



Г. Д. Фадеєнко¹, І. М. Скрипник², Г. В. Осьодло³,
О. Є. Гріднев¹, Я. В. Нікіфорова¹

¹ ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

² ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

³ Українська військово-медична академія, Київ

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

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

Матеріали та методи. Обстежено 120 пацієнтів із НАСГ, яких було розподілено на дві групи. Пацієнтам основної групи (35 чоловіків і 27 жінок, середній вік — $(49,0 \pm 2,1)$ року) призначали генеричний препарат адеметіоніну «Гепаметіон» («Артеріум») по 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 2 тиж, пацієнтам групи порівняння (34 чоловіки і 24 жінки, середній вік — $(52,0 \pm 2,3)$ року) як референтний препарат — оригінальний препарат адеметіоніну «Гептрал» по 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 2 тиж. Групи були порівнянні 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 із НАСГ відзначено статистично значущу позитивну динаміку показників цитолізу ($p < 0,05$) і запалення (фактора некрозу пухлини α) ($p < 0,001$) порівняно з вихідними даними на 18-ту—22-гу та 48-му—52-гу добу, усунення ознак депресії, про що свідчило статистично значуще зниження рівня депресії ($p < 0,001$).

Висновки. Результати використання адеметіоніну дають підставу позитивно оцінити його ефективність у пацієнтів із НАСГ як патогенетичний лікарський засіб з додатковим вираженим антидепресивним ефектом. Досліджуваний препарат адеметіоніну порівнянний із референтним ($p > 0,05$).

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

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — хронічне захворювання печінки, в основі якого лежить накопичення ліпідів у гепатоцитах, яке перевищує 5% від маси печінки за відсутності токсичної дії алкоголю (40 г/добу для чоловіків і 20 г/добу для жінок) як етіологічного чинника.

НАЖХП належить до поширених захворювань (17–46% населення країн Західної Європи) [7]. При метаболічних захворюваннях част-

ка НАЖХП значно зростає: при ожирінні НАЖХП діагностують у більшості пацієнтів (70–100%), при цукровому діабеті 2 типу — у 20–70% [1–3, 7, 16].

На сучасному етапі НАЖХП розглядають як самостійний компонент метаболічного синдрому та чинник ризику кардіоваскулярних ускладнень і підвищення смертності від них [7, 15].

Особливістю НАЖХП є те, що захворювання не має характерних клінічних виявів і тривало не діагностується. Це є причиною пізнього звернення пацієнта по медичну допомогу і, відповідно, на піз-

нішій стадії. Зазвичай захворювання має повільний тривалий (роки) перебіг і без адекватного лікування проходить послідовні стадії прогресування: стеатоз печінки, стеатогепатит, фіброз печінки, цироз печінки, гепатоцелюлярна карцинома.

Основа патогенезу НАЖХП — накопичення тригліцеридів (ТГ) у гепатоцитах унаслідок дисбалансу між імпортом/синтезом і швидкістю експорту/катаболізму жирних кислот, а також розвиток оксидативного стресу (під впливом вільних радикалів) з подальшим розвитком запалення та фіброзу. Активація оксидативного стресу асоційована з інсулінорезистентністю (ІР), прямою ліпотоксичністю, ендотоксемією кишкової мікробіоти (моносахариди грамнегативних бактерій, потрапляючи в порталний кровотік і активуючи Толл-рецептори-4 (TLR4) ініціюють імунну відповідь і прогресування запальних змін) і спадковою схильністю (*PNPLA3*, *GSKR*, *LYPLAL1* тощо) [3, 7, 10]. Таким чином, оксидативний стрес є ключовою ланкою, яка підтримує запалення і призводить до розвитку фіброзу печінки.

Для лікування НАЖХП при стеатозі печінки рекомендовано зменшення маси тіла переважно за рахунок дієтичних рекомендацій і помірних аеробних фізичних навантажень, тоді як стеатогепатит, крім дотримання цих рекомендацій, потребує призначення медикаментозної корекції [2, 3, 7, 19]. Нині відсутня достатня доказова база для використання препаратів щодо зменшення/усунення фіброзу печінки у пацієнтів із НАСГ, що зумовлює актуальність вивчення інших підходів до лікування. У зв'язку з цим вважаємо за доцільне оцінити ефективність відомих гепатопротекторів із доведеним механізмом патогенетичного впливу на так звану зону інтересу в лікуванні НАЖХП — оксидативний стрес та ІР.

