



Г. Д. Фадеенко, А. Е. Гріднев

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Эффективность и безопасность адеметионина при коррекции функции печени у пациентов со стеатогепатитом. Результаты открытого сравнительного постмаркетингового исследования

Цель — исследовать эффективность и безопасность адеметионина, лиофилизат для раствора для инъекций, у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Материалы и методы. Обследованы 60 пациентов с НАСГ, которых распределили на две группы. Пациентам основной группы (15 мужчин и 15 женщин, средний возраст — $(51,5 \pm 3,6)$ года) назначали генерический препарат адеметионина «Гепаметион®» («Артериум») по 400 мг внутривенно ежедневно в течение 2 нед, в качестве референтного препарата пациентам группы сравнения (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст — $(51,8 \pm 3,2)$ года) — оригинальный препарат адеметионина «Гептрал®» по 400 мг внутривенно ежедневно в течение 2 нед. Группы были сопоставимы по соотношению полов, возрасту, метаболическим показателям ($p > 0,05$). Диагноз неалкогольной жировой болезни печени устанавливали в соответствии с международными и национальными протоколами и стандартами ее диагностики. Уровень депрессии определяли методом анкетирования с использованием стандартного опросника Бека.

Результаты. На фоне назначения адеметионина у пациентов с НАСГ отмечена статистически значимая положительная динамика показателей цитолиза ($p < 0,05$) и воспаления (фактор некроза опухоли α ($p < 0,001$)) уже на 18—22-й день терапии, которая сохранялась при оценке отдаленных результатов — на 48—52-й день по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$), достигнуто купирование признаков депрессии, о чем свидетельствовало статистически значимое снижение уровня депрессии ($p < 0,001$).

Выводы. Результаты применения адеметионина позволяют положительно оценить его действие у пациентов с НАСГ в качестве патогенетического лекарственного средства с дополнительным выраженным антидепрессивным эффектом. Исследованный препарат адеметионина сопоставим с референтным ($p > 0,05$).

Ключевые слова: адеметионин, неалкогольный стеатогепатит, фактор некроза опухоли α , показатели цитолиза, уровень депрессии.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой хроническое заболевание, в основе которого лежит превышающее 5 % от массы печени накопление липидов в гепатоцитах при отсутствии токсического воздействия алкоголя (40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин).

НАЖБП относится к распространенным заболеваниям (10—30 % от общего числа населения страны). Частота ее резко возрастает при

метаболических заболеваниях. Так, при ожирении НАЖБП имеется у большинства пациентов (70—100 %), при сахарном диабете 2 типа — у 20—70 % [1—3, 17].

В настоящее время НАЖБП рассматривают как самостоятельный компонент метаболического синдрома и как фактор риска кардиоваскулярных осложнений и повышения смертности от них [8, 16].

Как правило, заболевание имеет медленное (годы) длительное течение, которое без адекватного лечения проходит последовательные ста-

дии (формы) прогрессирования: стеатоз печени, стеатогепатит, фиброз печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

Отличительная особенность НАЖБП в том, что заболевание не имеет характерных клинических проявлений и длительное время не диагностируется. Это является причиной позднего обращения пациента за медицинской помощью и, соответственно, в более «запущенном» состоянии.

Основа патогенеза НАЖБП — накопление триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах вследствие дисбаланса между импортом/синтезом и скоростью экспорта/катаболизма жирных кислот, а также развитие оксидативного стресса (под воздействием свободных радикалов) с последующим развитием воспаления и фиброза. Активация оксидативного стресса ассоциирована с инсулинорезистентностью (ИР), прямой липотоксичностью, эндотоксемией кишечной микробиоты (моносахариды грамотрицательных бактерий, попадая в порталный кровоток и активируя толл-рецепторы-4 (TLR4), инициируют иммунный ответ и прогрессирование воспалительных изменений) и наследственной предрасположенностью (*PNPLA3*, *GCKR*, *LYPLAL1* и др.) [3, 8, 11]. Таким образом, оксидативный стресс является ключевым звеном, поддерживающим воспаление и приводящим к развитию фиброза печени.

В настоящее время для лечения НАЖБП при стеатозе рекомендовано снижение массы тела, преимущественно за счет диетических рекомендаций и умеренных аэробных физических нагрузок (способствуют снижению ИР), тогда как стеатогепатит, кроме выполнения указанных рекомендаций, требует медикаментозной коррекции [1, 3, 5, 8]. Однако в настоящее время отсутствует достаточная доказательная база для используемых препаратов относительно уменьшения/устранения воспаления и фиброза печени у пациентов со стеатогепатитом, что обуславливает актуальность других подходов к лечению.

