

9	Громова И.Н.	поликлиника №3
10	Иксанова Н.М.	поликлиника №1
11	Заикин Г.И.	поликлиника №3
12	Кабдыкаримова Д.Б.	поликлиника №1
13	Оралбаева З.П.	поликлиника №3
14	Хамитжанова А.Ж.	поликлиника №1
15	Пак Р.С.	поликлиника №5
16	Фаст Н.И.	поликлиника №1
17	Кабаканова А.Х.	поликлиника №3
18	Лункина Г.И.	поликлиника №1

Костанай

№	ФИО	Место работы
1	Аленова К.К. – Региональный координатор проекта	ОДБ
2	Тарбакова А.К.	ДП №4
3	Мырзахметов У.К	ДП №4
4	Штукина Н.С.	ДП №4
5	Исингазина К.Х.	ДП №4
6	Багутский В.И.	ДП №4
7	Раисова А.М.	ДП №4
8	Морозова Л.В.	ДП №4
9	Шектибаева Г.Г.	ДП №4
10	Байдагулова А.О.	ДП №1
11	Жиентаева Р.А.	ДП №1
12	Ибрашева Д.С.	ДП №1
13	Кузнецова Н.И.	ДП №3
14	Шаповалова Т.И.	ДП №3
15	Богуцкий В.И.	ДП №4
16	Письмак Л.В.	ДП №4
17	Кольчерина Т.А.	ДП №2
18	Ткаченко Т.А.	ДП №2
19	Шайсултанов М.К.	ДП №2
20	Конуршинович В.А	ДП №2
21	Сирутис А.Ю.	ДП №2
22	Ахметова Е.А.	ДП №2

23	Андреева Т.А.	ДП №2
24	Фаткулина М.М.	ДП №2

Усть-Каменогорск

№	ФИО	Место работы
1	Зайченко – Е.А. Региональный координатор проекта	
2	Побединская Т.Н.	ДБ №2
3	Кудинова О.Н.	ДБ №2
4	Семенова В.В.	ДБ №1
5	Маркова Т.В.	ДБ №1
6	Ягудина А.Х.	ДБ №1
7	Мукашева Н.К.	ДБ №1
8	Кунчинова К.Т.	ДБ №1
9	Грошева Т.В.	ДБ №1
10	Сагайдакова Н.В.	ДБ №1
11	Амрешева Ю.С.	ДБ №1
12	Шапарова А.К.	ДБ №1
13	Паламарчук Н.Г.	ДБ №2
14	Громова Л.К.	ДБ №1
15	Иванова Т.П.	ДБ №1
16	Лисовская О.В.	ДБ №2

Шымкент

№	ФИО	Место работы
1	Койшибаева Н.К. – Региональный лидер проекта	Областная детская больница (ОДБ)
2	Бекмухамедова М.	ГП №5
3	Кадырбаева Р.	ОКДМЦ
4	Юсупова Р.	ГДП №1
5	Хан Е.	ГДП №1
6	Нагаткина И.В.	ГП №5
7	Мухитдинова Д.	ГДП №1
8	Маукилова А.К.	ГДП №2
9	Исахов С.А.	ОДБ
10	Джунусова Г.К.	ДП №3

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 616.36-002-004-08:615.24

К.Л. ЮРЬЕВ

Редакция журнала «Український медичний часопис»

**АДЕМЕТИОНИН ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПЕЧЕНИ.
ДОКАЗАТЕЛЬНОЕ ДОСЬЕ**

Адеметионин – производное серусодержащей незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ). Его еще называют активным метионином, поскольку именно адеметионин является фактическим донатором метильных групп в реакциях трансметилирования. Биохимия адеметионина, роль в патогенезе различных заболеваний и механизмы терапевтического (в том числе гепатопротекторного) действия достаточно хорошо изучены, обширны и требуют отдельного рассмотрения.

Цель этой работы – обзор данных доказательной медицины в отношении эффективности и безопасности применения адеметионина при заболеваниях печени.

В рамках работы рассмотрены результаты трех метаанализов результатов применения адеметионина в гепатологии:

1) метаанализ клинических испытаний адеметионина при внутривнутрипеченочном холестазах (Frezza M., Terpin M., 1992; Frezza M., 1993);

2) метаанализ (систематический обзор) результатов применения адеметионина при лечении пациентов с заболеваниями печени, а также пациентов с депрессией и остеоартрозом (Hardy M. et al., 2002);

3) систематический обзор Кокрановского сотрудничества, посвященный более узкому аспекту применения адеметионина при алкогольной болезни печени (Rambaldi A., Gluud C., 2006).

Согласно этому доосье эффективность и безопасность адеметионина доказана при внутривнутрипеченочном холестазах, который представляется «конечным общим путем» многих хронических заболеваний и патологических состояний печени.

Ключевые слова: адеметионин, метаанализ, болезни печени, внутривнутрипеченочный холестаз, холестаз беременных, гепатиты, цирроз печени, алкогольная болезнь печени.

Адеметионин (син.: S-аденозил-L-метионин, сульфаденозил-L-метионин. S-аденозилметионин; англ.: S-adenosyl-L-methionine/SAMe, S-adenosylmethionine, ademetionine) – производное серусодержащей незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ). Его еще называют активным метионином, поскольку именно адеметионин, а не свободный метионин, является фактическим донатором метильных групп в реакциях трансметилирования (Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1983).

Химическое строение адеметионина впервые было представлено G.L. Catoni в 1952 г. (Cantoni G.L., 1952). Адеметионин присутствует во всех живых клетках и играет ключевую роль в важнейших биохимических реакциях (трансметилирование, транссульфирование, синтез полиаминов). Чрезвычайно важная роль адеметионина для нормального функционирования человеческого организма послужила обоснованием его исследования в качестве потенциального терапевтического агента при большом числе патологических состояний, включая заболевания печени (Lieber C.S., 2002; Lieber C.S., Packer L., 2002; Martinez-Chantar M.L. et al., 2002; Cederbaum A.I., 2010).

Согласно унифицированной анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств – классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) – адеметионин¹ относится к аминокислотам и их производным группы А «Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм» (код препарата А16А А02). Препарат показан при хроническом гепатите, внутрипеченочном холестазах, циррозе печени, печеночной энцефалопатии, депрессивных синдромах, абстинентном синдроме (Компендиум 2010 – лекарственные препараты, 2010).

Биохимия адеметионина, роль в патогенезе различных заболеваний и механизмы терапевтического (в том числе гепатопротекторного) действия достаточно хорошо изучены, обширны и требуют отдельного рассмотрения. Цель этой работы – обзор данных доказательной медицины в отношении эффективности и безопасности применения адеметионина при заболеваниях печени.

Доказательная база адеметионина в гепатологии

Как правило, в схемах оценки силы (уровней) доказательств относительно эффектов медицинских вмешательств на первом месте (наиболее доказательные) стоят результаты метаанализов² высокого методологического качества, затем – систематических обзоров³ рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ)⁴ или отдельных РКИ с низким риском систематической

ошибки, а далее по нисходящей – значительно менее убедительные (более слабые) доказательства, к которым относят результаты нерандомизированных контролируемых исследований, а также исследований случай – контроль или когортных исследований, неаналитических исследований (описания случаев или серии случаев), мнения экспертов.

Поэтому поиск релевантных публикаций мы сфокусировали прежде всего на идентификации наиболее доказательных источников – метаанализов, систематических обзоров, РКИ.