Одним з таких засобів є адеметіонін. Ця речовина ендогенно синтезується в організмі, переважно у печінці, шляхом ферментативної реакції між L-метіоніном і аденозинтрифосфатом (АТФ). У нормі адеметіонін відіграє важливу роль у забезпеченні функцій клітин печінки. Це метаболічно плеїотропна молекула, котра бере участь у різних клітинних реакціях і впливає на численні функції клітин (попередник для синтезу глутатіону, донатор метильних груп у реакціях метилювання фосфоліпідів клітинних мембран білків, гормонів, нейромедіаторів тощо) [14, 17]. У численних клінічних дослідженнях доведено його ефективність і безпечність при низці хронічних захворювань печінки [4–6, 8, 9, 13, 14].

Фармакологічна дія адеметіоніну полягає у підвищенні антиоксидантної активності (за рахунок збільшення синтезу антиоксидантів —

цистеїну і глутатіону), модулюванні балансу між про- і протизапальними цитокінами в печінці, що забезпечує зниження активності запального процесу та зменшення рівня ендотоксемії, поліпшенні процесів регенерації і проліферації гепатоцитів (вплив на процеси фіброзування), а також продукції та відтоку жовчі [8, 17].

Порушення метаболізму адеметіоніну може призвести до дефіциту метилфолату, а отже, до дефіциту глутатіону — основного антиоксидантного і антиоксичного агента в кровотоці та тканинах. Зниження рівня адеметіоніну спричиняє розвиток або збільшення ураження печінки, прогресування запальних реакцій, формування її функціональних і незворотних структурних змін, зокрема оксидативний стрес у тканинах, мітохондріальну дисфункцію, гепатоцелюлярний апоптоз і злаякісну трансформацію [12]. Дефіцит адеметіоніну виявлено при всіх хронічних захворюваннях печінки, зокрема при НАЖХП, при якій він може брати участь як попередник для глутатіону і донатор метильних груп у синтезі фосфатидилхоліну, який необхідний для експорту ТГ із гепатоциту [15, 16]. Для повноцінного функціонування печінки та уповільнення її структурних змін, зумовлених дефіцитом адеметіоніну, необхідно його екзогенне поповнення.

Екзогенний адеметіонін (лікарський препарат) зменшує дефіцит ендогенного метіоніну і стимулює його вироблення в організмі. Є дані про роль адеметіоніну в організмі людини. Експериментальні та клінічні результати його застосування при хронічних захворюваннях печінки дають підставу широко його застосовувати при НАЖХП.

Метаболізм екзогенного адеметіоніну, який входить до складу препарату, відбувається тим самим шляхом, що і ендогенного, без серйозних побічних дій, про що свідчать численні дані про ефективність і безпечність препарату при лікуванні хронічних захворювань печінки. Експериментальні та клінічні дані щодо застосування адеметіоніну при хронічних захворюваннях печінки дають підставу стверджувати про його ефективність при НАЖХП. Аналіз результатів рандомізованого клінічного дослідження (РКД) Т. Guo та співавт. (2015) виявив, що препарат ефективно поліпшує функцію печінки і може бути основою терапії при її патології [9].

У низці досліджень застосування адеметіоніну в пацієнтів з НАЖХП встановлено значне збільшення рівня глутатіону внаслідок підвищення вмісту відновленого глутатіону в мікросомах печінки і пригнічення переокислення ліпідів [4, 9]. Відомо, що глутатіон є одним

з основних компонентів антиоксидантної системи, яка є протективним чинником при розвитку стеатогепатиту [3]. В іншому дослідженні показано, що застосування адеметіоніну в пацієнтів з НАСГ і ожирінням при дотриманні дієтичних рекомендацій сприяло зменшенню активності печінкових трансаміназ, поліпшенню ультрасонографічної картини печінки та нівелюванню виявів астенії та депресії [4, 16].

Адеметіонін має низку переваг перед іншими гепатопротекторами, оскільки дає найшвидший терапевтичний ефект: через 7 днів — суб'єктивно, через 15 — об'єктивно (позитивна динаміка біохімічних показників (печінкових ферментів)). Ефект від лікування зберігається тривалий час (до 3–6 міс) після закінчення лікування залежно від захворювання. Препарат показаний при захворюваннях печінки будь-якої етіології за рахунок патогенетичної дії адеметіоніну [7, 11, 18].