В этой связи представляется целесообразным оценить эффективность известных гепатопротекторов с доказанным механизмом патогенетического воздействия на так называемую зону интереса в лечении НАЖБП — оксидативный стресс и ИР.

Одним из таких средств является адеметионин. Во многочисленных клинических исследованиях доказана его эффективность и безопасность при ряде хронических заболеваний печени [6, 7, 9, 10, 13, 15]. Это вещество эндогенно синтезируется преимущественно в печени путем ферментативной реакции между L-метионином и аденозинтрифосфатом (АТФ). В норме адеме-

тионин играет важную роль в обеспечении функции клеток печени. Это метаболически плейотропная молекула, участвующая в разных клеточных реакциях и влияющая на многочисленные функции клеток (предшественник для синтеза глутатиона, синтеза фосфолипидов, донор метильных групп и др.) [15, 18].

Фармакологическое действие адеметионина включает повышение антиоксидантной активности (за счет увеличения синтеза антиоксидантов цистеина и глутатиона), модуляцию баланса между про- и противовоспалительными цитокинами в печени, что обеспечивает снижение активности воспалительного процесса и уменьшение уровня эндотоксемии; улучшение процессов регенерации и пролиферации гепатоцитов (влияние на процессы фиброобразования), улучшение продукции и оттока желчи [9, 18].

Нарушение метаболизма адеметионина может привести к дефициту метилфолата, а, следовательно, к дефициту глутатиона — основного антиоксидантного и антитоксического агента в кровотоке и ткани, помимо печени. Снижение уровня адеметионина способствует возникновению или усугублению поражения печени, прогрессированию воспалительных реакций, формированию функциональных и необратимых структурных изменений печени, включая оксидативный стресс в тканях, митохондриальную дисфункцию, гепатоцеллюлярный апоптоз и злокачественную трансформацию [14]. Дефицит адеметионина обнаружен при всех хронических заболеваниях печени, в том числе при НАЖБП, где он может участвовать в качестве предшественника для глутатиона и донора метильных групп при синтезе фосфатидилхолина, который необходим для экспорта ТГ из гепатоцита [16, 17]. Для полноценного функционирования печени и замедления ее структурных изменений, обусловленных дефицитом адеметионина, необходимо его экзогенное пополнение.

Метаболизм экзогенного адеметионина, входящего в состав лекарственного препарата, происходит по тому же пути, что и эндогенного, в связи с чем препарат хорошо переносится без серьезных неблагоприятных событий, о чем свидетельствуют многочисленные данные по эффективности и безопасности препарата при лечении хронических заболеваний печени.

Экспериментальные и клинические данные относительно применения адеметионина при хронических заболеваниях печени позволяют предположить его эффективность при НАЖБП. Анализ результатов рандомизированного клинического исследования (РКИ) Т. Guo и соавт.

(2015) свидетельствует о том, что препарат эффективно улучшает функцию печени и может быть основой терапии при ее патологии [10].

В ряде исследований применения адеметионина у пациентов с НАЖБП продемонстрировано значительное увеличение уровня глутатиона после лечения адеметионином за счет повышения содержания восстановленного глутатиона в микросомах печени и ингибирования перекисного окисления липидов [4, 10]. Известно, что глутатион является одним из основных компонентов антиоксидантной системы, что является протективным фактором при развитии стеатогепатита [3].

В другом исследовании показано, что применение адеметионина у пациентов с НАЖБП (в стадии стеатогепатита) и ожирением при соблюдении диетических рекомендаций способствовало уменьшению активности печеночных трансаминаз, улучшению ультрасонографической картины печени и нивелированию проявлений астении и депрессии [17].

Адеметионин имеет ряд преимуществ перед другими гепатопротекторами, так как оказывает самый быстрый терапевтический эффект: через 7 дней — субъективно, через 15 — объективно (положительная динамика биохимических показателей (печеночных ферментов)). Эффект от лечения сохраняется длительно (до 3–6 мес) после окончания лечения в зависимости от заболевания [8, 12, 19].

С нашей точки зрения, целесообразно использовать препараты адеметионина для лечения воспалительных изменений в печени.

Цель — исследовать эффективность и безопасность препарата «Гепаметион®» (ПАО «Киевмедпрепарат» корпорации «Артериум», лиофилизат для раствора для инъекций по 400 мг) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Материалы и методы

Исследование проведено в ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины».

