курсу хіміотерапії вводили Гептрал® по 400 мг внутрішньовенно 2 рази на добу. Перенесення або відміна курсу поліхіміотерапії в основній групі мали місце в 4 рази рідше, а зниження дози хіміопрепаратів — у 6 разів рідше, ніж у контрольній групі.

Адеметіонін ефективний при вірусних гепатитах.

Вище йшлося про ефективність адеметіоніну при гострих вірусних гепатитах, перебіг яких супроводжується холестазом [118]. У літературі з'явилися дані про посилення протівірусного ефекту інтерферону α при лікуванні пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С, подолання резистентності до протівірусних препаратів за допомогою доповнення терапії S-адеметіоніном [51, 52, 55]. Комбінація адеметіоніну з таурином та бетаїном посилює антиоксидантні властивості адеметіоніну, що в поєднанні з протизапальним ефектом препарату дозволяє використовувати його для лікування осіб з бактеріальним та/або вірусним запальним ураженням печінки [78]. Адеметіонін здатний модифікувати антиоксидантні ферменти, біосинтез глутатіону та активність метіонін-аденозилтрансферази-1/2 у клітинах, які експресують вірус гепатиту С, що дозволяє використовувати його в терапії пацієнтів з вірусними гепатитами [109].

Додавання препарату Гептрал® до протівірусної терапії у осіб з хронічним вірусним гепатитом С (генотип 1), які не відповідали на лікування, сприяло поліпшенню вірусної кінетики та вищій частоті раннього й тривалого вірусного кліренсу. Спостерігався вищий рівень експресії інтерферон-стимульованих генів у мононуклеарних клітинах периферичної крові. Було показано, що адеметіонін посилює індукцію інтерферон-стимульованих генів та протівірусні ефекти інтерферону шляхом підвищення метилювання STAT1 *in vitro*. Таким чином, адеметіонін є першим інтерферон-сенситивізувальним препаратом з ефективністю *in vivo*, і його додавання до протівірусної терапії є обґрунтованим [51, 52].

Ефективність Гептралу при хронічному вірусному гепатиті С продемонстрована експериментальними та клінічними дослідженнями [51, 52, 53, 55, 78, 109, 118]. Показано, що додавання препарату Гептрал® у дозі 1200 мг на добу до комплексної терапії інтерфероном та рибавірином зумовило високу частоту досягнення швидкої та ранньої вірусологічної відповіді. Депресія на фоні застосування адеметіоніну в поєднанні з протівірусними препаратами розвивалася вірогідно рідше і її перебіг був легшим порівняно з пацієнтами, які не отримували адеметіонін [109]. Прийом адеметіоніну в стандартних дозах на тлі комбінованої протівірусної терапії вірогідно підвищує частоту стійкої вірусологічної відповіді при 1-му генотипі вірусу гепатиту С, а також частоту біохімічної відповіді у вигляді регресування білірубінемії, цитолітичного та холестатичного синдромів незалежно від вірусологічної відповіді за будь-якого генотипу. Адеметіонін суттєво знижує ризик розвитку

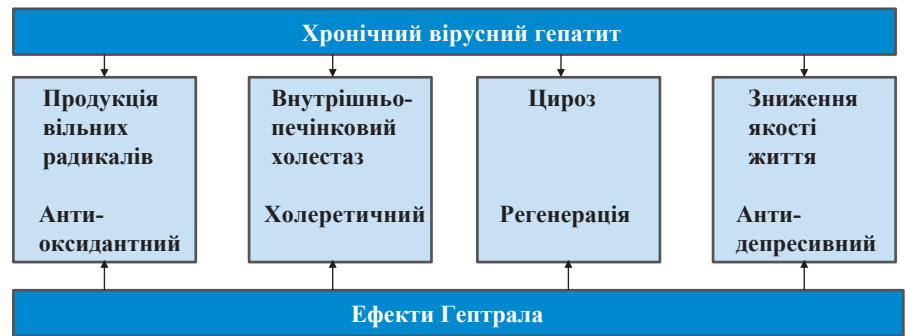


Рис. 3. Схема, яка пояснює ефективність Гептралу при хронічних вірусних гепатитах (за О. А. Яковлевим зі співавт., 2009 [20]).

побічних ефектів протівірусної терапії, зокрема астенодепресивного синдрому [51–53, 109].

Просту та логічну схему, що пояснює ефективність лікарського засобу Гептрал® при хронічних вірусних гепатитах, склали О. А. Яковлев зі співавторами (2009) (рис. 3) [20].

Перспективи застосування адеметіоніну у пацієнтів з хронічним гепатитом С, які раніше не продемонстрували відповіді на стандартну терапію, проаналізовано в огляді А. К. Жигунової (2013) [10] та вивчено у ході відкритого пілотного дослідження М. Filipowicz та співавторів (2010) [55]. Обстежено 29 хворих. 79% учасників дослідження були інфіковані вірусом гепатиту С генотипу 1, у 72% визначено виражений фіброз печінки. 76% пацієнтів раніше пройшли курс лікування пегільованим інтерфероном і рибавірином, і лише в 14% випадків вдалося досягти ранньої вірусологічної відповіді після першого курсу. У рамках дослідження всі учасники отримували на додаток до стандартної терапії адеметіонін та бетаїн. Тривалість курсу становила 6 чи 12 місяців залежно від генотипу вірусу. Крім того, якщо протягом 12 тижнів застосування вищезгаданого комплексу препаратів не вдавалося досягти ранньої вірусологічної відповіді, їх прийом припиняли. Загалом у 59% пацієнтів відмічено ранню вірусологічну відповідь. Стійкої відповіді досягли 10% хворих, які отримували на додаток до стандартної схеми адеметіонін та бетаїн.

J. Feld та співавтори (2011) провели дослідження, у якому вивчили можливості адеметіоніну як доповнення протівірусної терапії [51, 52]. Обстежено 24 пацієнти з хронічним гепатитом С (генотип 1), які отримували комбіновану терапію пегільованим інтерфероном α та рибавірином протягом 3 місяців і не продемонстрували ранньої вірусологічної відповіді. Згідно з результатами біопсії печінки, проведеної 75% хворих, у 44% з них виявлено виражений фіброз, а у 21% — цироз печінки.

Усі пацієнти для визначення базових показників кінетики вірусу гепатиту С без адеметіоніну у перші 2 тижні отримували пегільований інтерферон α та рибавірин у стандартній дозі (курс А), за результатами якого підтверджено відсутність відповіді на інтерферонотерапію. Після курсу А протягом 1 місяця хворі не отримували протівірусної терапії (період вимивання). Потім їм призначали адеметіонін у дозі 800 мг всередині 2 рази на добу протягом 2 тижнів,

після чого приєднували пегільований інтерферон і рибавірин (курс В). Тривалість курсу становила 48 тижнів.

Відзначено вплив введення адеметіоніну ще протягом першої фази курсу (тобто в перші ж 2 тижні) — рівень АЛТ знизився в середньому з 99 ± 15 ОД/л до 83 ± 10 ОД/л ($p < 0,05$). З усіх пацієнтів, які пройшли курс В, у 5% відзначено швидку вірусологічну відповідь (зниження рівня РНК вірусу гепатиту С < 15 МО/мл, тобто нижче від рівня детекції аналізатора, протягом перших 4 тижнів лікування), у 19% — повну ранню вірусологічну відповідь (зниження рівня РНК вірусу гепатиту С нижче від рівня детекції аналізатора через 12 тижнів лікування), ще у 53% — часткову ранню вірусологічну відповідь (рівень РНК вірусу гепатиту С знизився на $\geq 2 \log_{10}$ — у ≥ 100 разів). З 13 пацієнтів, період спостереження яких становив 24 тижні після завершення курсу лікування, стійка вірусологічна відповідь відзначена у 39%.

Причиною отримання позитивних зрушень у осіб, які раніше не відповіли на інтерферонотерапію, автори дослідження вважають нормалізацію сигнальної трансдукції в системі інтерферону. Це підтверджено лабораторними даними: індукція інтерфероностимульованих генів (*ISG15*, *RSAD2*, *Mx1*) зростала при додаванні до стандартної терапії адеметіоніну (вірогідно для *RSAD2*). Автори дослідження також вивчали питання, чи є причиною цього здатність адеметіоніну виступати донором метильної групи в реакціях трансметилування. Визначено, що рівень метилування *PIAS1* помірно зростав при введенні адеметіоніну як на фоні застосування інтерферону, так і без нього. За рахунок цього зв'язування *PIAS1* з інгібітором *STAT1* пригнічувалося при введенні адеметіоніну і на фоні застосування інтерферону, і без нього [53].

Таким чином, результати цього дослідження дозволяють авторам заявити, що адеметіонін є першою речовиною, ефективність якої щодо підвищення чутливості вірусу гепатиту С до інтерферону підтверджена *in vivo* [10].