На нашу думку, препарати адеметіоніну доцільно використовувати для лікування запальних змін у печінці.

Мета — дослідити ефективність і безпечність препарату «Гепаметіон» (ПАТ «Київмедпрепарат» корпорації «Артеріум», ліофілізат для розчину для ін'єкцій по 400 мг) у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом.

Попередні результати дослідження ефективності та безпечності препарату «Гепаметіон» у пацієнтів зі стеатогепатитом, проведеного в ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», опубліковано в 2018 р. [4].

Матеріали та методи

Представлено результати досліджень, проведених на базі трьох науково-дослідних центрів: ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», кафедрі внутрішньої медицини № 1 ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», кафедрі військової терапії Української військової медичної академії.

Критерії залучення хворих у дослідження: вік від 18 до 60 років; установлений підтверджений діагноз НАЖХП (НАСГ); відсутність прийому будь-яких гепатопротективних препаратів протягом 12 тиж, які передували залученню у дослідження; здатність до співпраці і згода пацієнта взяти участь у дослідженні.

Критерії вилучення з дослідження: вік пацієнта менше 18 чи більше 60 років; відома підвищена чутливість до компонентів препарату; наявність значущої і/або неконтрольованої патології внутрішніх органів, зокрема супутніх захворювань у стадії декомпенсації або гострих станів, наявність яких може вплинути на результати дослід-

ження; гостра або хронічна вірусна інфекція, гостра бактерійна інфекція; наявність онкологічної патології в анамнезі; наявність вірусних гепатитів в анамнезі; наявність інфекції вірусу імунодефіциту людини; зловживання алкоголем в анамнезі та на момент скринінгу; прийом пробіотиків протягом 5 тиж, які передували залученню у дослідження; алкоголізм, наркоманія в анамнезі; вагітність, грудне вигодовування; участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні в попередні 12 тиж; нездатність пацієнта до адекватного співробітництва; незгода хворого брати участь у дослідженні.

До початку дослідження було отримано добровільну письмову згоду від кожного пацієнта.

Обстежено 120 пацієнтів із НАСГ, яких розподілили на дві групи. Пацієнтам основної групи (35 чоловіків і 27 жінок, середній вік — $(49,0 \pm 2,1)$ року) призначали генеричний препарат адеметіоніну «Гепаметіон» («Артеріум») по 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 2 тиж, як референтний препарат пацієнтам групи порівняння (34 чоловіки і 24 жінки, середній вік — $(52,0 \pm 2,3)$ року) — оригінальний препарат адеметіоніну «Гептрал» по 400 мг внутрішньовенно щодня протягом 2 тиж.

Схему візитів і методи обстеження пацієнтів наведено в табл. 1.

Результати лікування оцінювали на 18-ту—22-гу і 48-му—52-гу добу від початку лікування.

Контроль активності запального процесу в печінці здійснювали за вмістом печінкових ферментів і прозапального цитокину — фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), який є найчутливішим маркером вираженості активності запалення в тканині печінки.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до міжнародних і вітчизняних протоколів та стандартів діагностики НАЖХП (Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду, наказ МОЗ № 826 від 06.11.2014 р.), адаптованих клінічних рекомендацій на підставі критеріїв Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, 2012) і рекомендацій Європейської асоціації з діагностики та лікування НАЖХП (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, 4, 7].

Оцінку трофологічного статусу проводили за допомогою розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. Значення в інтервалі $18,5$ – $25,0$ кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла, $25,1$ – $30,0$ кг/м² — як надлишкову масу тіла (предожиріння), понад $30,0$ кг/м² — як ожиріння з визначенням ступеня згідно із критеріями

Таблиця 1. Розклад візитів пацієнта (n = 120)