Критерии включения больных в исследование: возраст от 18 до 60 лет; установленный и подтвержденный диагноз НАЖБП (НАСГ); отсутствие приема гепатопротективных препаратов на протяжении 12 нед, предшествующих включению в исследование; способность к сотрудничеству и письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст пациента менее 18 или более 60 лет; известная повышенная чувствительность к компонентам препарата; наличие значимой и/или неконт-

ролируемой патологии внутренних органов, в том числе сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации заболевания или острые состояния, которые могли повлиять на результаты исследования; острая или хроническая вирусная инфекция, острая бактериальная инфекция, ВИЧ-инфекция, онкологическая патология и вирусные гепатиты в анамнезе, злоупотребление алкоголем в анамнезе и на момент скрининга, прием пробиотиков в течение 5 нед, предшествующих включению в исследование, употребление алкоголя в дозе более 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин, наркомания в анамнезе, беременность, грудное вскармливание, участие в другом клиническом испытании в предшествующие 12 нед, неспособность пациента к адекватному сотрудничеству; несогласие больного участвовать в исследовании.

До начала исследования было получено добровольное письменное согласие от каждого исследуемого.

Обследованы 60 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Пациентов, включенных в исследование, методом случайной выборки распределили на две сопоставимые группы для изучения эффективности исследуемого или референтного препарата. В качестве исследуемого препарата пациентам основной группы (15 мужчин и 15 женщин, средний возраст — $(51,5 \pm 3,6)$ года) назначали генерический препарат адеметионина «Гепаметион®», лиофилизат для раствора для инъекций во флаконах по 400 мг внутривенно ежедневно в течение 2 нед, в качестве референтного препарата пациентам группы сравнения (14 мужчин и 16 женщин, средний возраст — $(51,8 \pm 3,2)$ года) — оригинальный препарат адеметионина «Гептрал®», лиофилизат для раствора для инъекций, по 400 мг внутривенно ежедневно в течение 2 нед.

Схема визитов и методы обследования пациентов представлены в табл. 1.

Результаты лечения оценивали на 18–22-й и 48–52-й день от начала лечения.

Контроль активности воспалительного процесса в печени осуществляли по содержанию печеночных ферментов и провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли α (ФНО- α), который наиболее тонко реагирует на выраженность активности воспаления в ткани печени.

Диагноз НАЖБП устанавливали в соответствии с международными и национальными протоколами и стандартами ее диагностики (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, приказ МЗ Украины № 826 от 06.11.2014 г.; Адаптированные клинические рекомендации на основании критериев Американ-

Таблиця 1. **Расписание визитов пациента (n = 60)**

Действия врача	Скрининг (0 день)	Визит 1 (3–5-й день)	Визит 2 (18–22-й день)	Визит 3 (48–52-й день)
Подписание информационного согласия пациентом на проведение исследования	✓			
Подтверждение диагноза НАСГ по имеющимся медицинским документам (в соответствии с международными и национальными протоколами и стандартами диагностики НАЖБП и НАСГ)	✓			
Сбор жалоб	✓		✓	✓
Осмотр пациента (включая измерение артериального давления, пульса, массы тела, роста, окружности талии, распределения жировой ткани — методом импедансометрии)	✓		✓	✓
Забор крови для биохимических исследований (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза, билирубин и его фракции, щелочная фосфатаза, липидный спектр, общий холестерин в крови, триглицериды, липопротеиды низкой плотности, фактор некроза опухоли α)	✓		✓	✓
Определение уровня депрессии (опросник Бека)	✓		✓	✓
Включение (исключение) в исследование		✓		
Назначение терапии		✓		
Оценка переносимости препаратов			✓	✓

ской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, 2012) и рекомендаций Европейской ассоциации по диагностике и лечению НАЖБП (European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease, 2016) [2, 5, 8].

Оценку трофологического статуса проводили с помощью расчета индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле. Значения в интервале 18,5–24,99 кг/м² расценивали как нормальную массу тела, 25,0–29,9 кг/м² — как избыточную массу тела (предожирение), выше 30,0 кг/м² — как ожирение с определением степени согласно критериям ВОЗ. Распределение жировой ткани изучали с помощью мониторинга состава тела (методом импедансометрии) на электронном приборе весы-монитор OMRON BF 511 (Япония, 2011). При превышении показателя висцеральной жировой ткани (ВЖТ) более 8% у женщин и более 10% у мужчин диагностировали висцеральное ожирение.

Всем пациентам определяли клинико-лабораторные и биохимические показатели крови, в том числе маркеры нарушения функции печени аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ -глутаминтранспеп-

тидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубин и его фракции. Липидный обмен оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ферментативным методом на биохимическом анализаторе Humalalyzer 2000 (Германия) с использованием набора реактивов фирмы Human (Германия).

Концентрацию маркера воспаления — ФНО- α определяли в сыворотке крови с помощью набора реагентов «альфа-ФНО-ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест») методом иммуноферментного анализа. Нормальные значения ФНО- α — 0,00–6,00 пг/мл; контрольная сыворотка — 87,69 пг/мл (84,0–114,0) пг/мл.