Призначення препарату Гептрал® показано при хронічному вірусному гепатиті В і ВПХ з метою запобігання гепатоцелюлярній карциномі. *In vitro* було показано, що вірус гепатиту В знижував рівень експресії гена *MAT1A* та продукцію адеметіоніну. Також вірус гепатиту В інгібував апоптоз у клітинах гепатоцелюлярної карциноми. Незважаючи на відсутність клінічних досліджень, ці дані є патогенетичним обґрунтуванням для застосування адеметіоніну з метою профілактики гепатоцелюлярної карциноми при вірусному гепатиті В [78].

Крім трансметилування та транссульфурування, адеметіонін бере участь у третьому важливому біохімічному процесі — амінопропілуванні. При цьому амінопропільна група переноситься з аналога адеметіоніну на такі поліаміни, як путресцин, спермідин та спермін [106]. Ці поліаміни відіграють важливу роль у структурі рибосом, а путресцин, крім того, стимулює проліферацію гепатоцитів після часткової гепатектомії; він може стимулювати проліферацію гепатоцитів, виступаючи у ролі комітогена епідермального

фактора росту [86]. Експериментально показано, що додавання адеметіоніну до моношару нормальних фібробластів епідермісу людини обумовлює значне зменшення утворення колагену, не впливаючи на проліферацію та життєздатність клітин [32, 93]. Потенційна антифіброзна активність адеметіоніну показана в експериментах на тваринах [35, 120].

Оскільки холестаза сам по собі може індукувати фіброз печінки, обидва ефекти адеметіоніну (антихолестатичний та антифіброзний) можуть проявляти синергізм у поліпшенні стану печінки при ВПХ. Це було підтверджено клінічно у згаданому вище метааналізі [61], коли тривале лікування адеметіоніном гальмувало прогресування холестатичних захворювань печінки.

Доведено також холеретичні (завдяки поліпшенню внутрішньоклітинного транспорту компонентів жовчі) та холекінетичні (завдяки нормалізації моторики жовчовивідних шляхів) властивості препарату Гептрал® [12].

Підсумком опису порушень адеметіонін-залежного метаболізму та можливих напрямів терапевтичної ефективності Гептралу при захворюваннях печінки є схема, наведена на рис. 4.

Перейдемо до фармакологічних ефектів адеметіоніну в ЦНС.

Зміни плинності мембран, виявлені у пацієнтів з різними захворюваннями ЦНС, включно з хворобою Альцгеймера, поглиблюють ці патологічні процеси [39, 47]. Метилування, у якому одну з ключових позицій займає адеметіонін, має суттєве значення для стабілізації мієліну, що обумовлює утворення більш стабільної мієлінової оболонки [47, 101, 106]. Порушення процесу адеметіонін-залежного метилування можуть викликати метаболічні та структурні зміни, що мають серйозні функціональні наслідки для ЦНС. Саме тому адеметіонін виявився ефективним при хворобі Альцгеймера [47].

Було зроблено припущення, що зниження рівня адеметіоніну зменшує доступність фоліатних кофакторів, необхідних для клітинного біосинтезу ДНК і РНК у нейронах. Унаслідок цього нестача новосинтезованих нуклеїнових кислот уповільнює регенерацію нервових клітин. Тому дефекти метаболізму метильних груп можуть бути однією з основних причин демієлінізації та порушення регенерації аксонів [37, 106].

Поліаміни путресцин, спермідин і спермін також є дуже важливими метаболітами для регенерації нервів. Синтез цих поліамінів, як описувалося вище, значною мірою залежить від доступності адеметіоніну. Поліаміни можуть безпосередньо регулювати сигнальну передачу, контролюючи захоплення нейромедіатора синапсами [72] (рис. 5).

Адеметіонін проявляє антинейротоксичну активність. Як було показано вище, цистеїн, джерелом якого є адеметіонін, — біологічний попередник таурину і глутатіону, двох потужних антиоксидантних агентів. Крім того, таурин прямо бере участь як медіатор у деяких процесах передачі сигналу в нервовій системі, а глутатіон відіграє ключову роль у захисті SH-груп білкових молекул, відновленні перекису водню, окисненні токсичних метаболітів тощо.

На цих механізмах і базується антинейротоксична активність адеметіоніну (рис. 6), зокрема й щодо нейротоксичної дії етанолу.

Антидепресивна активність адеметіоніну відома більше ніж 30 років — перші клінічні дослідження, присвячені ефективності адеметіоніну при депресіях, було проведено ще на початку 70-х років ХХ ст.

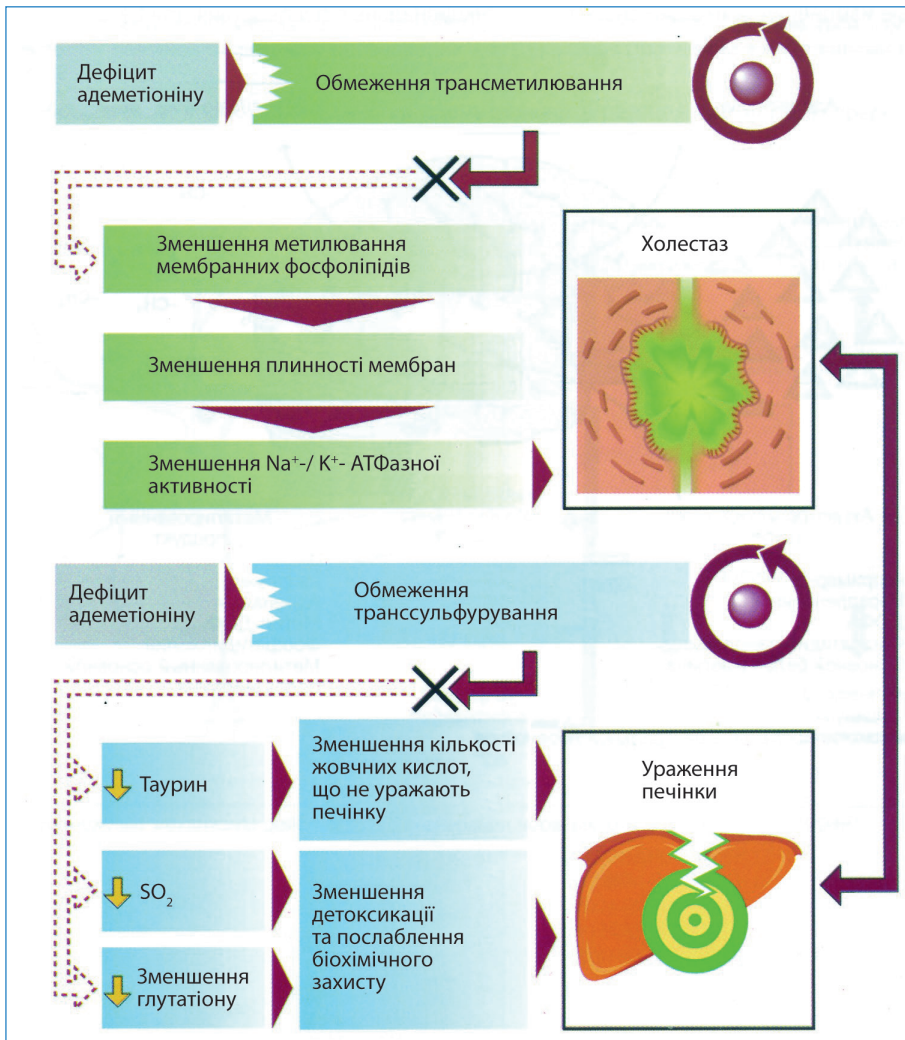


Рис. 4. Порушення адеметіонін-залежного метаболізму при захворюваннях печінки.

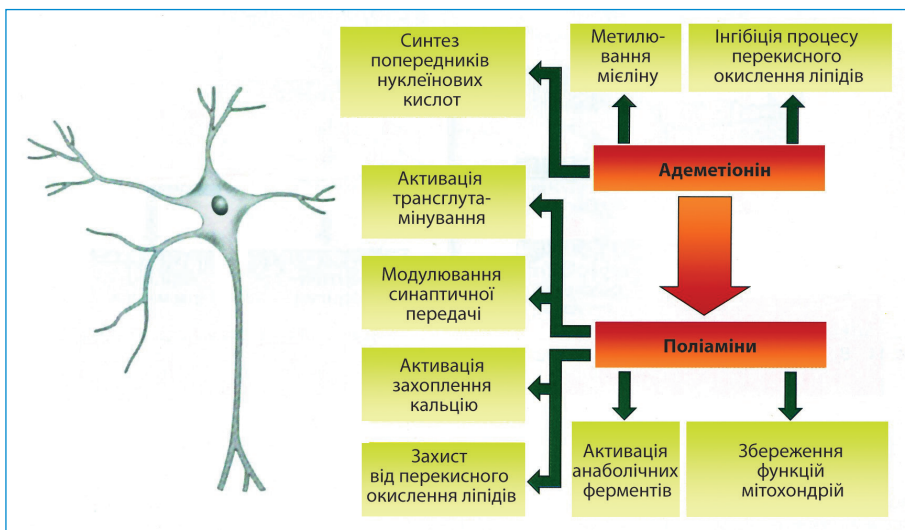


Рис. 5. Механізми участі адеметіоніну в регенерації нервових клітин (за В. Cestaro, 1994 [37]).