Дії під час візиту	Скринінг 0 день	Візит 1 3–5-й день	Візит 2 18–22-й день	Візит 3 48–52-й день
Підписання пацієнтом інформаційної згоди на участь у дослідженні	✓			
Підтвердження діагнозу НАСГ за наявною медичною документацією (відповідно до міжнародних і вітчизняних протоколів та стандартів діагностики НАСГ)	✓			
Збір скарг	✓		✓	✓
Огляд пацієнта (вимірювання артеріального тиску, пульсу, маси тіла, зросту, обводу талії, розподілу жирової тканини — біоімпедансометрія)	✓		✓	✓
Забір крові для біохімічних досліджень (АСТ, АЛТ, ГТП, білірубін і його фракції, ЛФ, ліпідний спектр: ЗХС, ТГ, ЛПНГ, КА, ФНП-α)	✓		✓	✓
Визначення рівня депресії (за стандартним опитувальником Бека)	✓		✓	✓
Залучення/вилучення у/з дослідження		✓		
Рандомізація на групи		✓		
Призначення терапії		✓		
Оцінка переносності препаратів			✓	✓

Примітка. АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ГТП — γ -глутамілтранспептидаза; ЗХС — загальний холестерин; ЛПНГ — ліпопротеїди низької густини; ЛФ — лужна фосфатаза; ТГ — тригліцериди; КА — коефіцієнт атерогенності; ФНП- α — фактор некрозу пухлини-альфа.

ВООЗ. Розподіл жирової тканини вивчали за допомогою моніторингу складу тіла (біоімпедансометрії) на електронному приладі ваги-монітор Omron BF 511 (Японія, 2011). При величині вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) понад 8% у жінок і понад 10% у чоловіків діагностували вісцеральне ожиріння.

У всіх пацієнтів визначали клініко-лабораторні та біохімічні показники крові, зокрема маркери порушення функції печінки: вміст аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), γ -глутамілтранспептидази (ГТП), лужної фосфатази (ЛФ), білірубину та його фракцій. Ліпідний обмін оцінювали за рівнем загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів низької (ЛПНГ), дуже низької (ЛПДНГ) і високої (ЛПВГ) густини ферментативним методом на біохімічному аналізаторі Humalayer 2000 (Німеччина) з використанням набору реактивів фірми Human (Німеччина).

Концентрацію маркера запалення (ФНП- α) у сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів « α -ФНП-ІФА-Бест» (АТ «Вектор-Бест», РФ), методом імуноферментного аналізу. Нормальні значення ФНП- α відповідали діапазону 0,00–6,00 пг/мл; контрольна сироватка — 87,69 (84,0–114,0) пг/мл.

У всіх пацієнтів оцінювали рівень депресії методом анкетування з використанням стандарт-

ного опитувальника Бека, який містить 21 питання, на кожне з яких 4 варіанти відповіді. Кожен варіант відповіді відповідає певній категорії тяжкості (від 0 до 3 балів) у міру наростання тяжкості симптому. Сумарний бал при відповідях на всі питання становить від 0 до 62 і знижується відповідно до поліпшення стану. Результати тесту інтерпретували так: 0–9 балів — відсутність депресивних симптомів, 10–15 балів — легка депресія (субдепресія), 16–19 балів — помірна депресія, 20–29 балів — виражена (середньої тяжкості), 30–63 бали — тяжка депресія.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica 7.0 з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

До початку терапії пацієнти обох груп були порівнянними за віком, співвідношенням статей, метаболічними показниками (ІМТ, обвід талії, %ВЖТ, показники печінкових проб і ліпідограми) ($p > 0,05$) (табл. 2).

Пацієнти, залучені у дослідження, мали надлишкову масу тіла, ожиріння I ступеня або вісцеральне ожиріння. Середні показники ІМТ становили $(31,20 \pm 0,59)$ і $(31,57 \pm 0,62)$ кг/м² в основній групі та групі порівняння відповідно

Таблиця 2. Вихідні метаболічні показники пацієнтів (n = 120; M ± m)

Показник	Основна група (n = 62)	Група порівняння (n = 58)
ІМТ, кг/м ²	31,20 ± 0,59	31,57 ± 0,62
ОТ, см	101,30 ± 1,04	101,80 ± 1,08
ВЖТ, %	20,00 ± 1,58	20,36 ± 1,68
АЛТ, Од/л	93,82 ± 4,88	91,68 ± 5,85
АСТ, Од/л	56,29 ± 1,55	54,81 ± 1,63
ЛФ, нмоль/(с · л)	1658,50 ± 66,32	1645,64 ± 71,13
ГГТП, Од/л	61,09 ± 2,23	63,12 ± 2,31
ЗХС, ммоль/л	5,58 ± 0,17	6,10 ± 0,18
ТГ, ммоль/л	1,87 ± 0,10	1,87 ± 0,14
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,87 ± 0,07	0,83 ± 0,06
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,47 ± 0,11	3,60 ± 0,30
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,13 ± 0,05	1,14 ± 0,06
КА	3,87 ± 0,18	3,99 ± 0,19
ФНО-α, пг/мл	11,12 ± 0,85	11,05 ± 1,09

Примітка. Різниця за усіма показниками статистично не значуща (p > 0,05).

