

ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА

Н.М. Трищук

Национальный фармацевтический университет (Харьков)

ВОЗ опубликовала, что 2 млрд человек страдает хроническими диффузными заболеваниями печени, т.е. каждый третий житель на земном шаре. Заболеваемость хроническими гепатитами в Украине возросла на 76,6% за последние десять лет, а смертность с различной патологией печени за последние 20 лет возросла вдвое [6]. Ежегодно в странах СНГ регистрируется от 500 тысяч до 1 млн человек с тем или иным заболеванием печени, в результате чего на диспансерном учете состоит более 280 тысяч с хроническими гепатитами различной этиологии (652 на 100 тысяч населения) и более 40 тысяч больных циррозом печени (128 на 100 тысяч населения) [19]. Заболевания печени входят в число самых распространенных причин смерти в развитых странах и являются серьезной медико-социальной проблемой, так как лица трудоспособного возраста составляют 60% больных, страдающих этой патологией.

Печень является органом, обеспечивающим энергетические и пластические потребности организма. Печень выполняет дезинтоксикационную функцию, то есть защиту организма от «экологической агрессии среды», в том числе и эндогенной, связанной с лечением многих заболеваний, так как метаболизм большинства лекарственных препаратов происходит в печени. Печень принимает участие в обмене веществ: углеводном, жировом, белковом, водном, минеральном, пигментном, витаминном, гормональном. Это подтверждает жизненную важность функций печени для человека и недопустимость их нарушения. Поэтому природа позаботилась о надежной защите печени. У печени феноменальная (упоминаемая даже в древних мифах) способность к восстановлению. Ни один другой орган человека не способен так регенерировать и заживлять собственные клетки, как печень. Однако, несмотря на это свойство, при постоянном воздействии неблагоприятных факторов может происходить дегенерация описанных функций и развитие печеночных заболеваний.

Наиболее значимым этиологическим фактором развития гепатитов является вирусная инфекция (гепатит А, В, С, цитомегаловирус, Эпштейна-Барра и др.) с доказанной ролью последней в формировании, хронизации и возникновении осложнений – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Статистика Всемирной организации здравоохранения подтверждает: 50–60% заболеваний печени имеют алкогольное происхождение. По данным различных авторов, у 8–20% лиц, злоупотребляющих алкоголем, может развиваться цирроз печени, у 60–65% – алкогольная жировая дистрофия печени [18, 20]. Распространенность стеатоза печени и стеатогепатита в развивающихся странах мира составляет соответственно 9% и 30%, являясь одним из наиболее часто выявляемых хронических заболеваний печени [2].

Кроме того, токсическое воздействие на печень нередко наблюдается в качестве довольно опасного побочного эффекта в результате применения лекарственных средств (ЛС). Для врача токсические поражения печени в результате применения лекарственных средств являются сложной клинической проблемой из-за отсутствия разработанных четких принципов терапии кроме отмены ЛС [12,24].

Как известно, на первом месте в структуре всех заболеваний стоит сердечно-сосудистая патология. К примеру, президент Ассоциации кардиологов Украины, Владимир Коваленко сообщил, что в Украине 30% взрослого населения (около 12 миллионов человек) имеют повышенное артериальное давление. Это прямая дорога к сердечно-сосудистым заболеваниям и повышенному риску инфарктов и инсультов. И это только пациенты с повышенным артериальным давлением. А сколько еще других хронических заболеваний органов и систем, онкологических пациентов. За последние 10 лет в Украине наблюдается устойчивый рост заболеваемости раком. Ежегодно онкологический диагноз впервые получают почти 160 тысяч человек [5]. И все эти пациенты нуждаются в постоянном медикаментозном лечении.