Проте загальна концепція, яка б пояснювала антидепресивну дію адеметіоніну, досі не розроблена. Адеметіонін відрізняється від антидепресантів усіх відомих хімічних груп, які інгібують захоплення та розпад нейромедіаторів у синаптичній щілині. Відповідно, адеметіонін прийнято відносити до атипичних антидепресантів, а його нейрофармакологічну дію пов'язувати зі стимулюванням утворення нейромедіаторів [23, 43, 44, 50, 63, 68, 94].

Адеметіонін має низку фармакологічних ефектів на метаболізм моноамінів, бере участь у регуляції балансу нейромедіаторів [23].

Ці передумови реалізуються в клінічній ефективності адеметіоніну при депресіях [18, 43, 44, 50, 68, 91], при афективних розладах у хворих на алкогольну залежність [70, 88], при абстинентному синдромі (як при алкогольній, так і при опійній абстиненції) [50, 68, 91], оскільки поряд з соматотропною дією препарат справляє тимоаналептичний ефект [15]. Дослідники відзначають швидший розвиток та стабілізацію антидепресивної дії адеметіоніну порівняно з традиційними антидепресантами. У метааналізі (рівень доказовості А) 39 клінічних досліджень за участю близько 500 хворих з депресіями різного ступеня тяжкості було встановлено значне перевищення антидепресивної активності адеметіоніну над плацебо і збіг його ефектів з антидепресивною дією стандартних три- і гетероциклічних антидепресантів, а в низці випадків — навіть перевагу адеметіоніну порівняно з традиційними засобами за повної відсутності побічних ефектів [94]. Аналогічні особливості антидепресивної дії адеметіоніну підкреслені в останньому докладному огляді [43, 84].

Практично всі дослідники відзначають швидший розвиток та стабілізацію антидепресивної дії адеметіоніну (1 та 2 тижні відповідно) порівняно зі стандартними антидепресантами, особливо при парентеральному введенні. Зокрема, у відкритому багаточетровому клінічному дослідженні, що включало 195 хворих з депресією, ремісія наставала через 7–15 днів парентерального введення адеметіоніну по 400 мг на добу, а у разі його комбінування з трициклічними антидепресантами ефекти були значно швидшими та вираженішими, ніж при їх комбінації з плацебо [44, 91].

Найбільш виражено позитивний ефект терапії адеметіоніном

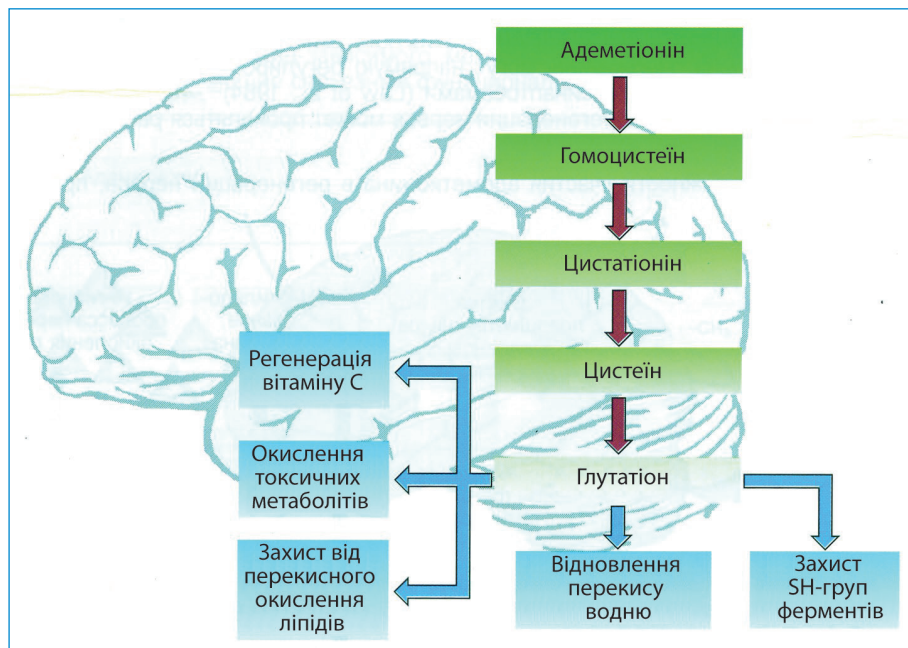


Рис. 6. Механізми антинейротоксичної активності адеметіоніну.

(Гептрал®) проявляється при соматизованій депресії [108, 111, 112]. Дослідження показують, що клінічні ознаки поліпшення в процесі терапії препаратом Гептрал® відзначаються з 2-го тижня лікування, що виражається редукцією соматизованих розладів та водночас власне гіпотимії. Суб'єктивно дія препарату характеризується нормалізацією м'язового тону, підвищенням активності, поліпшенням переносимості навантажень, відновленням здатності відчувати задоволення. Лікарський засіб можна використовувати при широкому колі неспсихотичних депресій, зокрема астеничних. Однак якщо при лікуванні пацієнтів з депресивними нападами і фазами, що являють собою епізоди рекурентного депресивного розладу, препарат не має переваг перед антидепресантами, що традиційно використовуються, і навіть поступається їм, то стосовно соматизованої дистимії Гептрал® є одним із засобів вибору [15].

Останнім часом велика увага приділяється здатності раціону, зокрема продуктів, багатих метіоніном, запобігати розвитку депресії [108]. Прийом адеметіоніну, джерела ендogenous метіоніну, здатний знижувати ймовірність виникнення депресії [108]. Комбінація антидепресивної активності адеметіоніну зі здатністю пробіотиків посилювати синтез ендogenous серотоніну використовується при лікуванні пацієнтів з депресією [112]. Щоденний прийом адеметіоніну та пробіотичних штамів протягом трьох місяців ефективно поліпшує якість життя хворих на субклінічну депресію, яким протипоказано призначення стандартних антидепресантів, а також пацієнтів, у яких відмічають легку та помірну депресію та які є нечутливими до антидепресантів або не переносять їх [111].

У метааналізі 14 статей (n=1552) наведено результати порівняння антидепресивної активності адеметіоніну з плацебо, монотерапією іміпраміном або есциталопрамом [94]. Доведено, що 2–12-тижневий прийом добової дози адеметіоніну, що не

перевищує 3200 мг, здатний зменшувати вираженість симптомів депресії аналогічно іміпраміну або есциталопраму [94].

Перебіг низки тяжких нервово-психічних та нейродегенеративних захворювань пов'язаний з дефіцитом адеметіоніну та/або порушенням процесів трансметиловання в нервових клітинах; такі патофізіологічні особливості є патогенетичною основою для включення адеметіоніну до схем лікування пацієнтів з психіатричною патологією [63].

Практична настанова Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP) та Канадської мережі з проблем лікування афективних та тривожних розладів (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments – CANMAT) «Лікування психіатричних захворювань

за допомогою нутрицевтиків та фітопрепаратів» передбачає використання адеметіоніну для терапії пацієнтів з однополярною депресією [99]. Описано нейропротекторну дію адеметіоніну внаслідок інгібування окисного стресу та нейрозапалення, сигналів $\alpha 7nAChR$, завдяки чому адеметіонін може використовуватися для зменшення вираженості когнітивних порушень при старінні мозку [123].

Хороша переносимість адеметіоніну, відсутність звикання до нього, вдале поєднання гепатопротекторних та антидепресивних властивостей обґрунтовують доцільність його призначення при захворюваннях печінки, що поєднуються з депресіями та деякими іншими психічними розладами.

Використовується S-адеметіонін також при лікуванні пацієнтів із хворобою Паркінсона. Для цього захворювання характерний дефіцит дофаміну. Водночас при хворобі Паркінсона використовують L-ДОФА, що поповнює дефіцит дофаміну та сприяє зниженню синтезу цієї речовини в мозку. Прийом S-адеметіоніну допомагає виробленню дофаміну мозком [1].

Амінокислота таурин, в утворенні якої бере участь S-адеметіонін, зменшує судомну готовність мозку. Крім того, холін — один з важливих метаболітів S-адеметіоніну — входить до складу нервової тканини, мієлінових оболонок і може застосовуватися при різних захворюваннях нервової системи, зокрема розсіяному склерозі, атрофії зорового та інших нервів [1, 75].

Адеметіонін — анальгетик. У зв'язку з істотною роллю адеметіоніну в проміжному метаболізмі та різноманітним механізмам його дії існують інші можливі органи-мішені та позитивні клінічні ефекти цього препарату. Так, емпіричне застосування адеметіоніну при остеоартрозах сприяло порівнянню з нестероїдними протизапальними засобами знеболюванню за відсутності побічних ефектів, а також стимуляції синтезу протеогліканів та частковій регенерації хрящової тканини [25, 46, 69, 121].