У всех пациентов определяли уровень депрессии методом анкетирования с использованием стандартного опросника Бека. Последний содержит 21 вопрос, на каждый из которых есть 4 варианта ответа. Каждый вариант ответа соответствует определенной категории тяжести (от 0 до 3 баллов) в зависимости от тяжести симптома. Сумма баллов при ответах на все вопросы составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния. Результаты теста интерпретировали следующим образом: 0–9 бал-

лов — нет депрессивных симптомов, 10—15 баллов — легкая депрессия (субдепрессия), 16—19 баллов — умеренная депрессия, 20—29 баллов — выраженная депрессия (средней тяжести), 30—63 баллов — тяжелая депрессия.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 7.0 с использованием стандартных методов вариационной статистики. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До начала терапии пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, метаболическим показателям (ИМТ, окружность талии, % ВЖТ, исходным показателям печеночных проб и липидограммы) ($p > 0,05$) (табл. 2).

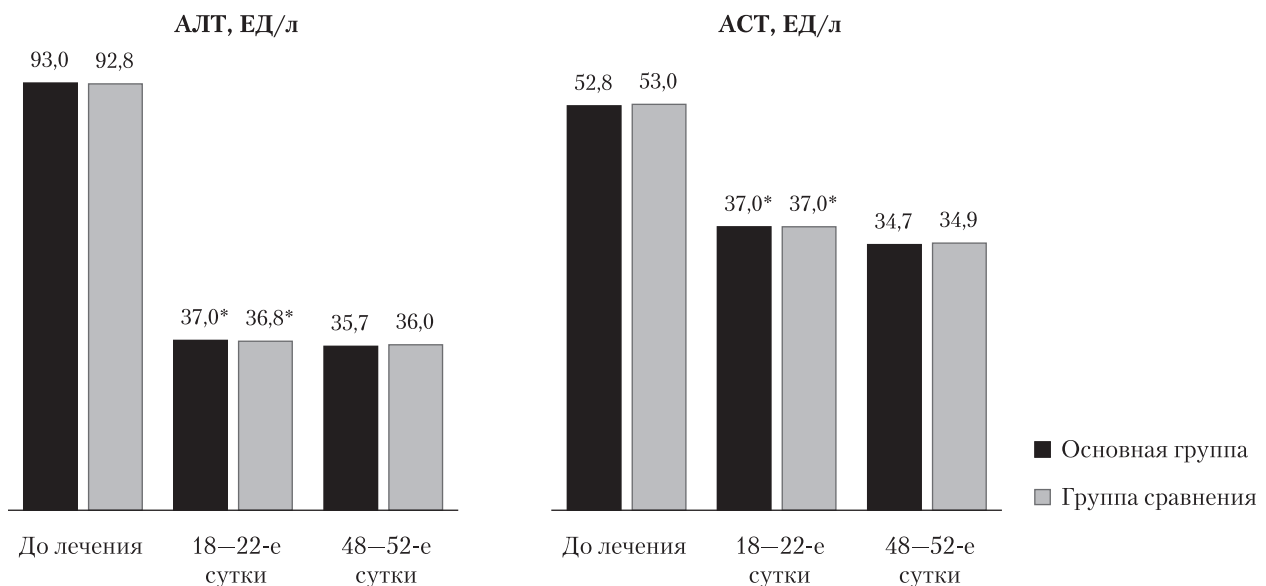
Все пациенты, включенные в исследование, имели избыточную массу тела, ожирение I степени или висцеральное ожирение. Средние показатели ИМТ составили ($32,39 \pm 0,94$) и ($32,18 \pm 0,96$) $\text{кг}/\text{м}^2$ в основной группе и группе сравнения соответственно ($p > 0,05$). При импедансометрии выявлено значительное превышение показателей % ВЖТ без статистически значимого отличия между мужчинами и женщинами ($p > 0,05$), что позволило объединить их для расчета средних показателей в двух группах сравнения.

При анализе исходных показателей печеночных проб и ФНО- α установлено наличие умеренной активности воспаления печени среди пациентов как основной группы, так и группы сравнения ($p > 0,05$).