Согласно мировой статистике, в структуре острых и хронических заболеваний печени токсические поражения печени в результате применения лекарственных средств составляют от 0,7 до 20% [7,12,13,25,28]. Предположительно частота развития хронического токсического гепатита (ХТГ) в результате применения лекарственных средств составляет 6–3,9 на 100 тыс. [12,29,34]. В настоящее время прием ЛС является лидирующей причиной разви-

тия печеночной недостаточности, требующей пересадки печени в развитых странах [12,32]. При этом к основным заболеваниям, требующим пересадки печени, относятся терминальная стадия хронических заболеваний печени, ее злокачественные опухоли, не подлежащие резекции, острая необратимая печеночная недостаточность и врожденные нарушения метаболизма с поражением печени.

Несмотря на то, что из-за повреждающего действия на печень, многие ЛС были изъяты из применения или имеют значительные ограничения к использованию, в современных литературных источниках описано более 1000 препаратов, вызывающих ХТГ [8].

В группу гепатотоксических препаратов, прием которых приводит к развитию токсических поражений печени более чем у 40% пациентов, входят антибиотики (например, тетрациклинового ряда), противогрибковые препараты, противотуберкулезные средства, слабительные, амиодарон, метатрексат, стероиды, эстрогены, тамоксифен, нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен), противосудорожные, анестетики, психотропные, антидепрессанты [12,28]. Гепатотоксичность является характерным осложнением высокоактивной антиретровирусной терапии с использованием ингибиторов протеазы вируса иммунодефицита человека. Риск ее повышается при одновременном инфицировании вирусами гепатита В и С. Высокой гепатотоксичностью обладают и многие противоопухолевые средства.

Фармакокинетика ЛС включает четыре этапа: связывание препарата с белками плазмы, транспорт с током крови к печени, поглощение его гепатоцитами (печеночный клиренс) и экскреция ЛС или его метаболитов с мочой или желчью. Нарушение кинетики ЛС на любом этапе его метаболизма может привести к развитию поражений, в первую очередь печени [1, 13, 12, 14, 20, 22]. При токсическом поражении печени в результате применения лекарственных средств в патологический процесс обычно вовлекаются гепатоциты, холангиоциты, stellatные (клетки Ито) и эндотелиальные клетки, что обуславливает формирование большого разнообразия клинико-морфологических вариантов поражений печени [7, 12, 39].

К предрасполагающим факторам развития лекарственноиндуцированного ХТГ относятся: наличие заболеваний печени с признаками печеночно-клеточной недостаточности, снижение печеночного кровотока, женский пол, полипрагмазия (употребление

одновременно трех и более ЛС, включая средства альтернативной медицины), пожилой возраст, снижение массы тела, беременность, строгое вегетарианство, парентеральное питание, загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами и диоксинами, а также неконтролируемое использование средств бытовой химии [12,21,39].

Диагноз лекарственноиндуцированный ХТГ ставится при наличии в анамнезе указаний на прием любого ЛС или альтернативных средств при исключении других причин, и, в первую очередь, вирусных гепатитов, аутоиммунного гепатита, метаболических и холестатических заболеваний печени и билиарной системы. Для подтверждения этиологической роли ЛС в поражении печени учитываются следующие параметры: временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксичности, который составляет от 5 до 90 дней (предположительно), 90 и более дней (определенно); скорость снижения нарушенных функций после отмены ЛС на 50% в течение 8 дней (очень предположительно), если повышенный уровень печеночных ферментов снижается в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней для холестатического поражения печени (предположительно); исключение других причин заболеваний печени; развитие аналогичных поражений печени (повышение уровня ферментов по крайней мере в 2 раза) при повторном введении ЛС, если это допустимо [7,12-14,24].

Развитие патологических изменений в печени считается связанным с приемом ЛС при наличии трех первых критериев или двух из первых трех и четвертого критерия. Клинические проявления лекарственноиндуцированного ХТГ, как правило, неспецифичны и могут колебаться от отсутствия или наличия слабовыраженной диспепсии с незначительными изменениями результатов лабораторных тестов до выраженного цитолитического и холестатического синдромов с желтухой и, в некоторых случаях, развитием острой печеночной недостаточности с печеночной комой и летальным исходом. У ряда больных могут развиваться системные иммуноопосредованные гиперчувствительные реакции с появлением сыпи, лимфоаденопатии, эозинофилии. При использовании гепатотоксичных дозозависимых ЛС патологические эффекты развиваются в течение нескольких дней или недель от начала их приема и зависят от механизма влияния ЛС на печень. В свою очередь продолжительность латентного времени при исполь-

зовании ЛС, оказывающих иммуноопосредованные эффекты, составляет несколько недель или месяцев.