Ефективність адеметіоніну при захворюваннях суглобів обґрунтована ще й його здатністю послаблювати дію прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини α та Ін.) та посилювати синтез їх фізіологічних антагоністів [75]. У низці робіт показано здатність адеметіоніну поліпшувати остеогенез: його метаболіт є потенційним промотором остеогенезу внаслідок збільшення метилювання m6A [121], стимуляції синтезу поліамінів та експресії генів хондрогенного диференціювання [69], завдяки чому адеметіонін використовується у комбінованому лікуванні пацієнтів із захворюваннями опорно-рухового апарату [121].

Адеметіонін – антиоксидант. Антиоксидантна активність адеметіоніну стала основою призначення його при хронічному панкреатиті [26]. Пропонують використовувати цей препарат з метою запобігання розвитку геморагічного панкреатиту після панкреатодуоденальної трансплантації [79, 101] та для зниження окиснювального стресу при гострому панкреатиті. В експерименті продемонстровано ефективність адеметіоніну при панкреонекрозі [79].

Доведено антиішемічну активність адеметіоніну та реоксигенацію ізольованої перфузованої печінки щура при експериментальній гіпоксії [107], що вказує на можливу ефективність адеметіоніну в захисті печінки до та після трансплантації.

Амінокислота L-цистин стимулює активність лейкоцитів, усуває слиз у бронхолегеновому тракті та може використовуватися за наявності патології легеневої системи. L-цистин є також хелатним засобом, що добре зв'язує розчинне залізо і тим самим запобігає небажаним ефектам у разі надлишку цієї речовини [1].

S-адеметіонін як джерело сірки та амінокислоти цистеїну та L-цистину сприяє утворенню шкіри, а при захворюваннях шкіри може використовуватися для поліпшення її структури. Сірковмісні сполуки відіграють важливу роль у виробленні енергії, процесах згортання крові, у синтезі колагену, у роботі багатьох ферментів. Одне з призначень сірки – утворювати SH-групи, які забезпечують захист організму від радіаційного ушкодження, зв'язувати багато токсичних продуктів метаболізму. Сірка – екологічний протектор при накопиченні важких металів – свинцю, ртуті, кадмію. Велика кількість сірки міститься у волоссі, кістках, нервовій системі. S-адеметіонін показаний хворим з патологією шкіри, нігтів, при випаданні волосся [1, 75].

Останніми роками з'явилися дані експериментальних досліджень про антиканцерогенні властивості адеметіоніну не тільки щодо профілактики гепатоцелюлярної карциноми (див. вище), але й інших пухлин [104]. У низці робіт показано доцільність застосування адеметіоніну при різних пухлинних захворюваннях: його включення до схем терапії дозволяє підвищити ефективність стандартного лікування або знизити ймовірність метастазування при гліобластомі [85], колоректальному раку [29], раку передміхурової залози [81], множинній мієломі [83, 115]. Інфузія адеметіоніну у якості допоміжної терапії при лімфопроліферативних захворюваннях забезпечувала ефективну профілактику вторинного ураження

кишечника шляхом відновлення рівня цитруліну після хіміотерапії [104]. Доведено, що адеметіонін зменшує втому у хворих на колоректальний рак на фоні режимів хіміотерапії, заснованих на застосуванні оксалиплатину [90].

Незважаючи на наведені вище терапевтичні можливості адеметіоніну, хотілося б ще раз перерахувати ті його властивості, які можуть бути основою для лікування цим препаратом хворих на панкреатити, особливо алкогольні:

- детоксикувальний ефект;
- антиоксидантні властивості;
- стимуляція регенерації;
- антигіпоксичний ефект;
- аналгетична, протизапальна дія;
- антифібротичні властивості;
- антидепресивний, нейропротекторний ефекти (при панкреатитах нерідко розвиваються депресія, енцефалопатія);
- холеретична, холекінетична дії (це важливо при лікуванні осіб з біліарним панкреатитом у фазі ремісії);
- антихолестатичні властивості (при збільшенні головки підшлункової залози через набряк, фіброз відбувається здавлення інтрапанкреатичної частини холедоха та розвивається холестаза);
- цитопротекторні властивості щодо гепатоцитів (часто панкреатити поєднуються із захворюваннями печінки) та ацинарних клітин;
- трофічна дія (це важливо при панкреатичній недостатності);
- підвищення енергетичного потенціалу клітин при лікуванні препаратом Гептрал® створює передумови для подальшого вивчення можливо-го поліпшення (збільшення) продукції ферментів та гормонів підшлункової залози при захворюваннях, що супроводжуються зниженням її функціонального стану (при хронічному панкреатиті тощо).

Гептрал® (адеметіонін) призначається спочатку парентерально по 5–12 мг/кг маси тіла на добу, внутрішньовенно або внутрішньом'язово протягом 14 днів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу (1 флакон), загальна добова доза – 1000 мг (2 флакони). Далі рекомендовано перейти на таблетовану форму – 2 таблетки на добу. Тривалість курсу лікування становить у середньому 2 місяці [36, 80]. Препарат не слід призначати при азотемії у перші 6 місяців вагітності. Зважаючи на те, що цей лікарський засіб має антидепресивний та тонізувальний ефекти, його не рекомендується приймати перед сном. У невеликої частини хворих відзначаються помірні неприємні відчуття в епігастрії, які не можуть бути підставою для відміни препарату [109].

Безпека лікарського засобу Гептрал® підтверджується результатами двох мультицентрових досліджень щодо ВПХ. У першому з них [80] при обстеженні 180 пацієнтів, які отримували внутрішньовенно Гептрал®, і 163 осіб, які отримували плацебо, показано, що дві групи обстежених не мали відмінностей щодо переносимості лікування. Так, побічні ефекти спостерігалися у 8,8% хворих, які

отримували адеметіонін, та у 6,1% пацієнтів, що приймали плацебо. Серед побічних ефектів препарату Гептрал® виявлялися: короткочасне безсоння (2,78%), нудота (1,67%), підвищене потовиділення (0,56%), легкий флебіт (3,89%). Схожі результати отримано й у другому дослідженні [60]. Загальна частота побічних ефектів під час лікування адеметіоніном становила 13,8%. Причому короткочасне безсоння спостерігалось у 2,78% випадків, нудота — у 3,89% випадків, головний біль — у 0,93% випадків, печія — у 1,85% випадків, діарея — у 1,85% випадків. Водночас частота побічних ефектів у пацієнтів, які отримували плацебо, становила 10,8%.

Література:

1. Анохина Г. А., Харченко Н. В. Метаболическая терапия больных с алкогольной болезнью печени. *Ліки України*. 2007. № 110. С. 1–3.
2. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Патогенетические механизмы неалкогольной жировой болезни печени: фокус на клиническое применение адеметионина. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 3. С. 14–21.
3. Барановский А. Ю. Применение S-аденозил-метионина (Гептрала) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010. № 1. С. 3–10.
4. Барановский А. Ю. Применение Гептрала в терапии неалкогольного стеатогепатита. *Здоров'я України*. 2010. № 23. С. 42–43.
5. Горбаков В. В. Опыт применения Гептрала в лечении диффузных заболеваний печени. *Терапевтический архив*. 1998. № 10. С. 82–86.
6. Губергриц Н. Б., Фоменко П. Г. Адеметионин: от фармакологии к клинической эффективности. Перспективы клинического применения. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2009. № 4. С. 75–82.
7. Губергриц Н. Б. Адеметионин: от фармакологии к клинической эффективности. *Сучасна гастроентерологія*. 2004. № 4. С. 74–81.
8. Данилова Г. В. Досвід практичного застосування гептрала. *Практична медицина*. 1997. № 3–4. С. 67–70.
9. Дудникова Э. В. Опыт применения Гептрала при холестазах у детей. *Южно-Российский медицинский журнал*. 2002. № 4. С. 12–17.
10. Жигунова А. К. Возможности применения адеметионина в комплексной терапии при вирусном гепатите С. *Український медичний часопис*. 2013. № 3. С. 107–111.
11. Подымова С. Д. Болезни печени: руководство для врачей. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 768 с.
12. Подымова С. Д. Внутривеночный холестаз: патогенез и лечение адеметионином. *Клиническая фармакология и терапия*. 2006. № 2. С. 67–70.
13. Подымова С. Д., Налинская М. Ю. Оценка эффективности препарата Гептрал у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутривеночного холестаза. *Клиническая медицина*. 1998. № 10. С. 45–48.
14. Подымова С. Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутривеночного холестаза. *Русский медицинский журнал*. 2001. № 2. С. 66–69.
15. Ткач С. М. Современные подходы к назначению антидепрессантов в гастроэнтерологической практике. *Здоров'я України*. 2009. № 3. С. 32–34.
16. Федоров И. Г. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium medicum*. 2004. № 6. С. 401–405.
17. Харченко Н. В. Адеметионин в лечении внутривеночного холестаза в рутинной клинической практике в Украине: проспективное постмаркетинговое наблюдательное исследование. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 5. С. 60–69.
18. Юрьев К. Л. Гептрал (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант. *Український медичний часопис*. 2012. № 1. С. 61–69.
19. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я. Гептрал в лечении внутривеночного холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002. № 1. С. 84–88.
20. Яковлев А. А. Возможности объективного улучшения результатов в терапии хронических вирусных гепатитов препаратом «Гептрал». *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009. № 3. С. 31–35.
21. Adachi Y., Nanno T., Kanbe A. et al. The effects of S-adenosyl-methionine on intrahepatic cholestasis. *Jap. Arch. Intern. Med.* 1986. Vol. 33. P. 185–192.
22. Anstee Q. M. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57. P. 1097–1109.
23. Baldessarini R. J. Neuropharmacology of S-adenosyl-methionine. *Am. J. Medicine.* 1987. Vol. 83, No 5A. P. 95–103.
24. Belli D. C., Fournier L. A., Lepage G., Yousef I., Roy C. C. S-adenosylmethionine prevents total parenteral nutrition-induced cholestasis in the rat. *J. Hepatol.* 1994. Vol. 21, No 1. P. 18–23. doi: 10.1016/S0168-8278(94)80131-2.
25. Berger R. A new medical approach to the treatment of osteoarthritis: Report of an open phase IV study with adepmetionine (Gumbaral). *Am J Medicine.* 1987. Vol. 83, No 5A. P. 84–88.
26. Bilton D., Schofield D., Mei G., Kay P. M., Bottiglieri T., Braganza J. M. Placebo-controlled trials of antioxidant therapy including S-adenosylmethionine in patients with recurrent nongallstone pancreatitis. *Drug Invest.* 1994. Vol. 8. P. 10–20.