В результате электронного поиска, прежде всего в электронном архиве Национальной медицинской библиотеки США (PubMed.gov), мы выявили 3 крупных метаанализа (систематических обзора):

1) самый ранний метаанализ клинических испытаний адеметионина при внутрипеченочном холестазах, опубликованный в 1992-1993 гг. (Frezza M., Terpin M., 1992; Frezza M., 1993);

2) наиболее крупный на сегодняшний день метаанализ (систематический обзор) результатов применения адеметионина при лечении пациентов с заболеваниями печени, а также двух других категорий – с депрессией и остеоартрозом (Hardy M. et al., 2002);

3) систематический обзор Кокрановского сотрудничества⁵, впервые опубликованный в 2006 г. (Кокрановские обзоры регулярно проверяются и при необходимости дополняются), и посвященный более узкому аспекту применения адеметионина при алкогольной болезни печени (Rambaldi A., Gluud C., 2006).

Здесь уместно привести достаточно интересные данные исторического характера в отношении хронологии клинических исследований адеметионина. Как мы уже отмечали выше, адеметионин открыт в 1952 г. Однако лишь в 1974 г. в Италии впервые появилось его стабильное производное (природный адеметионин нестабилен), пригодное для парентерального применения. В первых клинических наблюдениях, аргументированных теоретическими предпосылками и предшествующими экспериментальными исследованиями, была продемонстрирована потенциальная роль адеметионина в лечении пациентов с депрессией. В дальнейшем эффективность адеметионина в редукции симптомов депрессии нашла подтверждение в клинических испытаниях.

Кроме того, в ранних клинических испытаниях адеметионина у пациентов с депрессией отмечено уменьшение выраженности сопутствующих симптомов остеоартроза (боль, воспаление). Эти выявленные случайным образом эффекты адеметионина впоследствии нашли подтверждение в клинических исследованиях.

¹В Украине зарегистрирован препарат ГЕПТРАЛ® компании «Абботт Лабораториз С.А.» («Abbott Lab.»).

²Метаанализ (meta-analysis) – применение статистических методов при создании систематического обзора в целях объединения результатов, включенных в обзор исследований. Метаанализом также называют систематические обзоры, в которых используют этот статистический метод (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

³Систематический обзор – systematic review (systematic overview) – обзор, в котором четко сформулирован вопрос, для составления использованы подробные и систематические методы поиска, отбора и критической оценки исследований, относящихся к теме обзора, а также сбора и анализа данных исследований, включенных в обзор. Анализ и обобщение результатов включенных в обзор исследований проводят с применением статистических методов (метаанализа) и без них (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

⁴Рандомизированное контролируемое испытание (син.: рандомизированное клиническое испытание) – Randomized Controlled Trial/RCT (син.: Randomized Clinical Trial) – эксперимент, в котором исследователи проводят случайное отнесение отобранных для участия в испытании лиц к группам (например, лечения или контроля), в которых будет или не будет проведено одно или несколько вмешательств, требующих сравнения. Результаты оценивают путем сравнения исходов в группе лечения и группе контроля (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

⁵Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration, <http://www.cochrane.org>) – международная организация, цель которой – помощь в принятии основанных на достоверной информации решений по вопросам здоровья. Для этого Кокрановское сотрудничество занимается подготовкой, обновлением и обеспечением доступности систематических обзоров о пользе и риске медицинских вмешательств. Подробно о Кокрановском сотрудничестве см. «Укр. мед. часопис», 2000, 6(20): 6-15 (<http://www.umj.com.ua/article/1981>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/20/pdf/998_rus.pdf). Глоссарий Кокрановского сотрудничества см. «Укр. мед. часопис», 2001, 1(21): 115-135 (<http://www.umj.com.ua/article/1929>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/21/pdf/972_rus.pdf).

В результате продолжающихся биохимических исследований было установлено, что адеметионин играет ключевую роль в синтезе глутатиона – одного из основных антиоксидантов в печени. Эти данные позволили предположить потенциальную терапевтическую роль адеметионина при поражениях печени, что вскорости было подтверждено в экспериментальных моделях на животных, а затем и в клинических исследованиях при различной патологии печени, в частности при внутрипеченочном холестазе.

Во всех ранних исследованиях адеметионин применяли парентерально (внутривенно или внутримышечно), что было связано с отсутствием его стабильной формы для перорального применения. Появление адеметионина в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (специальной оболочкой, которая растворяется только в кишечнике), в значительной мере способствовало его развитию как фармацевтического средства и привело к более широкому применению.

В самый первый метаанализ (Frezza M., Terpin M., 1992; Frezza M., 1993) были включены результаты 6 контролируемых испытаний адеметионина при внутрипеченочном холестазе у пациентов с различными заболеваниями печени и у беременных (Frezza M. et al., 1984; 1987a; 1990a; b; Adachi Y et al., 1986; Ribalta J. et al., 1991).

Терапевтический эффект адеметионина через 15-30 дней лечения статистически значимо превышал таковой плацебо в отношении следующих исходов:

- полное прекращение кожного зуда (77,6% vs 27,8%, $p < 0,00001$; отношение шансов (ОШ)⁶ – 9,23, $p < 0,001$);
- полная нормализация или улучшение на 50% уровня общего билирубина в сыворотке крови (65,2% vs 28,6%, $p < 0,00001$; ОШ – 4,69, $p < 0,001$);
- полная нормализация или улучшение на 50% уровня связанного (прямого) билирубина в сыворотке крови (52,3% vs 27,7%, $p < 0,00001$; ОШ – 2,52, $p < 0,01$);
- полная нормализация или улучшение на 50% уровня аланинаминотрансферазы (52,4% vs 20%, $p < 0,00001$; ОШ – 3,38, $p < 0,01$);
- полная нормализация или улучшение на 50% активности гамма-глутамил-транспептидазы (42,9% vs 18,1%, $p < 0,00001$; ОШ – 3,33, $p < 0,01$);
- полная нормализация или улучшение на 50% активности щелочной фосфатазы (24,1% vs 12,5%, $p < 0,01$; ОШ – 1,65).

Подводя итоги метаанализа, авторы отмечают симптоматический характер терапевтического эффекта адеметионина и ратуют за дальнейшее изучение его влияния на клинические исходы – течение болезни и выживаемость пациентов.

Опубликованный спустя 10 лет метаанализ (систематический обзор) M. Hardy и соавторов (2002) является результатом всеобъемлющего поиска и анализа информации относительно применения адеметионина с момента его внедрения в клиническую практику. Этот документ представляет собой доказательный отчет, подготовленный Агентством по оценке исследований в области здравоохранения и изучению качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality/AHRQ, <http://www.ahrq.gov>) Департамента здравоохранения и социальных служб США (U.S.

Department of Health and Human Services/HHS, <http://www.hhs.gov>). Поскольку и на сегодняшний день этот систематический обзор/метаанализ является наиболее исчерпывающим обзором литературы и обобщением результатов применения адеметионина при лечении пациентов с заболеваниями печени, считаем необходимым достаточно подробно осветить его основные положения.

Метаанализ/ систематический обзор AHRQ

Публикации относительно терапевтического применения адеметионина M. Hardy и соавторы (2002) идентифицировали в 25 базах данных биомедицинской информации, в списках источников литературы из обзорных статей и метаанализов, при контакте с экспертами в соответствующих областях. В результате поиска авторы выявили 1624 релевантные статьи, из которых 294 были отобраны для дальнейшего рассмотрения (метаанализы, результаты клинических испытаний, дополнительная информация).

В систематический обзор включали только РКИ адеметионина. Язык публикации не являлся причиной исключения. Около 25% отобранных публикаций были не на английском языке (в основном – на итальянском).

Критериям включения в систематический обзор/метаанализ соответствовали 99 публикаций, отражающих результаты 102 РКИ адеметионина, из которых 41 – при различной патологии печени (9 – при холестазе у беременных, 12 – при холестазе вследствие другой патологии печени, 7 – при циррозе печени, 8 – при гепатите, 4 – при других хронических болезнях печени, 1 – при трансплантации печени).