Значимая роль в диагностике типа ХТГ принадлежит оценке биохимических проб печени с выделением синдромов цитолиза, холестаза, иммунного воспаления и печеночно-клеточной недостаточности.

Маркером цитолиза гепатоцитов (активность процесса) является повышение уровня АЛТ, АСТ и общего билирубина с преобладанием конъюгированных фракций. При этом выделяются: низкая активность с повышением уровня АЛТ, АСТ до 2-х норм и нормальным сывороточным билирубином; умеренная – с уровнем АЛТ, АСТ до 5 норм и нормальным сывороточным билирубином; высокая активность – с содержанием АЛТ, АСТ свыше 5 норм с повышенным или нормальным уровнем сывороточного билирубина. Более 30 лет назад Н. Zimmerman показал, что развитие желтухи при лекарственноиндуцированном гепатоцеллюлярном повреждении является чрезвычайно опасным признаком, увеличивающим вероятность летального исхода на 10%. С этого времени в качестве индикатора тяжелого лекарственного поражения печени был введен термин «Нy's Rule» или «Нy's law», который используется для обозначения ситуации, когда при использовании ЛС отмечается более, чем трехкратное повышение уровня АЛТ в сочетании с двукратным и более повышением уровня общего билирубина при отсутствии билиарной обструкции (холестаза) или синдрома Жильбера [12,13].

Биохимическими маркерами синдрома холестаза являются повышение в сыворотке крови в два и более раза от нормы ГГТП, ЩФ и, в ряде случаев, общего билирубина с преобладанием конъюгированного.

Для синдрома иммунного воспаления характерно наряду с повышением уровня АЛТ и АСТ увеличение содержания гамма-глобулинов в полтора и более раз, а также ЦИК и иммуноглобулинов. При наличии синдрома печеночно-клеточной недостаточности отмечается снижение протромбинового индекса или увеличение протромбинового времени и нередко – уровня альбуминов.

Элиминация токсического фактора является важным моментом в ликвидации гепатотоксичности. Лечение лекарственноиндуцированного ХТГ сводится к отмене всех ЛС за исключением тех, которые нужны по жизненным показаниям.

В качестве патогенетической терапии ХТГ используются гепатопротекторы, подбор которых производится с учетом ведущего

механизма развития заболевания [9, 13, 22]. Гепатопротекторы используются при следующих патологических процессах в печени: некрозы и жировая инфильтрация гепатоцитов, холестаз интра- и экстралобулярный, фиброз. При наличии высокой степени активности гепатита, а также иммуноопосредованных реакций используются глюкокортикостероиды [1,12].

Таким образом, ХТГ может встречаться намного чаще, чем это предполагается врачом, особенно первичного звена здравоохранения.

Установлено, что печеночные клетки повреждаются преимущественно не столько самим ЛС, сколько его метаболитами, образование и спектр которых генетически детерминированы.

Несмотря на успехи в разработке методов лечения заболеваний печени лекарственными средствами, влияющими непосредственно на причинные факторы, фармакотерапия этой нозологической группы остается одной из актуальных проблем современной медицины. На сегодняшний день основными гепатопротекторами, используемыми в лечении болезней печени являются урсодехолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, силимарин, компоненты гепатоцеллюлярных метаболических циклов: α -липоевая кислота, адеметионин.