ГЕПТРАЛ® – РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7-Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!^{1,2}



Доведено швидко та надовго* знижує рівень печінкових проб та усуває відчуття гепатогенної втоми при ВПХ**

Відновлює структуру та функцію печінки³⁻⁶

Сповільнює прогресування хронічного гепатиту^{*7}**

Ефект може зберігатися до 3-х місяців після прийому⁵

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®)

Регістраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій.

Показання. Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаза у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або спричиняють гемоцистинурию та/або гіперомоксистерімію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметіонін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з циротичною або циротичною стадією гіперамонемії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити змінення концентрації адеметіоніну, пацієнт з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметіоніну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинати з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Перорально (всередину) рекомендується дозу становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Значна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу епурованим розчином двох тижнів. Значна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримуюча терапія. Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в об'єднанні препаратів. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Geptral® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендуємо утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізованого порошку розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно діалізувати у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно епурованим розчином 1-2 години. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Діти. Безпечна та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлено. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астения, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

* Під «швидко та надовго» мається на увазі із 7-го дня терапії зниження біохімічних печінкових показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВПХ I ХЗП, та збереження пост-ефекту на 2-3 місяці згідно даних клінічних досліджень. ** Гепатогенна втома як один із симптомів ВПХ у пацієнтів з ХЗП. *** у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки з ВПХ. ВПХ – внутрішньопечінковий холестаза, ХЗП – хронічне запалення печінки.

Література. 1. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology J Gastroenterol. 1990;99(1):211-5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a. 2. Александрова Т. М., Бабак О. Я. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТІОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ/Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28). 3. Nouredin, Mazen, Sunitje Sander-Struckmeier, and José M. Mato. "Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review." World Journal of Hepatology 12.2 (2020): 46. 4. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology J Gastroenterol 1990; 99:211-215. 5. Подимова С.Д., Адеметіонін: фармакологічні ефекти та клінічне застосування препарату. РМБ. №13 від 15.06.2010. 6. "Рокова чепелка" и адеметіонін / Н. Б. Губергитц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Белыева, А. Н. Агибалов // Современная гастроэнтерология. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 7. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. Current Therapeutic Research 1999; 60(6): 335-348. 8. Александрова Т. М., Бабак О. Я. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТІОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ/Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28). 9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Geptral®, у пацієнтів із ВПХ, у яких гепатогенна втома, депресія та інші є симптомами ВПХ. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князя Острозьких, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498-60-80.

Інформація призначена для медичних фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

27. Bingül İ., Küçükgergin C., Fatih Aydın A., Çevik A., Soluk-Tekkeşin M., Olgaç V., Doğru-Abbasoğlu S., Uysal M. Protective role of S-adenosylmethionine on high fat/high cholesterol diet-induced hepatic and aortic lesions and oxidative stress in guinea pigs. *Gen. Physiol. Biophys.* 2024. Vol. 43, No 5. P. 411–421. doi: 10.4149/gpb_2024021.
28. Bortolini M., Almasio P., Bray G. et al. Multicentre survey of the prevalence of intrahepatic cholestasis in 2520 consecutive patients with newly diagnosed liver disease. *Drug Invest.* 1992. Vol. 4, No 4. P. 83–89.
29. Borzacchiello L., Veglia Tranchese R., Grillo R., Arpino R., Mosca L., Cacciapuoti G., Porcelli M. S-Adenosylmethionine inhibits colorectal cancer cell migration through miRNA-mediated targeting of notch signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, No 14. P. 7673. doi: 10.3390/ijms23147673.
30. Bray G. P. S-adenosylmethionine protects against acetaminophen hepatotoxicity in two mouse models. *Hepatology.* 1992. Vol. 15. P. 297–301.
31. Bray G., Di Padova C., Tredger J. M. A comparison of S-adenosylmethionine (SAME), Rifampicin (R) and ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis (PBC): interim results. *J. Hepatology.* 1991. Vol. 13, No. 2. P. S101.
32. Caballero F., Fernández A., Matías N., Martínez L., Fuchó R., Elena M., Caballería J., Morales A., Fernández-Checa J. C., García-Ruiz C. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285, No 24. P. 18528–36. doi: 10.1074/jbc.M109.099333.
33. Cano A., Buqué X., Martínez-Uña M., Aurrekoetxea I., Menor A., García-Rodríguez J. L., Lu S. C., Martínez-Chantar M. L., Mato J. M., Ochoa B., Aspichueta P. Methionine adenosyltransferase 1A gene deletion disrupts hepatic very low-density lipoprotein assembly in mice. *Hepatology.* 2011. Vol. 54, No 6. P. 1975–86. doi: 10.1002/hep.24607.
34. Capelo-Diz A., Lachiondo-Ortega S., Fernández-Ramos D. et al. Hepatic levels of S-adenosylmethionine regulate the adaptive response to fasting. *Cell Metab.* 2023. Vol. 35, No 8. P. 1373–1389.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2023.07.002.
35. Casini A., Banchetti E., Milani S., Moratti E. M., Surrenti C. S-adenosylmethionine inhibits collagen synthesis by human fibroblasts *in vitro*. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 1989. Vol. 11, No 5. P. 331–4.
36. Catalino F., Scarponi S., Cesa F., Loiacono G., Bortolini M. Efficacy and safety of intravenous S-Adenosyl-L-Methionine therapy in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Drug Invest.* 1992. Vol. 4, No 4. P. 78–82.
37. Cestaro B. Effects of arginine, S-adenosylmethionine and polyamines on nerve regeneration. *Acta Neurol. Scand.* 1994. Vol. 89, No 154. P. 32–39.
38. Chawla R. K., Hussain S., Watson W. H., Jones D. P. Effect of ethanol consumption on metabolism of S-adenosyl-L-methionine in rat liver. *Drug Invest.* 1992. Vol. 4, No 4. P. 41–45.
39. Cohen B. M. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of Alzheimer's disease. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1988. Vol. 8. P. 43–47.
40. Corrales F., Giménez A., Alvarez L., Caballería J., Pajares M. A., Andreu H., Parés A., Mato J. M., Rodés J. S-adenosylmethionine treatment prevents carbon tetrachloride-induced S-adenosylmethionine synthetase inactivation and attenuates liver injury. *Hepatology.* 1992. Vol. 16, No 4. P. 1022–7. doi: 10.1002/hep.1840160427.
41. Corrales F., Ochoa P., Rivas C., Martín-Lomas M., Mato J. M., Pajares M. A. Inhibition of glutathione synthesis in the liver leads to S-adenosyl-L-methionine synthetase reduction. *Hepatology.* 1991. Vol. 14, No 3. P. 528–33.
42. Cutrín C., Meniño M. J., Otero X., Míguez J., Pérez-Becerra E., Barrio E. Effect of nifedipine and S-adenosylmethionine in the liver of rats treated with CCl4 and ethanol for one month. *Life Sci.* 1992. Vol. 51, No 10. P. PL113–8. doi: 10.1016/0024-3205(92)90494-a.
43. De Berardis D., Orsolini L., Serroni N., Girinelli G., Iasevoli F., Tomasetti C., de Bartolomeis A., Mazza M., Valchera A., Fornaro M., Perna G., Piersanti M., Di Nicola M., Cavuto M., Martinotti G., Di Giannantonio M. A comprehensive review on the efficacy of S-Adenosyl-L-methionine in Major Depressive Disorder. *CNS Neurol. Disord Drug Targets.* 2016. Vol. 15, No 1. P. 35–44. doi: 10.2174/1871527314666150821103825.
44. Delle Chiaie R., Pancheri P., Scapicchio P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76, No 5. P. 1172S–6S. doi: 10.1093/ajcn/76/5.1172S.
45. Dey A., Caro A. A., Cederbaum A.I. S-adenosyl methionine protects ob/ob mice from CYP2E1-mediated liver injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007. Vol. 293, No 1. P. G91–103. doi: 10.1152/ajpgi.00004.2007.
46. di Padova C. S-adenosylmethionine in the treatment of osteoarthritis. Review of the clinical studies. *Am. J. Med.* 1987. Vol. 83, No 5A. P. 60–5. doi: 10.1016/0002-9343(87)90853-9.
47. Do Carmo S., Hanzel C. E., Jacobs M., Machnes Z., Iulita M. F., Yang J., Yu L., Ducatenzeiler A., Danik M., Breuillaud L. S., Bennett D. A., Szyf M., Cuello A. C. Rescue of early bace-1 and global DNA demethylation by S-adenosylmethionine reduces amyloid pathology and improves cognition in an Alzheimer's model. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 34051. doi: 10.1038/srep34051.
48. Dong X.-R., Chen Q.-Q., Xue M.-L., Wang L., Wu Q., Luo T.-F. Effect of polyene phosphatidylcholine/ursodeoxycholic acid/ademetionine on pregnancy outcomes in intrahepatic cholestasis. *World J. Clin. Cases.* 2023. Vol. 11, No 27. P. 6431–6439. doi: 10.12998/wjcc.v11.i27.6431.
49. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009. Vol. 51, No 2. P. 237–67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
50. Fava M., Giannelli A., Rapisarda V., Patralia A., Guaraldi G. P. Rapidity of onset of the antidepressant effect of parenteral S-adenosyl-L-methionine. *Psychiatry*