Для обобщения данных авторы по возможности использовали метаанализ. Достаточное количество однородных результатов исследований позволило провести метаанализ эффективности адеметионина при холестазе у беременных (по сравнению с плацебо и активным лечением), а также при внутрипеченочном холестазе вследствие заболеваний печени (по сравнению с плацебо). Результаты исследований с гетерогенными (неоднородными) данными оценивались качественно (описательно).

Холестаз беременных

Для метаанализа эффектов адеметионина при холестазе у беременных были избраны 2 исхода, наиболее часто отмечавшихся в клинических испытаниях и наиболее значимых с клинической точки зрения, – кожный зуд и уровень билирубина в сыворотке крови.

Кожный зуд

Для оценки эффективности адеметионина в отношении кожного зуда были отобраны 9 РКИ. По разным причинам методологического характера (дублирующие публикации, отсутствие необходимых для расчета величины эффекта вмешательства данных) 3 исследования были исключены из метаанализа. В результате этого 6 исследований были включены в метаанализ (Frezza M. et al., 1984; 1990a; Lafuenti G. et al., 1988; Ribalta J. et al., 1991; Nicastrì P. et al., 1998; Roncaglia N. et al., 2000). В одном РКИ было 4 ветви (вида вмешательства) – плацебо, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и УДХК + адеметионин (Nicastrì P. et al., 1998). Два исследования (Frezza M. et al., 1984; Lafuenti G. et al., 1988) имели 3 ветви – плацебо и адеметионин в двух дозах. Три исследования имели по 2 ветви – УДХК и адеметио-

⁶Отношение шансов (ОШ) – Odds Ratio (OR) – наступления события в экспериментальной группе (группе вмешательства) к шансам наступления события в контрольной группе. Шанс – это отношение числа лиц в группе, у которых данное событие наступило. ОШ, равное единице, свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов ОШ менее единицы подтверждает эффективность вмешательства, направленного на снижение риска этого исхода. При низкой частоте события, ОШ приблизительно равно относительному риску (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

нин (Roncaglia N. et al., 2000), плацебо и адеметионин (Frezza M. et al., 1990a) и маннитол (в качестве плацебо) и адеметионин (Ribalta J. et al., 1991). Для метаанализа отбирались оценки исхода, максимально приближенные ко времени родов. Фактические сроки оценок варьировали от времени родов (в одном исследовании) до 20 дней после родов (в нескольких исследованиях).

В результате метаанализа установлено, что по сравнению с плацебо применение адеметионина при холестазах у беременных ассоциировано со значительным уменьшением выраженности кожного зуда. Величина этого эффекта составила почти 1 стандартное отклонение (-0,95; 95% доверительный интервал (ДИ)⁷ [-1,45; -0,45]).

Отрицательное значение величины эффекта вмешательства указывает на то, что применение адеметионина ассоциировано с уменьшением выраженности анализируемого исхода по сравнению с плацебо (в данном случае) или УДХК (см. ниже).

Поскольку было идентифицировано только 2 испытания, в которых сравнивали эффекты адеметионина и УДХК в отношении выраженности кожного зуда при холестазах у беременных, метаанализа их результатов не проводили, но ограничились описательной характеристикой.

Данные обоих исследований подтвердили существенные преимущества применения адеметионина, и УДХК при сравнении результатов лечения с исходными параметрами. В исследовании N. Roncaglia и соавторов (2000) адеметионин был несколько эффективнее УДХК в лечении кожного зуда ($p=0,02$; величина эффекта -1,52; 95% ДИ [-2,50; -0,54]). Более того, комбинация УДХК + адеметионин оказывала больший клинический эффект в отношении обоих исходов (кожный зуд, уровень билирубина в сыворотке крови) по сравнению с монотерапией УДХК, причем эффект в отношении кожного зуда был также большим по сравнению с таковым в отношении уровня билирубина ($p<0,0003$; $p<0,002$).

Следует отметить, что выраженная и сопоставимая терапевтическая эффективность адеметионина и УДХК в отношении кожного зуда при внутрипеченочном холестазах у беременных отмечалась N. Roncaglia и соавторами и в более позднем исследовании (Roncaglia N. et al., 2004), а также другими авторами (Binder T. et al., 2006a; b). В этих же исследованиях также подтвердились данные N. Roncaglia и соавторов (2000) о большей клинической эффективности комбинации УДХК + адеметионин по сравнению с монотерапией УДХК в отношении обоих исходов (кожный зуд, уровень билирубина). Этот синергический эффект УДХК и адеметионина при внутрипеченочном холестазах у беременных T. Binder и соавторы (2006a; b) считают перспективной терапевтической опцией, заслуживающей дальнейшего исследования, в частности в отношении безопасности плода (Binder T. et al., 2006a; b).

Уровень билирубина

Для оценки эффективности адеметионина в отношении уровня билирубина в сыворотке крови при холестазах у беременных также были отобраны 9 РКИ. После исключения 2 исследований (дублирующие публикации, отсутствие необходимых для расчета величины эффекта вмешательства данных) в метаанализ были включены результаты 7 РКИ (Frezza M. et al., 1984; 1987b; Lafuenti G. et al., 1988; Ribalta J. et al., 1991; Nicastrì P. et al., 1998; Floreani A. et al., 1996; Roncaglia N. et al., 2000).

Распределение включенных в этот метаанализ испытаний по характеру вмешательств (ветвям исследований) частично приведено выше (Frezza M. et al., 1984; Lafuenti G. et al., 1988; Ribalta J. et al., 1991; Nicastrì P. et al., 1998; Floreani A. et al., 1996; Roncaglia N. et al., 2000). Добавим, в исследовании A. Floreani и соавторов (1996) тестировали эффекты адеметионина по сравнению с УДХК, а в исследовании M. Frezza и соавторов (1987b) – по сравнению с плацебо.

В результате этого метаанализа установлено, что по сравнению с плацебо применение адеметионина при холестазах у беременных ассоциировано со значительным снижением повышенного уровня билирубина в сыворотке крови. Величина этого эффекта вмешательства составила около 1,3 стандартного отклонения (-1,32; 95% ДИ [-1,76; -0,88]).

Отрицательное значение величины эффекта вмешательства указывает на то, что применение адеметионина ассоциировано со снижением анализируемого исхода по сравнению с плацебо.

Испытаний, в которых сравнивали эффекты адеметионина и УДХК в отношении концентрации билирубина в сыворотке крови при холестазах у беременных, было идентифицировано всего 3. Поэтому метаанализа их результатов не проводили, а ограничились качественной характеристикой. В одном исследовании различий в эффективности между адеметионином и УДХК не было выявлено, а 95% ДИ был очень широким (Nicastrì P. et al., 1998). В двух других исследованиях (Floreani A. et al., 1996; Roncaglia N. et al., 2000) эффективность УДХК превышала таковую адеметионина (величина эффекта – около одного стандартного отклонения). В связи с неоднородностью этих результатов авторы систематического обзора не смогли сделать однозначного вывода по вопросу сравнительной эффективности адеметионина и УДХК в отношении изучаемого исхода.

Внутрипеченочный холестаз при болезнях печени

В 12 РКИ эффекты адеметионина изучали при внутрипеченочном холестазах, обусловленном различными заболеваниями печени (за исключением холестаза беременных). Поскольку внутрипеченочный холестаз представляется «конечным общим путем» многих хронических заболеваний и патологических состояний печени, авторы расценили эти исследования как клинически достаточно однородные для возможности проведения статистического объединения результатов. Как и в метаанализе при холестазах беременных, в данном случае были избраны два исхода – кожный зуд и содержание билирубина в сыворотке крови. Для метаанализа отбирали оценки исхода, выполненные около 14-го дня исследования (продолжительность вмешательства 10 дней рассматривали слишком короткой для включения в метаанализ).