Согласно результатам ряда работ [9,10,11,23], с точки зрения доказательной медицины к числу наиболее эффективных препаратов для коррекции ХТГ относится аденозилметионин (S-аденозил-L-метионина). Аденозилметионин – природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина под воздействием фермента метионинаденозилтрансферазы. Это природный антиоксидант и антидепрессант, образующийся в печени в количестве до 8 г/сут и, присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, в наибольшей концентрации – в местах образования и потребления, т.е. в печени и мозге. Снижение биосинтеза печеночного аденозилметионина характерно для всех форм хронического повреждения печени. Впервые он был описан в Италии Г.Л. Кантони в 1952 г.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях доказана эффективность аденозилметионина как гепатопротектора, о чем врачи хорошо знают и поэтому применяют его именно в таком качестве.

Выделяют несколько эффектов аденозилметионина: детоксикационный, антиоксидантный, холеретический, холекинети-

кий, антидепрессантный, нейропротективный, регенерирующий [9,10,11]. Большинство заболеваний печени сопровождается снижением активности этого фермента, что закономерно влечет за собой нарушения продукции аденозилметионина и хода биологических реакций [3,8,9]. В печени аденозилметионин выступает в качестве необходимого структурного элемента в трех важных биохимических процессах: транسمетилирование, транссульфирование и аминопропилирование. Аденозилметионин – это основной эндогенный донор метильной группы в биологических реакциях транسمетилирования. Он участвует в синтезе нуклеиновых кислот и белка, играет основную роль в синтезе полиаминов и является источником цистеина, необходимого для образования глутатиона – основного эндогенного гепатопротектора [3,8,17].

Глутатион выполняет ряд существенных функций, включая нейтрализацию свободных кислородных радикалов, обмен тиосульфида, хранение и перенос цистеина, конъюгацию и нейтрализацию реактивных метаболитов при биотрансформации ксенобiotиков [17,31]. Недостаточное содержание глутатиона приводит к повышению восприимчивости к окислительному стрессу.

В печеночных клетках недостаток его вызывает также инактивацию адеметионинсинтетазы, что служит причиной дальнейшего истощения глутатиона в печени [17]. Кроме того, аденозилметионин служит предшественником других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Наряду с глутатионом таурин играет важную роль в детоксицирующей функции печени [3].

В экспериментальных исследованиях продемонстрирована эффективность использования аденозилметионина в лечении поражения печени, вызванного тетрахлоридом углерода, D-галактозамином, ацетоаминофеном, алкоголем и др. [17, 26, 35]. В клинических исследованиях применение аденозилметионина позволяло отложить трансплантацию печени и увеличить выживаемость у больных с алкогольным поражением печени [8,15,17].

Ряд проведенных работ показал высокую эффективность аденозилметионина в лечении и профилактике лекарственноиндуцированного ХТГ. Причем особую значимость имеют работы по коррекции токсического поражения печени при лечении онкологических больных. Отмена препарата, вызвавшего токсическое поражение печени, значительно ухудшает эффективность лечения основно-

го заболевания и, как следствие, прогноз жизни [10,15,22]. Доказательной является также серия работ, проведенных итальянскими исследователями, посвященная профилактике и коррекции ХТГ у онкологических больных. D. Santini и соавт. в 2003 г. опубликовали результаты открытого исследования, которое проводилось среди онкологической популяции пациентов пожилого возраста (медиана возраста составила 63 года). В исследование включали больных со злокачественными опухолями и впервые развившейся на фоне паллиативной химиотерапии гепатотоксичностью; в качестве критерия гепатотоксичности рассматривалось повышение трансаминаз в пределах 2,5–4 норм. Пациентам назначался аденозилметионин в дозе 400 мг 2 раза/сут. во время и в интервале между курсами химиотерапии. В ходе исследования было выявлено снижение активности трансаминаз и ферментов холестаза более чем на 30% у каждого из пациентов, независимо от наличия или отсутствия метастатического поражения печени. В результате лечения снижение дозы химиопрепаратов потребовалось только одному больному, а отсрочка последующих курсов – только трем пациентам. При этом побочных эффектов аденозилметионина на фоне лечения отмечено не было. Защитный эффект сохранялся на протяжении последующих курсов химиотерапии, значительно снижая частоту переноса курсов или снижения дозы химиотерапевтических препаратов в связи с повышенным уровнем трансаминаз [12,17,23].