ОТ — обвід талії; КА — коефіцієнт атерогенності.

(p > 0,05). При моніторингу складу тіла (біоімпедансометрії) виявлено значне перевищення частки ВЖТ без статистично значущої різниці між показниками чоловіків і жінок (p > 0,05), що дало підставу об'єднати їх для розрахунку середніх показників у групах порівняння.

При аналізі вихідних показників печінкових проб і ФНО-α встановлено наявність помірної активності запалення печінки в пацієнтів обох груп (p > 0,05).

При обстеженні на 18-ту—22-гу добу від початку терапії відзначено статистично значущу (p < 0,05) позитивну динаміку показників цитолізу в основній групі (АЛТ знизилася до (45,8 ± 1,1) Од/л (p < 0,05), АСТ — до (35,5 ± 1,3) Од/л (p < 0,05)) та групі порівняння (p > 0,05) (АЛТ знизилася до (46,6 ± 1,2) Од/л (p < 0,05), АСТ — до (36,1 ± 1,4) Од/л (p < 0,05)). На 48-му—52-гу добу зберігалася позитивна динаміка щодо зниження показників цитолізу (АЛТ знизилася до (34,6 ± 1,1) Од/л (p < 0,05), АСТ — до (29,4 ± 1,1) Од/л (p < 0,05)) без статистично значущої різниці між показниками двох груп (p > 0,05).

У всіх пацієнтів обох груп ферментні показники холестази до лікування не перевищували референтні значення (p > 0,05) і зберігалися в межах норми у динаміці лікування (рис. 1).

Показники ліпідограми (ЗХС, ТГ, ЛПНГ, ЛПВГ, коефіцієнт атерогенності, ЛПДНГ) пацієнтів основної групи були порівняні з такими пацієнтів групи порівняння як до, так і в динаміці лікування (p > 0,05) (рис. 2).

По закінченні лікування відзначено статистично значущу позитивну динаміку запального маркера — ФНО-α (рис. 3). На 18-ту—22-гу добу терапії вміст ФНО-α в основній групі знизився з (11,12 ± 0,85) до (5,00 ± 0,39) пг/мл (p < 0,001), у групі порівняння — з (11,05 ± 1,09) до (5,3 ± 0,41) пг/мл (p < 0,001). При аналізі віддалених результатів (на 48-му—52-гу добу) зберігалася тенденція до зменшення і стабілізації рівня ФНО-α без статистично значущих відмінностей між показниками груп (до (4,14 ± 0,39) і (3,96 ± 0,37) пг/мл відповідно; p > 0,05).

Таким чином, як на 18-ту—22-гу добу, так і на 48-му—52-гу добу від початку терапії виявлено статистично значущу позитивну динаміку показників цитолізу і вмісту ФНО-α в сироватці крові, тенденцію до зменшення показників холестази та ліпідного спектра порівняно з вихід-