В большинстве идентифицированных исследований данные представлялись раздельно в отношении пациентов с хронической или острой патологией печени. В связи с неоднородностью данных M. Hardy и соавторы (2002) сосредоточили внимание на результатах исследований при хронических заболеваниях печени.

Данные двух исследований с участием пациентов с острой патологией печени авторы анализируют отдельно.

Кожный зуд

В отличие от исследований при холестазах у беременных, только одно из 12 анализируемых РКИ содержало

⁷Доверительный интервал (ДИ) – Confidence Interval (CI) – область, в пределах которой «истинная» величина (например, величина эффекта вмешательства) располагается с определенной степенью вероятности (например, 95 или 99%) (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

средние значения шкалы количественной оценки выраженности кожного зуда. В связи с этим для оценки эффекта вмешательства в отношении этого исхода авторы метаанализа проводили расчет относительного риска (ОР)⁸. ОР < 1 свидетельствует в пользу большей терапевтической эффективности адеметионина.

По разным причинам методологического характера (дублирующие публикации, отсутствие необходимых для метаанализа оценок исходов, отсутствие данных, необходимых для расчета величины эффекта вмешательства и др.) из метаанализа были исключены 8 исследований. В результате в метаанализ были включены данные 4 исследований (Frezza M. et al., 1987a; 1990b; Manzillo G. et al., 1992; Qin B. et al., 2000). Во всех этих исследованиях эффекты адеметионина сравнивали с плацебо.

В результате метаанализа установлена более высокая эффективность адеметионина по сравнению с плацебо в устранении кожного зуда у пациентов с внутрипеченочным холестазом, обусловленным хроническими заболеваниями печени. Величина ОР этого симптома была значительно меньше 1 ($p < 0,001$) и составила 0,45 (95% ДИ [0,37; 0,58]). Это означает, что вероятность избавиться от зуда была в 2 раза выше у пациентов, принимавших адеметионин, по сравнению с группой плацебо.

Уровень билирубина

В результате исключения ряда исследований в силу методологических недостатков (дублирующие публикации, отсутствие данных, необходимых для расчета величины эффекта вмешательства, отсутствие необходимых для метаанализа оценок исходов и др.), в метаанализ эффективности адеметионина в отношении уровня билирубина в сыворотке крови при внутрипеченочном холестазах, обусловленном различными заболеваниями печени, были включены 5 РКИ (Bombardieri G. et al., 1985; Adachi Y et al., 1986; Frezza M. et al., 1990b; Manzillo G. et al., 1992; Qin B. et al., 2000). Во всех 5 исследованиях эффекты адеметионина сравнивали с плацебо у пациентов с хронической патологией печени. Оценку влияния адеметионина на уровень билирубина в сыворотке крови проводили аналогично таковой в метаанализе при холестазах у беременных.

В результате метаанализа установлена более высокая эффективность адеметионина по сравнению с плацебо в снижении повышенного уровня билирубина в сыворотке крови у пациентов с внутрипеченочным холестазом, обусловленным хроническими заболеваниями печени. Объединенный ОР этого исхода был значительно меньше 1 ($p = 0,02$) и составил -0,63 (95% ДИ [-1,16; -0,10]).

Как упоминалось выше, в 2 исследованиях были представлены результаты применения адеметионина для устранения холестаза у пациентов с острым гепатитом (Manzillo G. et al., 1992; Qin B. et al., 2000). В обоих исследованиях установлено выраженное и статистически значимое снижение повышенного уровня билирубина, а также нормализацию других биохимических показателей функции печени после лечения адеметионином по сравнению с плацебо.

Результаты исследований, не включавшихся в метаанализы

Ввиду гетерогенности (как в отношении диагнозов, так и анализируемых исходов), в метаанализы не включались результаты 20 клинических испытаний. Их краткая характеристика приведена ниже.

Гепатиты

Влияние адеметионина на биохимические показатели у пациентов с острыми и хроническими гепатитами изучали в 8 исследованиях (Miglio F et al., 1975; Di Pal-ma D. et al., 1978; Pecoraro V. et al., 1979; Musso A. et al., 1980; Jorge A.D., 1985; Botero R.C., Delgado C., 1991; Diaz Belmont A. et al., 1996; Trespi E. et al., 1997). Эти исследования характеризовались существенной неоднородностью. Вместе с тем их результаты в целом свидетельствуют о положительном эффекте адеметионина по сравнению с плацебо в отношении нормализации уровня трансаминаз у этой категории пациентов. Эффекты в отношении клинических показателей (смертность, качество жизни и др.) в этих исследованиях не были представлены.

Цирроз печени

Эффекты адеметионина у пациентов с циррозом печени различной этиологии, включая острые и хронические вирусные инфекции, злоупотребление алкоголем, изучались в 7 РКИ (Ideo G., 1975; Labo G., Gasbarrini G.B., 1975; Gentile S. et al., 1990; Persico M. et al., 1990; Marchesini G. et al., 1992; Loguercio C. et al., 1993; Mato J.M. et al., 1999).

Из всех 7 исследований М. Hardy и соавторы (2002) выделили двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое РКИ J.M. Mato и соавторов (1999) как самое крупное и отличающееся наиболее высоким методологическим качеством – среднее значение качества исследования по шкале Jadad (Jadad A.R. et al., 1996) составило 5 (из 5 возможных). В этом исследовании принимали участие пациенты с алкогольным циррозом печени. В результате применения адеметионина в течение 2 лет наряду с улучшением лабораторных показателей функции печени в исследовании установлен статистически значимый клинический эффект, который заключался в увеличении выживаемости пациентов с циррозом печени класса А или В по классификации Чайлда (Child).

Другие болезни печени

И, наконец, еще одну группу из 5 испытаний адеметионина выделили М. Hardy и соавторы (2002) – при хронических заболеваниях печени, которые не обязательно сопровождалась циррозом или холестазом (Mascio G. et al., 1981; Bresci G., Marchioro M., 1982; Micali M. et al., 1983; Vendemiale G. et al., 1989), а также после ортотопической трансплантации печени (Wong T. et al., 1998). Наиболее последовательным эффектом адеметионина (по сравнению с плацебо) в этих исследованиях было снижение уровня (нормализация) трансаминаз.

Побочные эффекты

Все препараты, содержащие активные ингредиенты, могут иметь побочные эффекты (Side Effects), называемые в настоящее время побочными явлениями. Побочное явление (Adverse Event) – любые неблагоприятные клинические проявления, выявленные у большого или испытуемого, которому был введен лекарственный препарат, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, побочным явлением могут быть любой нежелательный или непредвиденный симптом (включая патологические изменения показателей лабораторных исследований), жалоба или заболевание, которое совпадает по времени с применением исследуемого лекарственного препарата, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением (Ефимцева Т.К. и др. (ред.-сост.), 2002).