Таблица 2. Исходные метаболические показатели пациентов ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n = 30)	Группа сравнения (n = 30)
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$32,39 \pm 0,94$	$32,18 \pm 0,96$
ОТ, см	$101,7 \pm 1,7$	$102,0 \pm 1,4$
ВЖТ, %	$20,0 \pm 1,6$	$20,0 \pm 1,2$
АЛТ, ЕД/л	$93,0 \pm 7,8$	$92,8 \pm 8,2$
АСТ, ЕД/л	$52,8 \pm 2,5$	$51,9 \pm 3,2$
ЩФ, $\text{нмоль}/(\text{с} \cdot \text{л})$	$1658,5 \pm 66,3$	$1624,4 \pm 67,7$
ГГТП, ЕД/л	$86,6 \pm 2,9$	$86,2 \pm 3,1$
ОХС, $\text{ммоль}/\text{л}$	$5,6 \pm 0,3$	$5,7 \pm 0,1$
ТГ, $\text{ммоль}/\text{л}$	$1,96 \pm 0,15$	$1,95 \pm 0,16$
ХС ЛПОНП, $\text{ммоль}/\text{л}$	$0,86 \pm 0,07$	$0,84 \pm 0,09$
ХС ЛПНП, $\text{ммоль}/\text{л}$	$3,57 \pm 0,28$	$3,53 \pm 0,36$
ХС ЛПВП, $\text{ммоль}/\text{л}$	$1,13 \pm 0,05$	$1,12 \pm 0,06$
Коэффициент атерогенности	$3,94 \pm 0,28$	$3,92 \pm 0,22$
ФНО- α , $\text{пг}/\text{мл}$	$11,20 \pm 1,24$	$11,04 \pm 1,22$

Примечание. Различия по всем показателям статистически незначимы ($p > 0,05$).



* Статистически значимые различия относительно значений до лечения ($p < 0,05$).

Рис. 1. Динамика показателей цитолиза печени в сыворотке крови в процессе лечения (n = 60)

При контрольному обстеженні на 18–22-й день від початку терапії відзначена статистично значима ($p < 0,05$) позитивна динаміка показателів цитоліза в основній групі, сопоставима з такою в групі порівняння ($p > 0,05$). На 48–52-й день обстеження зберігалась позитивна динаміка відносно зниження показателів цитоліза печінки (АЛТ знизилась до $(35,7 \pm 2,1)$ ЕД/л порівняно з вихідним значенням ($p < 0,05$), АСТ — до $(34,7 \pm 2,2)$ ЕД/л ($p < 0,05$) без статистично значимих відмінностей між показателями двох груп ($p > 0,05$) (рис. 1).

У всіх пацієнтів обох груп ферментні маркери холестази вихідно не перевищували референтних значень ($p > 0,05$) і зберігались в межах норми в динаміці лікування (рис. 2).

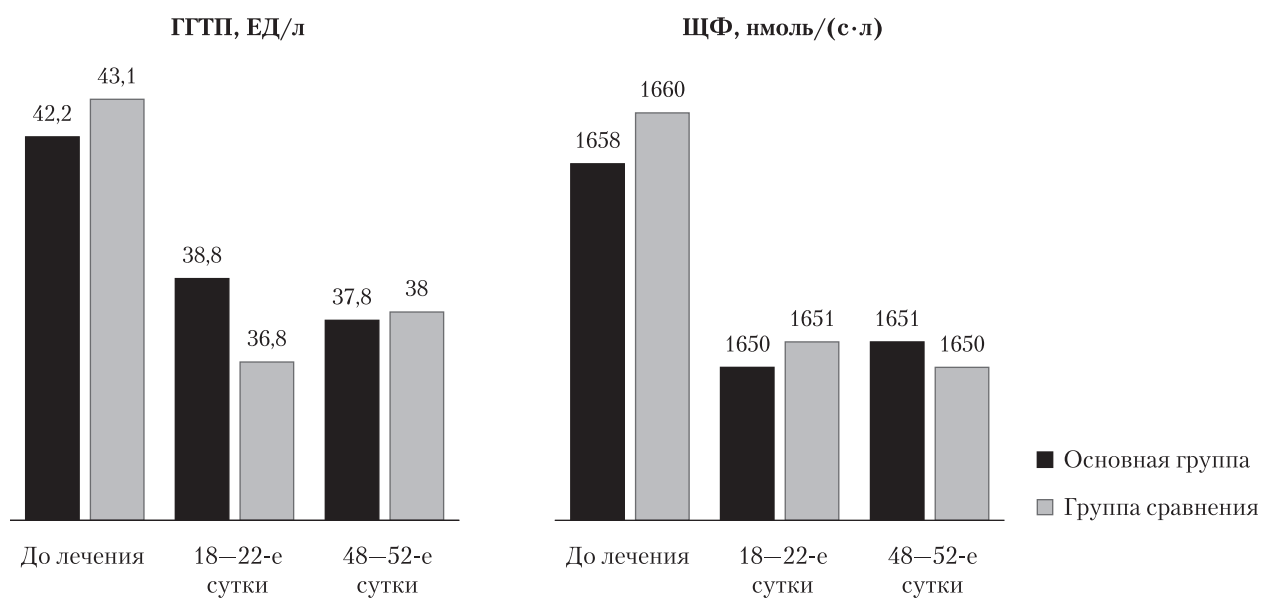


Рис. 2. Динаміка ферментних маркерів холестази в сироватці крові в процесі лікування ($n = 60$)