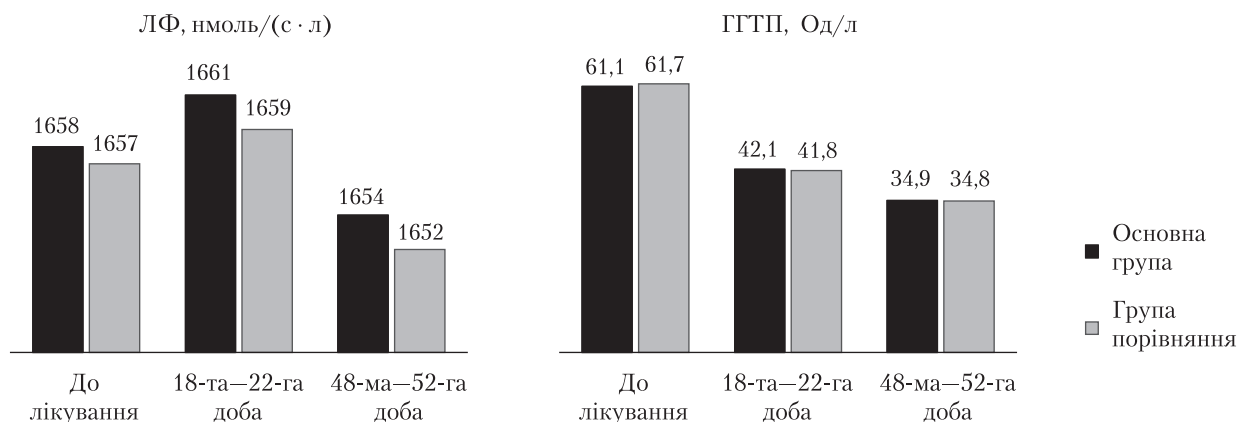


Рис. 1. Динаміка ферментних маркерів холестази в сироватці крові в процесі лікування (n = 120)

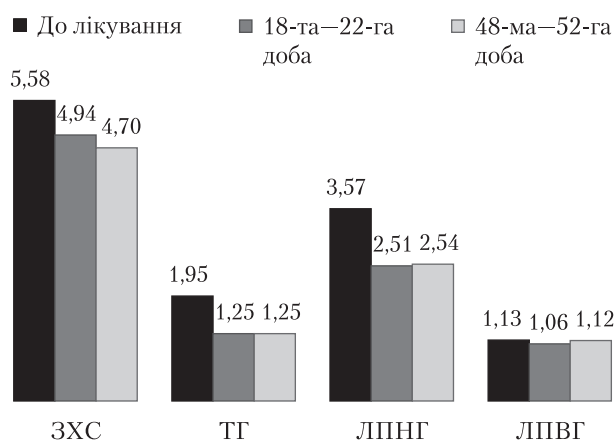


Рис. 2. Динаміка показників ліпідограми пацієнтів основної групи (n = 62), ммоль/л

ними даними. Результати, отримані в обох групах, були порівнянні ($p > 0,05$).

Крім позитивного впливу на стан печінки, результати дослідження підтвердили позитивний антидепресивний ефект адеметіоніну в обох групах. Середній бал, який відображає ступінь тяжкості депресії, до початку терапії становив ($21,53 \pm 0,88$) бала в основній групі і ($21,29 \pm 0,92$) бала в групі порівняння ($p > 0,05$). Після терапії ступінь тяжкості депресії статистично значущо ($p < 0,05$) знизився у хворих обох груп – до ($6,84 \pm 0,44$) і ($6,36 \pm 0,47$) бала відповідно.

Динаміка перерозподілу частки пацієнтів з різним ступенем тяжкості депресії до і після лікування наведено на рис. 4.

Доведено, що досліджуваний препарат пригнічує симптоми депресії навіть при нетривалому лікуванні. Дані, отримані за допомогою опитувальника Бека на 18-ту–22-гу добу в пацієнтів основної групи, свідчать про статистично значуще зниження рівня депресії ($p < 0,001$): збільшення частки пацієнтів з помірним (16,1 %) і легким (83,9 %) ступенем депресії і відсутність пацієнтів з вираженою та тяжкою депресією порівняно з вихідними показниками (58,0 і 11,4 % відповідно). Аналіз віддалених результатів (на 48-му–52-гу добу від початку терапії) виявив лише у 8,1 % пацієнтів легкий ступінь депресії, тоді як решта не мали ознак депресії. Антидепресивний ефект генеричного адеметіоніну був порівнянний з таким референтного ($p > 0,05$). Переносність досліджуваних препаратів була хорошою, побічних ефектів не спостерігали. Всі пацієнти закінчили повний курс терапії.

Роботу виконано за підтримки корпорації «Артеріум».

Збір матеріалу, його аналіз і написання тексту проведено авторами спільно.