⁸Относительный риск (отношение рисков) – Relative Risk (RR) (Risk Ratio) – отношение риска в группе вмешательства к риску в группе контроля. Риск (доля, вероятность или процент) – это отношение числа лиц в группе, у которых наблюдали данное событие, к общей численности группы. Если относительный риск равен единице, это свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов относительный риск меньше единицы свидетельствует о том, что вмешательство, направленное на снижение риска этого исхода, оказалось эффективным (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

Если известно, что причиной возникновения побочного явления служит прием исследуемого препарата, то его называют побочной реакцией (син.: побочная реакция на лекарственный препарат – Adverse Reaction, син.: Adverse Drug Reaction). В отношении незарегистрированного лекарственного средства или при его изучении по новым показаниям, особенно если терапевтические дозы препарата точно не установлены, к побочным реакциям относят все отрицательные или непредвиденные реакции, связанные с введением любой дозы лекарственного препарата. При проведении клинических испытаний все нарушения, вызываемые передозировкой, злоупотреблением медикаментами или лекарственной зависимостью, а также взаимодействием с любыми другими веществами, должны считаться побочными реакциями. Термин «связанные с введением лекарственного препарата» означает, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между лекарственным средством и побочным явлением. В отношении зарегистрированного лекарственного препарата этот термин означает отрицательную или непредвиденную реакцию, связанную с введением лекарственного препарата в обычных дозах, применяемых для профилактики, диагностики или лечения заболеваний или в целях модификации физиологических функций (Ефимцева Т.К. и др. (ред.-сост.), 2002).

М. Hardy и соавторы (2002) систематически изучали представление информации о побочных эффектах в публикациях результатов клинических испытаний с применением адеметионина при лечении пациентов с заболеваниями печени, а также с депрессией и остеоартрозом. К сожалению, в связи с методологическими недостатками представления данных о побочных эффектах во многих исследованиях и, следовательно, значительной их гетерогенностью и неспецифичностью, провести объединенный количественный анализ этой информации не удалось.

Вместе с тем на основании анализа данных 90 РКИ авторы делают вывод о том, что побочные эффекты при лечении адеметионином по своей природе не являются опасными для жизни и в целом незначительны.

Сравнение с другими систематическими обзорами

Проанализировав результаты своего метаанализа/систематического обзора в сравнении с таковыми других исследователей, М. Hardy и соавторы (2002) отмечают в целом их полную сопоставимость.

Так, в метаанализе R. Tambini и соавторов (1997) исследователи сосредоточили внимание на внутривенном холестазае в период беременности. Объединенный анализ результатов 3 плацебо-контролируемых исследований позволил авторам заключить, что адеметионин может быть эффективным видом симптоматического лечения при этой патологии, поскольку снижает уровень билирубина и уменьшает выраженность кожного зуда.

В метаанализе М. Frezza и М. Terpin (1992) и М. Frezza (1993), а также в систематическом обзоре М. Coltorti и соавторов (1990) объединялись данные относительно холестаза при беременности и при различных заболеваниях печени.

Результаты метаанализа М. Frezza и М. Terpin (1992) и М. Frezza (1993) подробно представлены нами выше.

Систематический же обзор М. Coltorti и соавторов (1990) примечателен тем, что включает анализ результатов как открытых исследований, так и плацебо-контролируемых испытаний, а исследования при холестазае у беременных рассматриваются отдельно – как в работе М. Hardy и соавторов (2002). На основании проведенного анализа исследований (в целом включавшего более 1000 участников), М. Coltorti и соавторы (1990) делают вывод об эффективности адеметионина при внутривенном

ном холестазае различного происхождения, причем как в уменьшении выраженности субъективных симптомов (кожный зуд, утомляемость, общий дискомфорт), так и в нормализации биохимических показателей (общий и связанный билирубин, щелочная фосфатаза).

И еще на одной обобщающей работе акцентируют внимание М. Hardy и соавторы (2002) – многомерном логистическом регрессионном анализе С. Di Padova и соавторов (1996), объединившем результаты 5 исследований с участием пациентов с хроническими заболеваниями печени. В результате данного анализа установлена более высокая эффективность адеметионина по сравнению с плацебо у этой категории пациентов. В качестве предикторов ответа на лечение установлены следующие переменные: злоупотребление алкоголем в анамнезе, асцит, предшествующее лечение, повышенный билирубин.

Алкогольная болезнь печени

Как мы уже упоминали выше, изучению эффектов адеметионина при алкогольной болезни печени посвящен систематический обзор Кокрановского сотрудничества (Rambaldi A., Gluud C., 2006). Авторы провели поиск публикаций по этому вопросу за период с 1950 г. по май 2005 г.

Для включения в систематический обзор рассматривали РКИ, в которых при лечении пациентов с алкогольной болезнью печени применяли адеметионин вне зависимости от дозы и способа введения (перорально или парентерально), а эффекты сравнивали с таковыми плацебо или при отсутствии вмешательства.

В результате поиска было идентифицировано 9 РКИ, представляющих гетерогенную выборку из 434 пациентов с алкогольной болезнью печени (Altomare E. et al., 1988; Cibir M. et al., 1988; Vendemiale G. et al., 1989; Corrales F. et al., 1991; Loguercio C. et al., 1994; Diaz Belmont A. et al., 1996; Trespi E. et al., 1997; Chawla R.K. et al., 1999; Mato J.M. et al., 1999). Методологическое качество исследований в отношении рандомизации в целом было низким, но 8 из 9 испытаний были плацебо-контролируемыми. Авторы систематического обзора выделяют только 1 исследование с участием 123 пациентов с алкогольным циррозом печени, которое отличалось адекватной методологией и наличием данных в отношении общей смертности и трансплантации печени. Это уже упоминавшееся нами выше исследование J.M. Mato и соавторов (1999).

В результате анализа не выявлено статистически значимых эффектов адеметионина в отношении таких исходов, как общая смертность, смертность вследствие заболеваний печени, общая смертность/ трансплантация печени, осложнения. Авторы систематического обзора Кокрановского сотрудничества считают невозможным на данном этапе сделать однозначный вывод в пользу или против применения адеметионина при лечении пациентов с алкогольной болезнью печени. Их главный вывод состоит в необходимости проведения большего количества долговременных, рандомизированных клинических испытаний высокого методологического качества.

Поскольку А. Rambaldi и С. Gluud (2006) указывают, что их анализ базировался в основном на данных 1 исследования (Mato J.M. et al., 1999), считаем важным еще раз обратиться к результатам этого исследования. Как уже указывалось выше, в этом рандомизированном двойном слепом испытании приняли участие 123 пациента с алкогольным циррозом печени (гистологически подтвержденным в 84% случаев), которые применяли адеметионин перорально в дозе 1200 мг/сут (n=62) или плацебо (n=61) в течение 2 лет. По классификации Чайлда пациенты распределились следующим образом: класс А – 75 пациентов, класс В – 40 пациентов, класс С – 8 пациентов.

Частота исхода общая смертность/трансплантация печени в конце лечения в группе плацебо составила 30%, в группе адеметионина – 16%, однако эта разница не была статистически значимой ($p=0,077$). Вместе с тем, после исключения из анализа данных пациентов класса С (характеризуется наиболее серьезными отклонениями), оказалось, что частота исхода общая смертность/трансплантация печени значимо ($p=0,025$) выше в группе плацебо (29%) по сравнению с группой адеметионина (12%). Статистически значимым ($p=0,046$) оказалось и различие между двумя группами в отношении кривых 2-летней выживаемости (определяемой как время до наступления смертельного исхода или выполнения трансплантации печени).

Такой анализ позволил авторам сделать вывод о том, что продолжительное лечение лиц с алкогольным циррозом печени адеметионином может способствовать повышению выживаемости, особенно у пациентов на более ранних стадиях болезни.

В заключение этого раздела следует упомянуть также о положительных результатах применения адеметионина у пациентов с алкогольной болезнью печени в отношении других, менее жестких, исходов. Так, в результате применения адеметионина наблюдали значимое повышение уровня глутатиона в печени по сравнению с плацебо (Vendemiale G. et al., 1989) и нормализацию ряда других биохимических параметров, имеющих важное значение в патогенезе алкогольной болезни печени (Loguercio C. et al., 1994; Diaz Belmont A. et al., 1996).