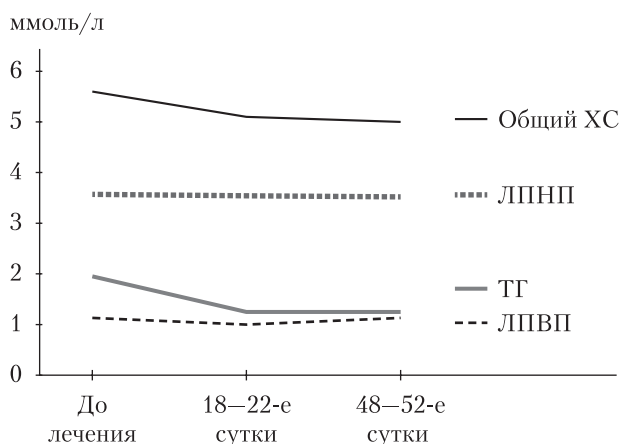
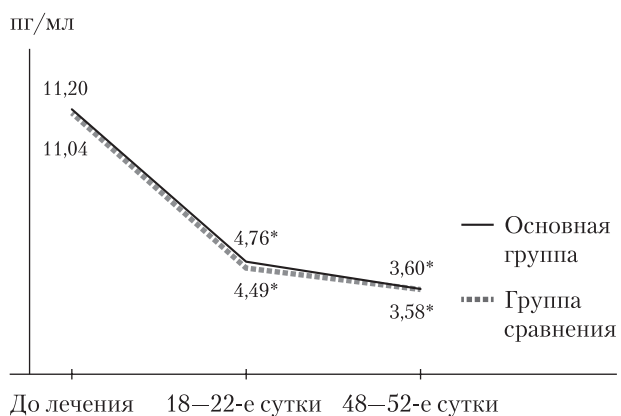


Рис. 3. Динаміка показателів ліпидограми пацієнтів основної групи ($n = 30$)

Показатели ліпидограми (ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП) пацієнтів основної групи були сопоставимы з такими групи порівняння як до лікування, так і в динаміці лікування ($p > 0,05$) (рис. 3).

По закінченні лікування відзначена статистично значима позитивна динаміка концентрації запального маркера — ФНО- α (рис. 4). На 18–22-й день терапії його вміст в основній групі знизився з $(11,20 \pm 1,24)$ до $(4,76 \pm 0,46)$ пг/мл ($p < 0,001$), в групі порівняння — з $(11,04 \pm 1,22)$ до $(4,49 \pm 0,64)$ пг/мл ($p < 0,001$). На 48–52-е сутки зберігалась тенденція до зменшення і стабілізації вмісту ФНО- α без статистично значимих відмінностей між групами (до $(3,55 \pm 0,45)$ і



* Статистично значимі відмінності відносно значень до лікування ($p < 0,001$).

Рис. 4. Динаміка концентрації фактора некрозу опухолі α в сироватці крові ($n = 60$)

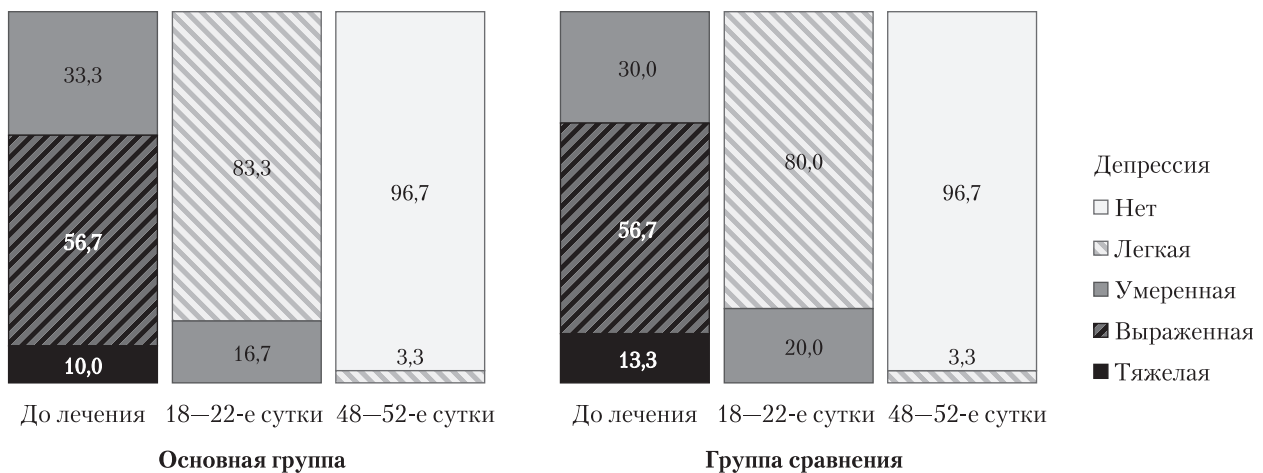


Рис. 5. Динамика уровня депрессии у пациентов в процессе лечения (n = 60)