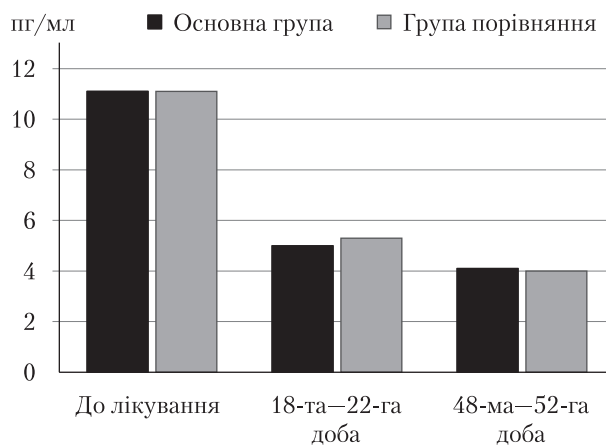


Рис. 3. Динаміка вмісту фактора некрозу пухлини α на тлі лікування (n = 120)

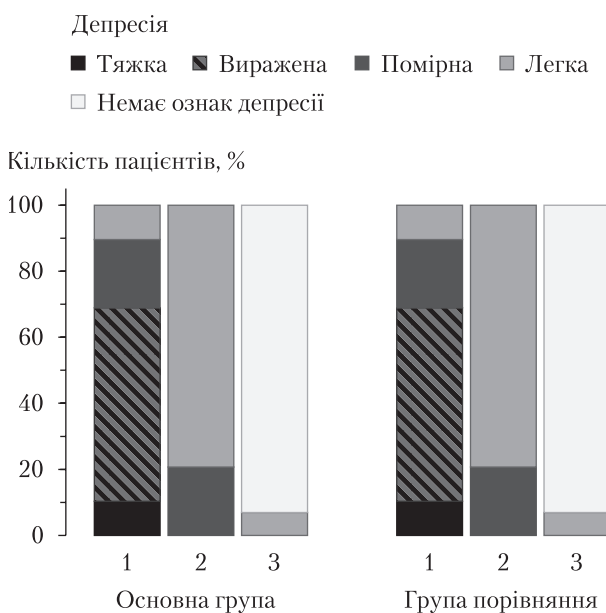


Рис. 4. Динаміка рівня депресії у пацієнтів під час лікування (n = 120): 1 – до лікування; 2 – 18-та–22-га доба; 3 – 48-ма–52-га доба

Висновки

Результати використання як генеричного препарату, так і референтного адеметіоніну дають підставу позитивно оцінити його ефективність у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом як патогенетичного лікарського засобу. За досліджуваними параметрами «Гепаметіон» порівнянний із референтним адеметіоніном і є доступним ефективним вітчизняним препаратом для патогенетичного лікування неалкогольного стеатогепатиту з додатковим вираженим антидепресивним ефектом.

Список літератури

1. Зайченко О. Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 1 (75). — С. 130—138.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06 листопада 2014 року № 826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги „Неалкогольний стеатогепатит“» (<http://search.ligazakon.ua>).
3. Полухина А. В., Винницкая Е. В., Сандлер Ю. Г., Хайменова Т. Ю. Адеметионин в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Медицинский совет. — 2017. — № 15. — <https://cyberleninka.ru/article/n/ademetionin>.
4. Фадеенко Г. Д., Гриднев А. Е. Эффективность и безопасность адеметионина при коррекции функции печени у пациентов со стеатогепатитом. Результаты открытого постмаркетингового исследования // Сучасна гастроентерологія. — 2018. — № 1 (99). — С. 7—16.
5. 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.
6. 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 // Clinical Science. — 2017. — CS20171039.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Lombardi R. et al. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD): an attempted network meta-analysis // The Cochrane Library. — 2017. — 3. — CD011640. doi: 10.1002/14651858.CD011640.pub2. <https://www.semanticscholar.org/paper/Pharmacological-interventions-for-non-alcohol-fatty-Lombardi-Onali/97f76574138cb02b01d0f15235d251e7c8c6e42a>.
11. 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. — 67 p. doi: 10.12688/wellcomeopenres.12199.1. eCollection 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29707653>
12. Martinez-Chantar M. L. et al. Spontaneous oxidative stress and liver tumors in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A // The FASEB Journal. — 2002.
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. Mato J. M. et al. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease // Ann Hepatol. — 2013. — Vol. 12 (2). — P. 183—189.
15. Meikle P. J., Summers S. A. Sphingolipids and phospholipids in insulin resistance and related metabolic disorders // Nature Reviews Endocrinology. — 2017. — Vol. 13, N 2. — P. 79.
16. Noureddin M., Mato J. M., Lu S. C. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine // Experimental Biology and Medicine. — 2015. — Vol. 240, N 6. — P. 809—820.
17. Ramani K., Lu S. C. Methionine adenosyltransferases in liver health and diseases // Liver Research. — 2017. — Vol. 1 (2). — P. 103—111.
18. Sookoian S. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with a state of betaine insufficiency // Liver Int. — 2017. — Vol. 37, N 4. — P. 611—619. doi: 10.1016/j.livres.2017.07.002.
19. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. — 2012. https://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/NonalcoholicFattyLiverDisease2012.pdf.