Хронический вирусный гепатит С

В последние годы значительно возрос интерес к возможности включения адеметионина в современные схемы лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, о чем свидетельствуют свежие публикации результатов экспериментальных и клинических исследований по проблеме. Обосновывая актуальность подобных исследований, их авторы отмечают, что при использовании стандартных терапевтических схем (пегилированный интерферон + рибавирин) достичь устойчивого ответа на лечение удается примерно лишь в половине случаев.

В открытое пилотное исследование M. Filipowicz и соавторов (2010) были включены 29 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, не ответившие ранее на терапию пегилированным интерфероном- α и рибавирином. В дополнение к терапии пегилированным интерфероном- $\alpha 2b$ и рибавирином участникам исследования назначили адеметионин и бетаин (на протяжении 6 или 12 мес в зависимости от генотипа вируса). Ранний вирусологический ответ наблюдали у 17 (59%) пациентов. Устойчивого ответа удалось достичь у 3 (10%) пациентов.

Положительные эффекты адеметионина в качестве дополнительной терапии при лечении пациентов с хроническим вирусным гепатитом С были продемонстрированы и в исследовании J.J. Feld и соавторов (2011). Пациентам с вирусным гепатитом С (генотип 1), не ответившим на предшествующую терапию, пегилированный интерферон- $\alpha 2a$ и рибавирин назначали на протяжении 2 нед (курс А). Спустя 1 мес пациентам назначали адеметионин (1600 мг/сут) на протяжении 2 нед, а затем – пегилированный интерферон- $\alpha 2a$ и рибавирин на протяжении 48 нед (курс В). Завершили полный курс лечения 21 из 24 пациентов. Ранний вирусологический ответ был достигнут у 11 (53%) пациентов, а у 10 (48%) – на 24-й неделе наблюдали отсутствие РНК вируса гепатита С.

Заключение

Адеметионин, или активный метионин, является производным незаменимой аминокислоты метионина и играет ключевую роль в нормальном протекании важнейших биохимических реакций в живых клетках. Десятилетия ин-

тенсивных исследований биохимической и молекулярной роли адеметионина, прошедшие со времени его открытия в 1952 г., создали мощную научную базу для дальнейших клинических исследований. Последние стали возможными с появлением в 1970-х годах стабильной формы адеметионина для парентерального применения, а затем и в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

На сегодняшний день накопилось достаточно большое количество результатов клинических исследований адеметионина при патологии печени, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины и надлежащей клинической практики. Эти данные, наряду с обобщающими их исследованиями (систематические обзоры и метаанализы), составляют внушительное доказательное досье адеметионина.

Согласно этому досье эффективность и безопасность адеметионина доказана при внутривитриальном холестазае, который представляется «конечным общим путем» многих хронических заболеваний и патологических состояний печени (в период беременности, при различной этиологии остром и хроническом гепатите и циррозе печени). При этом более высокая эффективность по сравнению с плацебо продемонстрирована в отношении симптомов (кожный зуд, утомляемость и др.) и биохимических параметров (билирубин, трансаминазы и др.). Наряду с этим, получены доказательные данные, согласно которым продолжительное лечение больных с алкогольным циррозом печени адеметионином может способствовать повышению выживаемости, особенно у пациентов на более ранних стадиях болезни.

Клинические испытания адеметионина активно продолжаются, о чем свидетельствуют опубликованные в последние годы положительные результаты включения адеметионина в современные схемы лечения пациентов с вирусным гепатитом С.

Надеемся, представленные в нашем обзоре основные положения из доказательного досье адеметионина будут способствовать принятию клиницистами взвешенных, основанных на доказательствах практических решений при ведении пациентов с различными заболеваниями печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. (1983) Биологическая химия. Медицина, Москва. – 752 с.
- 2 Ефимцева Т.К., Спасокукоцкий А.Л., Миронова О.В. (ред.-сост.) (2002) Надлежащая клиническая практика. Глоссарий. Укр. мед. часопис, 2(28): 129-160 (<http://www.umj.com.ua/article/1576>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/28/pdf/794_rus.pdf)
- 3 Компендиум 2010 – лекарственные препараты (2010) В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.). МОРИОН, Киев, 2240 с. (с. Л-392; <http://compendium.com.ua/info/166458/abbott-lab-/gepral-sup-sup->)
- 4 Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.) (2001) Глоссарий руководства для составителей Кокрановских обзоров. Версия 4.1. Укр. мед. часопис, 1(21): 115-135 (<http://www.umj.com.ua/arti-cle/1929>; http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/21/pdf/972_rus.pdf)
- 5 Adachi Y., Nanno T., Kanbe A. et al. (1986) The effects of S-adenosylmethionine on intrahepatic cholestasis. Japanese Archives of Internal Medicine, 33(6): 185-192
- 6 Altomare E., Vendemiale G., Marchesini G. et al. (1988) Increased bioavailability of sulfurated compounds after S-adenosylmethionine (SAME) administration to alcoholics. In: K. Kuriyama, A. Takada, H. Ishii (Eds.) Biomedical and social aspects of alcohol and alcoholism. Elsevier Science Publishers B.V (Biomedical Division), Amsterdam, p. 353-356