($3,58 \pm 0,42$) пг/мл в основной группе и группе сравнения соответственно ($p > 0,05$)).

Таким образом, как на 18–22-й день, так и на 48–52-й день от начала терапии отмечена статистически значимая положительная динамика показателей цитолиза печени и уровня ФНО- α в сыворотке крови, положительная тенденция к уменьшению показателей холестаза и липидного спектра по сравнению с исходными показателями. Результаты, полученные в обеих группах, были сопоставимы ($p > 0,05$).

Помимо положительного влияния на состояние печени, наше исследование подтвердило положительный антидепрессивный эффект адеметионина в обеих группах пациентов с НАСГ ($p > 0,05$) (рис. 5).

Доказано, что исследуемый препарат подавляет симптомы депрессии даже при кратковременном лечении. Данные, полученные при помощи опросника Бека на 18–22-й день у пациентов основной группы, свидетельствовали о статистически значимом снижении уровня депрессии ($p < 0,001$): увеличение доли пациентов с умеренной (16,7%) и легкой степенью депрессии (83,3%)

и отсутствие пациентов с выраженной и тяжелой депрессией по сравнению с исходными показателями. Анализ отдаленных результатов выявил лишь у 3,3% исследуемых пациентов легкую степень депрессии, тогда как остальные не имели признаков депрессии. Антидепрессивный эффект генерического препарата адеметионина был сопоставим с эффектом референтного ($p > 0,05$).

Переносимость исследуемых препаратов была хорошей, побочных эффектов не наблюдали. Все пациенты закончили полный курс терапии.

Выводы

Результаты использования как генерического препарата, так и референтного адеметионина позволяют положительно оценить его действие у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в качестве патогенетического лекарственного средства. По изученным параметрам «Гепаметион®» сопоставим с референтным адеметионином и является доступным эффективным отечественным препаратом для патогенетического лечения неалкогольного стеатогепатита с дополнительным выраженным антидепрессивным эффектом.

Работа выполнена при поддержке корпорации «Артериум».

Сбор материала, его анализ и написание текста проводились авторами совместно.

Список литературы

1. Андреев Д.Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины // Лечащий врач. — 2017. — № 2. — С. 45.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року №826 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (<http://search.ligazakon.ua>).
3. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней // РМЖ. — 2010. — № 18 (28). — С. 42–49.
4. Полухина А.В., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю. Адеметионин в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Мед. совет. — 2017. — № 15. <https://cyberleninka.ru/article/n/ademetionin>.
5. Рекомендації AASLD-2012 // Hepatol. — June 2012 (http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/).

6. Anstee Q.A., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 57. — P. 1097—1109.
7. Del Bas J.M. et al. Hepatic accumulation of S-Adenosylmethionine in hamsters with non-alcoholic fatty liver disease associated to metabolic syndrome under selenium and vitamin E deficiency // *Clin. Sci.* — 2017. — P. CS20171039.
8. European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Obesity facts.* — 2016. — Vol. 9, N 2. — P. 65—90.
9. Fridel H.A., Goa K.L., Benfield P. S-adenosyl-L-methionine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potentials in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism // *Drugs.* — 1989. — Vol. 38. — P. 389—416.
10. 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. Published online 2015 Mar 16.
11. Lombardi R. et al. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD): an attempted network meta-analysis // *The Cochrane Library.* — 2017.
12. Lyall M.J. et al. Methyl donor deficient diets cause distinct alterations in lipid metabolism but are poorly representative of human NAFLD // *Wellcome Open Research.* — 2017. — Vol. 2.
13. Martinez-Uña M. et al. S-Adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* — 2015. — Vol. 62, N 3. — P. 673—681.
14. Martinez-Chantar M. L. et al. Spontaneous oxidative stress and liver tumors in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A // *The FASEB Journal.* — 2002.
15. Mato J.M. et al. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease // *Ann Hepatol.* — 2013. — Vol. 12 (2). — P. 183—189.
16. Meikle P.J., Summers S.A. Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders // *Nature Reviews Endocrinol.* — 2017. — Vol. 13, N 2. — P. 79.
17. Nouredin M., Mato J.M., Lu S.C. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine // *Exper Biol Med.* — 2015. — Vol. 240, N 6. — P. 809—820.
18. Ramani K., Lu S.C. Methionine adenosyltransferases in liver health and diseases // *Liver Research.* — 2017.
19. Sookoian S. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with a state of betaine insufficiency // *Liver International.* — 2017. — Vol. 37, N 4. — P. 611—619.