Эффективность аденозилметионина для профилактики ХТГ, индуцированного иммуносупрессором циклоспорином, оценивали в другом рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании S. Nei и соавторов. Были включены пациенты с тяжелым экссудативным псориазом, которые были разделены на две равные группы. Пациенты первой группы дополнительно к основному лечению циклоспорином получали аденозилметионин в дозе 400 мг 1 раз/сут.; пациентам второй (контрольной) группы метаболическая терапия не проводилась. В ходе исследования у половины пациентов контрольной группы было отмечено повышение трансаминаз и ЩФ, в то время как у пациентов основной группы повышения печеночных ферментов не было ни в одном случае, что позволило им успешно завершить курс лечения циклоспорином [3]. В 2011 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования роли аденозилметионина в профилактике

гепатотоксичности у 105 пациентов с колоректальным раком, получавших адьювантную терапию FOLFOX (фторурацил + кальция фолинат + оксалиплатин). Больные были рандомизированы в 2 группы: в группе сравнения они получали только паллиативную химиотерапию, в основной группе 60 пациентов в течение всего курса химиотерапии получали также аденозилметионин по 400 мг 2 раза/сут. внутривенно. Гепатотоксичность регистрировалась значительно и достоверно реже в группе, получавшей аденозилметионин, причем тяжесть ее была значительно ниже, чем в группе сравнения. Соответственно, в первой группе перенос курса, снижение дозы препаратов или отмена лечения имели место у 71% больных, тогда как в группе, получавшей аденозилметионин, нарушения протокола лечения были отмечены только в 14% случаев. К концу лечения аденозилметионином выявлено достоверное снижение таких маркеров цитолиза и холестаза, как АСТ и АЛТ, ГГТП, общий билирубин. Уровни ЩФ и ЛДГ также имели тенденцию к снижению [9, 37, 38].

Эффективность аденозилметионина также была продемонстрирована в российском ретроспективном многоцентровом исследовании «случай–контроль» на модели комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ). Проведен анализ более 4200 архивных историй болезни и 2900 амбулаторных карт больных РМЖ в 4 клиниках Москвы и Самары с 1993 по 2003 г. В исследование были включены 1643 больных, пролеченных/проконсультированных в соответствии с медико-экономическими стандартами РМЖ. Всего острая гепатотоксичность в соответствии с критериями Национального американского института по изучению рака при обязательных визитах была выявлена у 439 (26,7%) больных. Только у 158 (36,0%) пациенток из их числа в связи с выявленной во время плановых визитов гепатотоксичностью были приняты меры по её коррекции. Полученные данные позволили сделать вывод о высокой частоте лекарственной гепатотоксичности при проведении ПХТ у онкологических больных, что требовало проведения корректирующего назначения гепатопротекторов. В ходе исследования была получена большая доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности применения аденозилметионина для данных больных. Подтверждена целесообразность назначения препарата пациентам с факторами риска ХТГ. Авторы определили наиболее эффективным двухэтапное назначение аде-

нозилметионина: вначале внутривенное введение с последующим переходом на пероральный длительный прием [12].