- 7 Binder T., Salaj P., Zima T., Vitek L. (2006a) Randomized prospective comparative study of urso-deoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Perinat. Med.*, 34(5): 383-391
- 8 Binder T., Salaj P., Zima T., Vitek L. (2006b) Ursodeoxycholic acid, S-adenosyl-L-methionine and their combinations in the treatment of gestational intrahepatic cholestasis (ICP). *Ceska Gynekol.*, 71(2):92-98
- 9 Bombardieri G., Milani A., Bernardi L. et al. (1985) Effects of S-adenosyl-methionine (SAME) in the treatment of Gilbert's syndrome. *Curr. Ther. Res.*, 37(3): 580-585
- 10 Botero R.C., Delgado C. (1991) Placebo controlled trial of intravenous S-adenosylmethionine (SAME) in patients with acute hepatitis A, B, and NANB. *Hepatology*, 14: 199A
- 11 Bresci G., Marchioro M. (1982) Effects of SAME on liver function tests in patients with chronic liver disease. A comparison with placebo. *Gazz. Med. Ital.*, 141(10): 557-562
- 12 Cantoni G.L. (1952) The nature of the active methyl donor formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate. *J. Am. Chem. Soc.*, 74: 2942-2943
- 13 Cederbaum A.I. (2010) Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. *World J. Gastroenterol.*, 16(11): 1366-1376
- 14 Chawla R.K., Gaetke L., McClain C. (1999) S-adenosylmethionine (Adomet) and plasma methionine clearance in alcoholic subjects. *Hepatology*, 30(4): 397A
- 15 Cibin M., Gentile N., Ferri M. et al. (1988) S-adenosylmethionine (SAME) is effective in reducing ethanol abuse in an outpatient program for alcoholics. In: K. Kuriyama, A. Takada, H. Ishii (Eds.) *Biomedical and social aspects of alcohol and alcoholism*. Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), Amsterdam, p. 357-360
- 16 Coltorti M., Bortolini M., Di Padova C. (1990) A review of the studies on the clinical use of S-adenosylmethionine (SAME) for the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 12(1): 69-78
- 17 Corrales F., Pajares M., Pliego M. et al. (1991) Effect of S-adenosylmethionine treatment on methionine intolerance in alcoholic cirrhosis. *J. Hepatol.*, 13(Suppl. 2): S. 111
- 18 Di Padova C., Boissard G., Brunetti G. (1996) Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases. Factors predicting better response. In: *Methionine Metabolism Molecular. Mechanism and Clinical Implications*. Proceedings of a workshop held at Sierra Nevada (Granada) on March 3-7, 1996; p. 151-160
- 19 Di Palma D., Fiore M., Majoli M. et al. (1978) First acquisitions on the treatment of the acute hepatitis with SAME. *G. Mal. Infett. Parassit.*, 30(8): 651-662
- 20 Diaz Belmont A., Dominguez Henkel R., Uribe Ancira F. (1996) Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases. *An. Med. Interna*, 13(1): 9-15
- 21 Feld J.J., Modi A.A., El-Diwany R. et al. (2011) S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. *Gastroenterology*, 140(3): 830-839
- 22 Filipowicz M., Bernsmeier C., Terracciano L. et al. (2010) S-adenosyl-methionine and betaine improve early virological response in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse. *PLoS One*, 5(11): e15492
- 23 Floreani A., Paternoster D., Melis A. et al. (1996) S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: Preliminary results of a controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 67(2): 109-113
- 24 Frezza M. (1993) A meta-analysis of therapeutic trials with ademetionine in the treatment of intra-hepatic cholestasis. *Ann. Ital. Med. Int.*, 8(Suppl.): 48-51 S.
- 26 Frezza M., Centini G., Cammareri G. et al. (1990a) S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *Hepatogastroenterology*, 37(Suppl. 2): 122-125
- 27 Frezza M., Di Padova C.; Italian Study Group for SAME in Liver Disease (1987a) Multicenter placebo controlled clinical trial of intravenous and oral S-adenosylmethionine (SAME) in cholestatic patients with liver disease. In: 38th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Chicago, Illinois, USA, October 25-28, 1987. *Hepatology* (Baltimore), 7(5): 1105
- 28 Frezza M., Pozzato G., Chiesa L. et al. (1984) Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology*, 4(2): 274-278
- 29 Frezza M., Pozzato G., Pison G. et al. (1987b) S-adenosylmethionine counteracts oral contraceptive hepatotoxicity in women. *Am. J. Med. Sci.*, 293(4): 234-238
- 30 Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al. (1990b) Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 99(1): 211-215
- 31 Frezza M., Terpin M. (1992) Use of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of cholestatic disorders: meta-analysis of clinical trials. *Drug Investigation (New Zealand)*, 4(Suppl. 4): 101-108
- 32 Gentile S., Persico M., Russo F.S. et al. (1990) S-adenosylmethionine (SAME) improves bilirubin handling in cirrhotic patients. *Eur. J. Clin. Invest.*, 20(22): A8
- 33 Hardy M., Coulter I., Morton S.C. et al. (2002) S-Adenosyl-L-Methionine for Treatment of Depression, Osteoarthritis, and Liver Disease. Evidence Report/Technology Assessment Number 64 (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0001). AHRQ Publication No. 02-E034. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2002 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36942/>)
- 34 Ideo G. (1975) S-Adenosylmethionine: plasma levels in hepatic cirrhosis and preliminary results of its clinical use in hepatology. Double-blind study. *Minerva Med.*, 66(33): 1571-1580
- 35 Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control. Clin. Trials*, 17(1): 1-12
- 36 Jorge A.D. (1985) Therapeutic action of the S-adenosyl-L-methionine in acute hepatitis. *Prensa Med. Argent.*, 72(11): 373-379
- 37 Labo G., Gasbarrini G.B. (1975) Therapeutic action of S-adenosylmethionine in some chronic hepatopathies. *Minerva Med.*, 66(33): 1563-1570
- 38 Lafuenti G., Plotti G., Nicolanti G. et al. (1988) Evaluation of the obstetrical risk in pregnant women with intrahepatic cholestasis treated with S-adenosyl-L-methionine. *Recenti Prog. Med.*, 79(10): 420-423
- 39 Lieber C.S. (2002) S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(5): 1183S-1187S (<http://www.ajcn.org/content/76/5/1183S.long>)
- 40 Lieber C.S., Packer L. (2002) S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects – an introduction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(5): 1148S-1150S.
- 41 Loguercio C., Del Vecchio Blanco C., Coltorti M. (1993) Effects of intravenous S-adenosylmethionine (SAME) on red blood cell content of glutathione and cysteine in alcoholic cirrhosis. *Gastro-enterology*, 104(Suppl. 4): A944

42 Loguercio C., Nardi G., Argenzio F. et al. (1994) Effect of S-adenosyl-L-methionine administration on red blood cell cysteine and glutathione levels in alcoholic patients with and without liver disease. *Alcohol Alcohol*, 29(5): 597-604

43 Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C. et al. (1992) Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-adenosyl-L-methionine (S-AdoMet) in cholestatic patients with liver disease. *Drug Invest.*, 4(Suppl. 4): 90-100

44 Marchesini G., Bugianesi E., Bianchi G. et al. (1992) Effect of S-adenosyl-L-methionine administration on plasma levels of sulphur-containing amino acids in patients with liver cirrhosis. *Clin. Nutr.*, 11:303-308

45 Martinez-Chantar M.L., Garcia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. (2002) Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(5): 1177S-1182S.

46 Mascio G., Guida L., Ferbo U. et al. (1981) Treatment of liver steatosis in pure form and associated with other liver diseases. Results of a controlled clinical experiment: Sulpho-adenosyl-methionine (S-AdoMet) versus phosphatidylcholine (PC). *Gazz. Med. Ital.*, 140(1-2): 37-44

47 Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. (1999) S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J. Hepatol.*, 30(6): 1081-1089

48 Micali M., Chiti D., Balestra V. (1983) Double-blind controlled clinical trial of S-AdoMet administered orally in chronic liver diseases. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 33(6 I):1004-1013

49 Miglio F., Stefanini G., Corazza G.R. et al. (1975) Double-blind studies of the therapeutic action of S-Adenosylmethionine (S-AdoMet) in oral administration, in liver cirrhosis and other chronic hepatitis. *Minerva Med.*, 66(33): 1595-1599

50 Musso A., Giacchino M., Vietti M. et al. (1980) The use of silymarin and S-AdoMet in the treatment of acute infective hepatitis in childhood. *Minerva Pediatr.*, 32(17): 1057-1067

51 Nicastri P., Diaferia A., Tartagni M. et al. (1998) A randomised placebo-controlled trial of ur-sodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 105(11): 1205-1207

52 Pecoraro V., Bruno M., Giammona R. (1979) Therapy with S-AdoMet (S-adenosyl-L-methionine) in acute viral hepatitis. *G. Mal. Infett. Parassit.*, 31(6): 390-394

53 Persico M., Gentile S., Di Padova C. et al. (1990) S-Adenosylmethionine (S-AdoMet)-induced improvement of hepatic handling of organic anions in cirrhosis. *Gastroenterology*, 98(52): A620

54 Qin B., Guo S., Zhao Y. et al. (2000) A trial of ademetionine in the treatment of intrahepatic biliary stasis viral hepatitis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 8(3): 158-160

55 Rambaldi A., Gluud C. (2006) S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, Art. No.: CD002235 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651902.cd002235>). Ribalta J., Reyes H., Gonzalez M.C. et al. (1991) 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*, 13(6):1084-1089

56 Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et al. (2004) A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG*, 111(1): 17-21

57 Roncaglia N., Locatelli A., Bellini P. et al. (2000) A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 182(1-2): S167

58 Tambini R., Fracassetti O., Minola E. et al. (1997) S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a meta-analysis study. *J. Hepatol.*, 26(Suppl. 1): 168

59 Trespi E., Vigoni R., Matti C., Colla C. (1997) TUDCA, UDCA, and ademetionine (Ade) in the treatment of alcohol-induced liver damage. *J. Hepatol.*, 26(Suppl.): 128

60 Vendemiale G., Altomare E., Trizio T. et al. (1989) Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J. Gastroenterol.*, 24(4): 407-415

61 Wong T., Tredger J.M., Wendon J. et al. (1998) Double-blind, randomized trial of S-adenosyl-methionine in orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology*, 114(42): A1366

ТҰЖЫРЫМ

К.Л. ЮРЬЕВ

«Український медичний часопис» журналының редакциясы

БАУЫР АУРУЛАРЫ КЕЗІНДЕГІ АДЕМЕТИОНИН. ДӘЛЕЛДЕУ ДЕРЕКТЕРІ

Адемeтионин – күкіртті айырбасталмайтын метионинаминді қышқылы мен аденозинтрифосфаттың (АТФ) туындысы. Оны басқаша белсенді метионин деп те атайды, өйткені дәл адемeтионин трансметилдеу реакцияларындағы метил топтарының нақты донаторы болып табылады. Адемeтионин биохимиясы түрлі аурулардың патогенезінде және терапевтикалық (соның ішінде гепатопротекторлық) әсері механизмдеріне зерттелген, кең ауқымды әрі жеке қарастыруды қажет етеді.