- Res. 1995. Vol. 56, No 3. P. 295–7. doi: 10.1016/0165-1781(95)02656-h.
51. Feld J., Modi A. A., El-Diwanly R., Rotman Y., Thomas E., Ahlenstiel G., Titerence R., Koh C., Cherepanov V., Heller T., Ghany M. G., Park Y., Hoofnagle J. H., Liang T. J. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140, No 3. P. 830–9. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.010.
 52. Feld J., Modi F., Ahlenstiel G. et al. SAMe improves early viral kinetics and interferon stimulated gene induction when added to peginterferon and ribavirin therapy for previous hepatitis C non-responders The 59th annual meeting of the American Association for the study of the liver disease. San-Francisco, 2008.
 53. Feo F., Pascale R., Garcea R., Daino L., Pirisi L., Frassetto S., Ruggiu M. E., Di Padova C., Stramentinoli G. Effect of the variations of S-adenosyl-L-methionine liver content on fat accumulation and ethanol metabolism in ethanol-intoxicated rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1986. Vol. 83, No 2. P. 331–41. doi: 10.1016/0041-008x(86)90310-8.
 54. Fernandez E., Muñoz M. E., Román I. D., Galán A. I., González-Buitrago J. M., Jiménez R. Cyclosporin A-induced cholestasis in the rat. *Drug Invest.* 1992. Vol. 4, No 4. P. 54–63.
 55. Filipowicz M., Bernsmeier C., Terracciano L., Duong F. H. T., Heim M. H. S-adenosyl-methionine and betaine improve early virological response in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse. *PLoS One*. 2010. Vol. 5, No 11. P. e15492. doi: 10.1371/journal.pone.0015492.
 56. Finkelstein J. D. Metabolic regulatory properties of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine. *Clin Chem Lab Med*. 2007. Vol. 45, No 12. P. 1694–1699.
 57. Frezza M., Centini G., Cammareri G. et al. S-adenosyl-methionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999. Vol. 30, No 6. P. 1081–9. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3.
 58. Frezza M., Pozzato G., Chiesa L., Stramentinoli G., di Padova C. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology*. 1984. Vol. 4, No 2. P. 274–8. doi: 10.1002/hep.1840040217.
 59. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990. Vol. 99, No 1. P. 211–5. doi: 10.1016/0016-5085(90)91250-a.
 60. Frezza M. The Italian Study Group for SAMe in Liver Disease. Multicenter placebo controlled trial of intravenous and oral S-adenosylmethionine in cholestatic patients with liver disease. *Hepatology*. 1987. Vol. 7. P. 1105.
 61. Frezza M. The use of S-Adenosyl-L-Methionine in the treatment of cholestatic disorders: A meta-analysis of clinical trials. *Drug Invest.* 1992. Vol. 4, No 4. P. 101–108.
 62. Friedel H. A. Focus on S-adenosyl-L-methionine. *Drugs*. 1989. Vol. 38. P. 389–416.
 63. Gao J., Cahill C. M., Huang X., Roffman J. L., Lamon-Fava S., Fava M., Mischoulon D., Rogers J. T. S-adenosyl methionine and transmethylation pathways in neuropsychiatric diseases throughout life. *Neurotherapeutics*. 2018. Vol. 15, No 1. P. 156–175. doi: 10.1007/s13311-017-0593-0.
 64. García-Ruiz C., Morales A., Colell A., Ballesta A., Rodés J., Kaplowitz N., Fernández-Checa J. C. Feeding S-adenosyl-L-methionine attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and perivenous rat hepatocytes. *Hepatology*. 1995. Vol. 21, No 1. P. 207–14. doi: 10.1002/hep.1840210133.
 65. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No 3. P. e0122124. doi: 10.1371/journal.pone.0122124.
 66. Guo T., Dai Z., You K., Battaglia-Hsu S.-F., Feng J., Wang F., Li B., Yang J., Li Z. S-adenosylmethionine up-regulates the angiotensin receptor-binding protein ATRAP via the methylation of HuR in NAFLD. *Cell Death Dis.* 2021. Vol. 12, No 4. P. 306. doi: https://doi.org/10.1038/s41419-021-03591-1.
 67. Hardison W. G. M. Hepatic taurine concentration and dietary taurine as regulations of bile acid conjugation with taurine. *Gastroenterology*. 1978. Vol. 75. P. 71–75.
 68. Hardy M. L., Coulter I., Morton S., Favreau J., Venuturupalli S., Chiappelli F., Rossi F., Orshansky G., Jungvig L. K., Roth E. A., Suttrop M. J., Shekelle P. S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. *Evid. Rep. Technol. Assess (Summ)*. 2003. Vol. 64. P. 1–3.
 69. Hoang L. D., Aoyama E., Hiasa M., Omote H., Kubota S., Kuboki T., Takigawa M. Positive regulation of S-adenosylmethionine on chondrocytic differentiation via stimulation of polyamine production and the gene expression of chondrogenic differentiation factors. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No. 24. P. 17294. doi: 10.3390/ijms242417294.
 70. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Kobalava Z., Uspenskiy Y. P., Fominih J. A., Rozanov A. V., Tolkacheva V. V., Sotnikova T. I., Alikhanov B. A., Gorbacheva I. A., Ershova O. B., Znakhynenko A. A., Sokolov K. A., Sander-Struckmeier S. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2018. Vol. 64, No 3. 208–219. doi: 10.23736/S1121-421X.18.02461-3.
 71. King A. L., Mantena S. K., Andringa K., Millender-Swain T., Dunham-Snary K. J., Oliva C. R., Griguer C. E., Bailey S. M. The methyl donor S-adenosylmethionine prevents liver hypoxia and dysregulation of mitochondrial bioenergetic function in a rat model of alcohol-induced fatty liver disease. *Redox Biol.* 2016. Vol. 9. P. 188–197. doi: 10.1016/j.redox.2016.08.005.
 72. Law C. L., Wong P. C., Fong W. Effects of polyamines on the uptake of neurotransmitters by rat brain