Г. Д. Фадеенко¹, И. Н. Скрипник², Г. В. Осёдло³, А. Е. Гриднев¹, Я. В. Никифорова¹

¹ ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

² ВГУЗ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава

³ Украинская военно-медицинская академия, Киев

Эффективность и безопасность препарата адеметионина при коррекции функции печени у пациентов со стеатогепатитом.

Результаты открытого многоцентрового сравнительного постмаркетингового исследования

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

Материалы и методы. Обследованы 120 пациентов с НАСГ, которых распределили на две группы. Пациентам основной группы (35 мужчины и 27 женщин, средний возраст — (49,0 ± 2,1) года) назначали генерический препарат адеметионина «Гепаметион» («Артериум») по 400 мг внутривенно ежедневно в течение 2 нед, пациентам группы сравнения (34 мужчин и 24 женщины, средний возраст (52,0 ± 2,3) года) в качестве референтного препарата — 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. Уро-

вень депресії визначали методом анкетування з використанням стандартного опросника Бека.

Результати. На фоні призначення адеметионіну у пацієнтів з НАСГ відзначена статистично значима позитивна динаміка показателів цитолізу ($p < 0,05$) і запалення (фактор некрозу опухли α) ($p < 0,001$) порівняно з початковими даними на 18–22-е і 48–52-е сутки, купування ознак депресії, о чому свідчувало статистично значиме зниження рівня депресії ($p < 0,001$).

Висновки. Результати застосування адеметионіну дозволяють позитивно оцінити його дію у пацієнтів з НАСГ як патогенетичного лікарського засобу з додатковим вираженим антидепресивним ефектом. Досліджуваний препарат адеметионіну порівняємо з референтним ($p > 0,05$).

Ключові слова: адеметионін, неалкогольний стеатогепатит, фактор некрозу опухли α , показателі цитолізу, рівень депресії.

G. D. Fadieienko ¹, I. M. Skrypnyk ², G. V. Oisodlo ³, O. E. Gridnev ¹, Ya. V. Nikiforova ¹

¹ SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

² Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

³ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

Efficiency and safety of ademetionine in the correction of liver function in patients with steatohepatitis. Results of an open multicenter comparative post-marketing study

Objective — to study the efficacy and safety of the drug ademetionine, lyophilisate for solution for injection in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

Materials and methods. The examinations involved 120 patients with NASH, who were divided into two groups. Patients of the main group (35 men and 27 women, mean age 49.0 ± 2.1 years) were administered ademetionine generic drug Hepamethion (Arterium) in a dose of 400 mg intravenously daily for 2 weeks, subjects of the comparison group (34 men and 24 women, mean age 52.0 ± 2.3 years) received as a referent preparation the original ademetionine preparation «Heptral» in a dose of 400 mg intravenously daily for 2 weeks. The groups were gender-, age-, and metabolic indices matched ($p > 0.05$). The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease was established in accordance with international and national protocols and standards for its diagnosis. The level of depression was determined by the method of questioning using the standard Beck questionnaire.

Results. Against the background of the ademetionine administration in patients with NASH, there was a significant positive dynamics in the indices of cytolysis ($p < 0.05$) and inflammation, tumor necrosis factor- α ($p < 0.001$) already on the 18–22nd days and on 48–52nd days of therapy vs baseline, and relief of depression signs, as evidenced by a significant decrease in the level of depression ($p < 0.001$).

Conclusions. The results of the use of ademetionine enable to positively evaluate its effects in patients with NASH as a pathogenetic drug with an additional pronounced antidepressant effect. The investigated generic ademetionine preparation was comparable to the reference drug ($p > 0.05$).

Key words: ademetionine, nonalcoholic steatohepatitis, tumor necrosis factor α , indicators of cytolysis, level of depression. □

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 28 січня 2019 р.