Бұл жұмыстың мақсаты – адемeтионинді бауыр ауруы кезіндегі қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігіне қатысты дәлелді медицина деректерін шолу.

Жұмыс шеңберінде адемeтионинді гепатологияда қолдану нәтижелерінің үш метаталдамасы нәтижелері қарастырылады:

1) бауыр іші холестазы кезінде адемeтионинді клиникалық сынамалаудың метаталдамасы (Frezza M., Terpin M., 1992; Frezza M., 1993);

2) адемeтионинді бауыр ауруларына, сондай-ақ депрессияға және остеоартрозға шалдыққан науқастарды емдеуде қолдану нәтижелерінің метаталдамасы (жүйелі шолу) (Hardy M. et al., 2002);

3) адемeтионинді бауырдың алкогольмен ауруы кезінде қолданудың аса тар аспектіне арналған Кокрановский қалдастығының жүйелі шолуы (Rambaldi A., Gluud C., 2006).

Осы деректерге сай адемeтиониннің бауыр іші холестазы кезіндегі тиімділігі мен қауіпсіздігі дәлелденген, ол бауырдың көптеген созылмалы аурулары мен патологиялық күйлерінің «ақырғы ортақ жолы» болып танылады.

Негізгі сөздер: адемeтионин, метаталдама, бауыр аурулары, бауыр іші холестазы, жүкті әйелдер холестазы, гепатиттер, бауыр шемені, бауырдың алкогольмен ауыруы

SUMMARY

К.Л. ЮРЬЕВ

Editorship of the journal «Український медичний часопис» "Ukrainian Medical Journal"

ADEMETHIONIN in LIVER DISEASES. CONCLUSIVE DOSSIER

Ademethionin is a derivative of a sulfur-contained irreplaceable amino acid methionin and adenosinthreephosphate (ATP). It is also called an active methionin because it is Ademethionin which is an actual donator of methyl-groups in reactions of transmethylyzing. Biochemistry of Ademethionin, its part in pathogenesis of different diseases and mechanisms of therapeutic (including liver-protecting) actions are studied

well enough, they are wide and in need of a separate consideration.

The aim of this work is a review of the data of conclusive medicine in the sense of efficacy and safety of the use of Ademethionin in liver diseases.

The results of three meta-analyses of the use of Ademethionin in hepatology are under consideration within the limits of this work:

1) meta-analysis of the clinical studies of Ademethionin in intrahepatic cholestasis (Frezza M., Terpin M., 1992; Frezza M., 1993);

2) meta-analysis (systematic review) of the results of the use of Ademethionin in the treatment of patients with hepatic diseases, and also patients with depression and osteoarthritis (Hardy M et al., 2002);

3) systematic review of Kokran cooperation devoted to the

more narrow aspect of the use of Ademethionin in alcoholic liver disease (Rambaldi A., Gluud C., 2006).

According to this dossier efficacy and safety of Ademethionin are proved in the treatment of intrahepatic cholestasis which is "the final general way" of many chronic hepatic diseases and pathological conditions of liver.

Key words: Ademethionin, Meta-analysis, Liver Diseases, Intrahepatic Cholestasis, Cholestasis in Pregnancy, Hepatitis, Liver Cirrhosis, Alcoholic Liver Disease.

Editorship of the journal «Український медичний часопис» "Ukrainian Medical Journal"

Впервые опубликована в УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 3 (83) – V/VI 2011 | www.umj.com.ua

УДК 616.12-008-085

Б.И. АЙТЕНОВ, Г.Ш. ИБРАЕВА

ТОО «Журек», г. Жезказган

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КЛОВИКСА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

В данной статье раскрывается клиническая эффективность и безопасность применения Кловикса у больных с ОКС.

Ключевые слова: клопидогрел, острый коронарный синдром, Кловикс, ишемическая болезнь сердца.

Несмотря на значительно возросший уровень медицинского обслуживания и развитие медицины в целом, сердечно-сосудистые заболевания удерживают лидирующие позиции в списках причин смертности и инвалидизации населения большинства стран мира. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире почти каждая третья смерть происходит от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Одной из клинических форм ИБС является острый коронарный синдром (ОКС), представляющий опасное для жизни проявление атеросклероза, которое сопровождается острым тромбозом, вызванным разрывом или эрозией атеросклеротической бляшки с сопутствующим сужением сосудов, провоцирующим внезапное и резкое снижение кровотока.

В настоящее время антитромбоцитарная терапия является неотъемлемой, патогенетически оправданной частью лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Тромбообразование играет ключевую роль в развитии различных сердечно-сосудистых осложнений. В патогенезе ишемических болезней органов и систем человеческого организма: ИБС (ОКС, ИМ (инфаркт миокарда)), ишемического мозгового инсульта, гангрены конечностей и других нарушений кровоснабжения органов и тканей значительное место занимают воспалительные и атеросклеротические повреждения сосудов с нарушением целостности интимы, замедление кровотока, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей систем и нарушение реологических параметров крови.

При повреждении эндотелия сосудов различной этиологии происходит формирование тромба и вследствие этого – критическое сужение просвета сосудов или его полное закрытие (частичная или полная окклюзия). В нарушениях реологических параметров крови агрегационное состояние тромбоцитов и эритроцитов играет ведущую роль.

Современное лечение и профилактика сердечно-

сосудистых осложнений, в частности ИМ, невозможны без четкого представления механизмов тромбообразования, материальным субстратом которого являются тромбоциты, эритроциты, фибриноген. ИМ – ишемический некроз сердечной мышцы – в 95% случаев развивается в результате формирования тромба в коронарной артерии, что подтверждается данными аутопсии среди умерших в первые 3 ч от начала развития болевого синдрома и результатами коронарографического исследования у больных, поступивших в стационар в первые часы развития миокардиальной катастрофы.

В процессе тромбообразования тромбоцит проходит четыре стадии: активация, высвобождение активных биологических веществ (тромбоксаны, аденозиндифосфат АДФ, серотонин, гликопротеиновые (ГП) рецепторы – IIb/IIIa), агрегация и адгезия. Эти процессы (макро- и микро-тромбообразование) особенно бурно проявляются при дестабилизации коронарного кровотока – ОКС, включая ИМ. В основе макро- и микро-тромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов – наличие ускоренного, турбулентного тока крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда, что способствует повреждению эндотелия (с развитием эндотелиальной дисфункции) и «обнажению» коллагена, одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем, в частности с главным стимулятором адгезии – коллагеном, образуют отростки с образованием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, создавая белый тромб.

Активация тромбоцитов осуществляется катехоламинами, тромбином, АДФ, серотонином, коллагеном, тромбоксаном A2 – продуктом метаболизма арахидоновой кислоты.

В результате активации тромбоцитов происходит высвобождение из последних биологически активных ве-