- synaptosomes. *J. Neurochem.* 1984. Vol. 42, No 3. P. 870–2. doi: 10.1111/j.1471-4159.1984.tb02761.x.
73. Lee S. Y., Ko K. S. Effects of S-adenosylmethionine and its combinations with taurine and/or betaine on glutathione homeostasis in ethanol-induced acute hepatotoxicity. *J. Cancer Prev.* 2016. Vol. 21, No 3. P. 164–172. doi: 10.15430/JCP.2016.21.3.164.
 74. Lee S. Y., Ko K. S. Protective effects of S-adenosylmethionine and its combinations with taurine and/or betaine against lipopolysaccharide or polyinosinic-polycytidylic acid-induced acute hepatotoxicity. *J. Cancer Prev.* 2016. Vol. 21, No 3. P. 152–163. doi: 10.15430/JCP.2016.21.3.152.
 75. Lee Y. H., Ren D., Jeon B., Liu H. W. S-adenosylmethionine: more than just a methyl donor. *Nat. Prod. Rep.* 2023. Vol. 40, No 9. P. 1521–1549. doi: 10.1039/d2np00086e.
 76. Lieber C. S. Alcohol and the liver: 1994 Update. *Gastroenterology.* 1994. Vol. 106. P. 085–1105.
 77. Lieber C. S., Casini A., DeCarli L., Kim C. I., Lowe N., Sasaki R., Leo M. A. S-adenosyl-L-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon. *Hepatology.* 1990. Vol. 11, No 2. P. 165–72. doi: 10.1002/hep.1840110203.
 78. Liu Q., Chen J., Liu L., Zhang J., Wang D., Ma L., He Y., Liu Y., Liu Z., Wu J. The X protein of hepatitis B virus inhibits apoptosis in hepatoma cells through enhancing the methionine adenosyltransferase 2A gene expression and reducing S-adenosylmethionine production. *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, No 19. P. 17168–80. doi: 10.1074/jbc.M110.167783.
 79. Lu S. C., Gukovsky I., Lugea A., Reyes C. N., Huang Z.-Z., Chen L., Mato J. M., Bottiglieri T., Pandolfi S. J. Role of S-adenosylmethionine in two experimental models of pancreatitis. *FASEB J.* 2003. Vol. 17, No 1. P. 56–8. doi: 10.1096/fj.01-0752fje.
 80. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G. A., Le Grazie C. Multicentre double-blind, placebo-controlled study of intravenous and oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) cholestasis patients with liver disease. *Drug Invest.* 1992. Vol. 4, No 4. P. 90–100.
 81. Mathes A., Duman M. B., Neumann A., Dobrev G., Schmidt T. S-adenosylmethionine treatment affects histone methylation in prostate cancer cells. *Gene.* 2024. Vol. 893. P. 147915. doi: 10.1016/j.gene.2023.147915.
 82. Mato J. M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballera L., Coll S., Caballero A., García-Buey L., J Beltrán, Benita V., Caballería J., Solà R., Moreno-Otero R., Barro F., Martín-Duce A., Correa J. A., Parés A., Barro E., García-Magaz I., Puerta J. L., Moreno J., Boissard G., Ortiz P., Rodés J. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999. Vol. 30, No 6. P. 1081–9. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3.
 83. Mehdi A., Attias M., Arakelian A., Szyf M., Piccirillo C. A., Rabbani S. A. S-adenosylmethionine blocks tumorigenesis and with immune checkpoint inhibitor enhances anti-cancer efficacy against BRAF mutant and wildtype melanomas. *Neoplasia.* 2023. Vol. 36. P. 100874. doi: 10.1016/j.neo.2022.100874.
 84. Mischoulon D. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76, No 5. P. 1158S–1161S.
 85. Mosca L., Pagano C., Tranchese R., Grillo R., Cadoni F., Navarra G., Coppola L., Pagano M., Mele L., Cacciapuoti G., Laezza C., Porcelli M. Antitumoral activity of the universal methyl donor S-adenosylmethionine in glioblastoma cells. *Molecules.* 2024. Vol. 29, No 8. P. 1708. doi: 10.3390/molecules29081708.
 86. Nagoshi S. Putrescine as a comitogen of epidermal growth factor in rat liver growth. *Hepatology.* 1994. Vol. 20. P. 725–730.
 87. Nieto N., Cederbaum A.I. S-adenosylmethionine blocks collagen I production by preventing transforming growth factor-beta induction of the COL1A2 promoter. *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280, No 35. P. 30963–74. doi: 10.1074/jbc.M503569200.
 88. Nieto N. Ethanol and fish oil induce NFkappaB transactivation of the collagen alpha2(I) promoter through lipid peroxidation-driven activation of the PKC-PI3K-Akt pathway. *Hepatology.* 2007. Vol. 45, No 6. P. 1433–45. doi: 10.1002/hep.21659.
 89. Nouredin M., Mato J. M., Lu S. C. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2015. Vol. 240, No 6. P. 809–20. doi: 10.1177/1535370215579161.
 90. Onorato A., Napolitano A., Spoto S., Incorvaia L., Russo A., Santini D., Tonini G., Vincenzi B. S-adenosylmethionine supplementation may reduce cancer-related fatigue: a prospective evaluation using the FACIT-F questionnaire in colon cancer patients undergoing oxaliplatin-based chemotherapy regimens. *Chemotherapy.* 2021. Vol. 66, No 5–6. P. 161–168. doi: 10.1159/000517376.
 91. Pancheri P., Scapicchio P., Chiaie R. D. A double-blind, randomized parallel-group, efficacy and safety study of intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butane-disulphonate (SAME) versus imipramine in patients with major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002. Vol. 5, No 4. P. 287–94. doi: 10.1017/S1461145702003085.
 92. Paredes S. R. S-adenosyl-L-methionine a counter to lead intoxication? *Compar. Biochem. and Physiol.* 1985. Vol. 82B. P. 751–757.
 93. Pascale R., Garcea R., Daino L. et al. The role of S-adenosylmethionine in the regulation of glutathione pool and acetaldehyde production in acute ethanol intoxication. *Resear. Com. Subst. Abuse.* 1984. Vol. 5, No 4. P. 321–324.
 94. Peng T. R., Cheng H. Y., Wu T. W. S-Adenosylmethionine (SAME) as an adjuvant therapy for patients with depression: An updated systematic review and meta-analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2024. Vol. 86, No 118–126. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2024.01.001.
 95. Ponsoda X., Jover R., Gómez-Lechón M. et al. Intracellular glutathione in human hepatocytes incubated with S-adenosyl-L-methionine and GSH-depleting drugs. *Toxicology.* 1991. Vol. 70, No 3. P. 293–302. doi: 10.1016/0300-483x(91)90004-k.
 96. Raikhelson K. L., Kondrashina E. A. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic

- review. *Ter. Arkh.* 2019. Vol. 91, No 2. P. 134–142. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130.
97. Rambaldi A. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006. Vol. 2. P. CD 002235.
 98. Ribalta J., Reyes H., Gonzalez M., Iglesias J., Arrese M., Poniachik J., Molina C., Segovia N. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology*. 1991. Vol. 13, No 6. P. 1084–9.
 99. Sarris J., Ravindran A., Yatham L., Marx W., Rucklidge J. J., McIntyre R. S., Akhondzadeh S., Benedetti F., Caneo C., Cramer H., Cribb L., de Manincor M., Dean O., Deslandes A. C., Freeman M. P., Gangadhar B., Harvey B. H., Kasper S., Lake J., Lopresti A., Lu L., Metri N.-J., Mischoulon D., Ng C. H., Nishi D., Rahimi R., Seedat S., Sinclair J., Su K.-P., Zhang Z.-J., Berk M. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J. Biol. Psychiatry*. 2022. Vol. 23, No 6. P. 424–455. doi: 10.1080/15622975.2021.2013041.
 100. Scott J. M., Molloy A. M., Kennedy D. G., Kennedy S., Weir D. G. Effects of the disruption of transmethylation in the central nervous system: an animal model. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 1994. Vol. 154. P. 27–31. doi: 10.1111/j.1600-0404.1994.tb05406.x.
 101. Scott P. D., Knoop M., McMahon, Braganza J. M., Hutchinson I. V. S-Adenosyl-L-methionine protects against haemorrhagic pancreatitis in partially immunosuppressed pancreaticoduodenal transplant recipients. *Drug Invest.* 1992. Vol. 4, No 4. P. 69–77.
 102. Seyoum G. *In vitro* effect of s-adenosyl methionine on ethanol embryopathy in the rat. *Exp. Toxic. Pathol.* 1994. Vol. 46. P. 177–181.
 103. Shi H., Mu W. D., Zhang B., Meng T., Zhang S.-T., Zhou D.-S. Potential role of S-adenosylmethionine in osteosarcoma development. *Onco Targets Ther.* 2016. Vol. 9. P. 3653–9. doi: 10.2147/OTT.S101408.
 104. Skrypyk R. I., Maslova G. S., Skrypyk I. N. The effect of S-ademetionine on plasma citrulline level during chemotherapy-induced oxidative stress in patients with chronic lymphoproliferative disorders. *Wiad Lek.* 2022. Vol. 75, No 6. P. 1553–1557. doi: 10.36740/WLek202206123.
 105. Stramentinoli G. Pharmacologic aspects of S-Adenosylmethionine: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Am. J. Medicine.* 1987. Vol. 83, No 5A. P. 35–42.
 106. Surtees R. Association of demyelination with deficiency of cerebrospinal-fluid S-adenosylmethionine in inborn errors of methyl-transfer pathway. *Lancet.* 1991. Vol. 338. P. 1551–1554.
 107. Thom H. Anti-ischemic activity of S-adenosyl-L-methionine (S-AdMe) during hypoxia/reoxygenation in the isolated perfused rat liver. *Drug Invest.* 1992. Vol. 4, No 4. P. 64–68.
 108. Tobin D., Vuckovic A., Sarris J. Targeting divergent pathways in the nutritional management of depression. *Nutrients.* 2024. Vol. 16, No 16. P. 2806. doi: 10.3390/nu16162806.
 109. Tsikas D., Hanff E., Bollenbach A. S-Adenosyl-L-methionine towards hepatitis C virus expression: Need to consider S-Adenosyl-L-methionine's chemistry, physiology and pharmacokinetics. *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23, No 40. P. 7343–7346. doi: 10.3748/wjg.v23.i40.7343.
 110. Tsuji M., Kodama K., Oguchi K. Protective effect of S-adenosyl-L-methionine against CCl₄-induced hepatotoxicity in cultured hepatocytes. *Jpn J. Pharmacol.* 1990. Vol. 52, No 2. P. 209–14. doi: 10.1254/jjp.52.209.
 111. Ullah H., Di Minno A., Esposito C. Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomed. Pharmacother.* 2022. Vol. 156. P. 113930. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113930.
 112. Ullah H., Khan A., Rengasamy K., Di Minno A., Sacchi R., Daglia M. The efficacy of S-adenosyl methionine and probiotic supplementation on depression: a synergistic approach. *Nutrients.* 2022. Vol. 14, No 13. P. 2751. doi: 10.3390/nu14132751.
 113. Veal N., Hsieh C. L., Xiong S., Mato J. M., Lu S., Tsukamoto H. Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF-alpha promoter activity by S-adenosylmethionine and 5'-methylthioadenosine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287, No 2. P. G352–62. doi: 10.1152/ajpgi.00316.2003.
 114. Vincenzi B., Santini D., Frezza A., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin Drug Saf.* 2011. Vol. 10, No 3. P. 345–9. doi:10.1517/14740338.2011.562888.
 115. Wang Y., Muylaert C., Wyns A., Vlummens P., De Veirman K., Vanderkerken K., Zaal E., Berkers C., Moreaux J., De Bruyne E., Menu E. S-adenosylmethionine biosynthesis is a targetable metabolic vulnerability in multiple myeloma. *Haematologica.* 2024. Vol. 109, No 1. P. 256–271. doi: 10.3324/haematol.2023.282866.
 116. Wei B. Clinical comparison of two different formulations of S-adenosylmethionine for acute cholestatic hepatitis. *Chinese Hepatology.* 2016. Vol. 21, No 6. P. 490–492.
 117. Wortham M., He L., Gyamfi M., Copple B. L., Wan Y.-J. Y. The transition from fatty liver to NASH associates with S-AdMe depletion in db/db mice fed a methionine choline-deficient diet. *Dig. Dis. Sci.* 2008. Vol. 53, No 10. P. 2761–74. doi: 10.1007/s10620-007-0193-7.
 118. Xie W., Zhao H., Chen Y. A retrospective, multi-center, post-marketing observational study to evaluate the effectiveness of ademetionine 1,4-butanedisulfonate injection (Transmetil) treatment in chinese patients with intrahepatic cholestasis caused by viral hepatitis. *Infection International.* 2013. Vol. 2, No 2. P. 71–80.

119. Yousef I. M. Effect of complete sulfation of bile acids on bile formation: Role of conjugation and number of sulfate groups. *Hepatology*. 1992. Vol. 15. P. 438–445.
120. Zhang F., Gu J. X., Zou X., Zhuge Y.-Z. Protective effects of S-adenosylmethionine against CCl₄ – and ethanol-induced experimental hepatic fibrosis. *Mol. Biol. (Mosk)*. 2016. Vol. 50, No 2. P. 284–90. doi: 10.7868/S0026898416020270.
121. Zhang W., Bai Y., Hao L., Zhao Y., Zhang L., Ding W., Qi Y., Xu Q. One-carbon metabolism supports s-adenosylmethionine and m6A methylation to control the osteogenesis of BMSCs and bone formation. *J. Bone*

Miner. Res. 2024. Vol. 39, No 9. P. 1356–1370. doi: 10.1093/jbmr/zjae121.

122. Zhang Y., Lu L., Victor D., Xin Y., Xuan S. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Hepat. Mon.* 2016. Vol. 16, No 8. P. e38558. doi: 10.5812/hepatmon.38558.
123. Zhang Y., Ma R., Deng Q., Wang W., Cao C., Yu C., Li S., Shi L., Tian J. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D-galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation. *J. Chem. Neuroanat.* 2023. Vol. 128. P. 102232. doi: 10.1016/j.jchemneu.2023.102232.

УДК 615.244+615.272:616–036.8
doi: 10.33149/vkr.2025.01.02

UA Адеметіонін: від фармакології до клінічної ефективності. Клінічне застосування і його перспективи на основі доказової медицини

Н. Б. Губерґріц

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: адеметіонін, Гептрал[®], трансметилування, транссульфування, антихолестатичний ефект, перспективи клінічного застосування

У статті докладно проаналізовано дані літератури щодо фізіологічної ролі адеметіоніну в біохімічних процесах, проведено патофізіологічне обґрунтування доцільності лікування препаратом Гептрал[®] пацієнтів із холестатичними захворюваннями печінки, алкогольною хворобою печінки, неалкогольною жировою хворобою печінки, з її лікарськими ураженнями, вірусними гепатитами. Описано антидепресивні властивості лікарського засобу Гептрал[®], його значення при різних захворюваннях психічної сфери. Патофізіологічні та експериментальні дані проілюстровані результатами клінічних досліджень, що підтверджують ефективність препарату в лікуванні пацієнтів із захворюваннями печінки, депресією, алкогольною абстиненцією та ін. Описано результати досліджень щодо безпечності лікарського засобу Гептрал[®] і перспективи його використання в клінічній практиці. Наведено дані експериментальних і клінічних досліджень, що демонструють протизапальну, антифібротичну, цитопротекторну, протівірусну активність. Розглянуто результати нещодавнього систематичного огляду, у якому доведено здатність адеметіоніну, незалежно від способу введення (парентерального або ентерального), ефективно нівелювати прояви втоми, спричиненої різними захворюваннями печінки, як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Доведено, що антидепресивна дія адеметіоніну є порівнянною з ефективністю монотерапії іміпраміном або есциталопрамом; одночасне вживання адеметіоніну та пробіотичних штамів упродовж трьох місяців поліпшує якість життя хворих на субклінічну, легку та помірну депресію, які не чутливі або не переносять антидепресанти. Особливу увагу приділено антиоксидантній активності адеметіоніну, що дає змогу використовувати його при неопластичній патології як ад'ювантний засіб при гліобластомі, колоректальному раку, раку передміхурової залози, множинній

мієломі. Доведено, що адеметіонін зменшує втому у хворих на колоректальний рак на тлі режимів хіміотерапії, що ґрунтуються на застосуванні оксаліплатину.

EN Ademetionine: from pharmacology to the clinical efficacy. Clinical application and its perspectives based on evidence-based medicine

N. B. Gubergrits

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: ademetionine, Heptral[®], transmethylation, transsulfonation, anticholestatic effect, prospects of clinical application

The article presents the detailed analysis of literature concerning ademetionine physiological role in biochemical processes. There was conducted pathophysiological substantiation of Heptral[®] appropriateness in treatment of liver cholestatic diseases, alcoholic liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, liver drug injuries, viral hepatitis. There was described antidepressant properties of Heptral[®] and its significance in different psychic pathology as well. Pathophysiological and experimental data were illustrated with results of clinical trials, which justify effectiveness of the preparation in treatment of liver diseases, depression, abstinent syndrome etc. There were cited trial results regarding Heptral[®] safety and prospects of its use in the clinical practice. The data of experimental and clinical studies demonstrating anti-inflammatory, antifibrotic, cytoprotective, antiviral activity are presented. The results of a recently presented systematic review are considered, which proved the ability of ademetionine, regardless of the route of administration (parenteral or enteral), to effectively offset the manifestations of fatigue caused by various liver diseases, both in the short and long term. It has been proved that the antidepressant effect of ademetionine is comparable to the efficacy of monotherapy with imipramine or escitalopram; combined administration of ademetionine and probiotic strains for three months improves the quality of life of patients with subclinical, mild and moderate depression who are not sensitive to or cannot tolerate antidepressants. Special attention is paid to the antioxidant activity of ademetionine, which allows its use in neoplastic pathology as an adjuvant agent in glioblastoma, colorectal cancer, prostate cancer, multiple myeloma. It was proved that ademetionine reduces fatigue in patients with colorectal cancer against the background of chemotherapy regimens based on the use of oxaliplatin.