Г.Д. Фадеєнко, О.Є. Гріднев

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

Ефективність та безпечність препарату адеметіоніну в корекції функції печінки у пацієнтів зі стеатогепатитом. Результати відкритого порівняльного постмаркетингового дослідження

Мета — дослідити ефективність та безпечність препарату адеметіонін, ліофілізат для розчину для ін'єкцій 400 мг, у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ).

Матеріали та методи. Обстежено 60 пацієнтів з НАСГ, яких розподілили на дві групи. Пацієнтам основної групи (15 чоловіків та 15 жінок, середній вік — $(51,5 \pm 3,6)$ року) призначали генеричний препарат адеметіоніну «Гепаметіон®» («Артеріум») по 400 мг внутрішньовенно щоденно впродовж 2 тиж, як референтний препарат пацієнтам групи порівняння (14 чоловіків та 16 жінок, середній вік — $(51,8 \pm 3,2)$ року) — оригінальний препарат адеметіоніну «Гептрал®» по 400 мг внутрішньовенно щоденно впродовж 2 тиж. Групи були зіставні за співвідношенням статей, віком, метаболічними показниками ($p > 0,05$). Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки встановлювали відповідно до міжнародних та національних протоколів і стандартів її діагностики. Рівень депресії визначали методом анкетування з використанням стандартного опитувальника Бека.

Результати. На тлі призначення адеметіоніну у пацієнтів з НАСГ відзначено статистично значущу позитивну динаміку показників цитолізу ($p < 0,05$) і запалення (фактор некрозу пухлини α ($p < 0,001$)) уже на 18-ту–22-ту добу терапії, яка зберігалася при оцінці віддалених результатів на 48-му–52-ту добу порівняно з вихідними даними ($p < 0,001$), досягнуто усунення ознак депресії, про що свідчило статистично значуще зниження рівня депресії ($p < 0,001$).

Висновки. Результати використання адеметіоніну дають змогу позитивно оцінити його дію у пацієнтів із НАСГ як патогенетичного лікарського засобу з додатковим вираженим антидепресивним ефектом. Досліджуваний препарат адеметіоніну порівнянний з референтним ($p > 0,05$).

Ключові слова: адеметіонін, неалкогольний стеатогепатит, фактор некрозу пухлини α , показники цитолізу, рівень депресії.

G. D. Fadienko, A. E. Gridnyev

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

Efficiency and safety of ademetonine in the correction of liver function in patients with steatohepatitis.

The results of an open comparative post-marketing study

Objective — to study the efficacy and safety of ademetonine in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

Materials and methods. Examinations involved 60 patients with NASH, who were divided into two groups. Patients of the main group (15 men and 15 women, the mean age 51.5 ± 3.6 years) were administered the generic ademetonine preparation *Hepameton*[®] (*Arterium*), 400 mg intravenously every day for over 2 weeks; as a referent drug, the patients of comparison group (14 men and 16 women, the mean age 51.8 ± 3.2 years) received original ademetonine *Heptral*[®] 400 mg intravenously every day for over 2 weeks. The groups matched by age, gender, metabolic parameters ($p > 0.05$). The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was established in accordance with international and domestic protocols and standards for diagnosis of NAFLD. The level of depression was determined by a questionnaire using the standard Beck questionnaire.

Results. Against the background of ademetonine administration, patients with NASH demonstrated significant positive dynamics of cytolysis parameters ($p < 0.05$) and inflammation (TNF- α ($p < 0.001$)) as early as at the 18–22th day of therapy, this trend was preserved at the assessment of long-term results on the 48th — 52nd day in comparison with the initial data ($p < 0.001$). The significant reduction of the depression level ($p < 0.001$) suggested the removal of depression signs.

Conclusions. The results of ademetonine administration make it possible to positively evaluate its effects in NASH patients as a pathogenetic medication with the additional pronounced antidepressant effect. The investigative ademetonine preparation was comparable with the referent drug ($p > 0.05$).

Key words: ademetonine, non-alcoholic steatohepatitis, TNF- α , cytolysis parameters, depression level. □

Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а. Тел.: (57) 373-90-32, 370-37-37
E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 19 січня 2018 р.