Важным аспектом использования аденозилметионина является его антидепрессантное действие, т.к. эмоциональные проблемы возникают практически у каждого злоупотребляющего алкоголем пациента с симптомами общей депрессии и аффективными расстройствами. Депрессия может приводить к усилению злоупотребления алкоголем, образуя порочный круг. Нередко депрессия сопровождается заболеваниями, требующие приема психотропных и ряда других длительно употребляемых медикаментов. Депрессия может быть связана как с основным заболеванием, так и побочным действием некоторых ЛС [4,16,27,30]. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, 4–5% населения земного шара страдают депрессией, при этом риск развития большого депрессивного эпизода составляет 15–20%. По данным различных авторов, от 60 до 85% хронических заболеваний пищеварительной системы сопровождаются эмоциональными расстройствами разной степени выраженности. Особое место в структуре депрессий у рассматриваемой группы больных занимают маскированные (соматизированные) депрессии, в клинической картине которых на первый план выступают соматические симптомы, а психопатологические проявления остаются в тени, т. е. депрессивный аффект скрывается за разнообразными телесными ощущениями. Депрессивные состояния – как явные, так и маскированные – являются широко распространенными в гастроэнтерологии, где их частое сочетание с функциональной гастроинтестинальной патологией и хроническими диффузными заболеваниями печени существенно затрудняет лечение и снижает качество жизни больных. Основой лечения депрессии является адекватный по длительности прием антидепрессантов [4,16]. При этом антидепрессанты сами могут оказывать гепатотоксическое действие.

По выраженности данного эффекта препараты можно разделить на три группы: с низким риском гепатотоксического действия (пароксетин, циталопрам, миансерин, тианептин – эти препараты могут назначаться больным с сопутствующей тяжелой патологией печени в обычных дозах); с умеренным риском (амитриптилин, тразодон, флуоксетин, моклобемид – их можно назначать пациентам с тяжелой патологией печени в уменьшенных суточных дозах); с высоким риском гепатотоксического действия (сертралин).

Аденозилметионин сочетает свойства гепатопротектора и обладает выраженной антидепрессантной активностью; более того, он рассматривается как атипичный антидепрессант-стимулятор. Антидепрессантная активность аденозилметионина известна более 20 лет, однако общая концепция, которая объясняла бы механизм антипсихотического действия этого соединения, до сих пор не разработана. Очевидно, что он отличается от механизма действия антидепрессантов всех известных на сегодня химических групп. Аденозилметионин принято относить к атипичным антидепрессантам, а его нейрофармакологические свойства связывать со стимулированием образования нейромедиаторов [4,16].

Первые наблюдения, подтверждающие эффективность аденозилметионина при депрессии, были опубликованы в 1970-х гг. Клинические исследования были выполнены в Германии, Италии, Великобритании и США. Результаты подтвердили, что при внутривенном или внутримышечном введении аденозилметионин значительно эффективнее плацебо. В некоторых исследованиях обнаружено, что пероральный аденозилметионин в суточной дозе 1600 мг обладает эффективностью у пациентов с депрессией [4,16]. В настоящее время аденозилметионин используется в психиатрической практике именно как антидепрессант для лечения депрессий, алкоголизма, наркоманий и аффективных расстройств.

Метаанализ результатов 19 сравнительных клинических исследований с участием 498 больных, страдающих депрессиями разной степени тяжести, подтвердил статистически достоверное превосходство терапии аденозилметионином по сравнению с плацебо (на 38–60%). Аденозилметионин статистически значимо превосходил по эффективности плацебо и при рекуррентных эндогенной и невротической депрессиях, резистентных к амитриптилину. В отличие от амитриптилина, аденозилметионин способен прерывать рецидивы и характеризуется отсутствием побочных эффектов [4]. Практически все исследователи отмечали более быстрое развитие и стабилизацию антидепрессантного действия аденозилметионина (1-я и 2-я недели соответственно) по сравнению с традиционными антидепрессантами, особенно при парентеральном применении.

В открытом многоцентровом клиническом исследовании у 195 больных с депрессией ремиссия наступила через 7–15 дней парентерального введения препарата в дозе 400 мг/сут. Наиболее отчетливо

положительный эффект терапии проявлялся при соматизированной депрессии. Клинические признаки улучшения отмечались со 2-й нед. лечения, что выражалось редукцией соматизированных расстройств и собственно гипотимии. Субъективно действие аденозилметионина характеризуется нормализацией мышечного тонуса, повышением активности, улучшением переносимости физических нагрузок, восстановлением способности испытывать удовольствие. Препарат рекомендовано использовать в терапии непсихотических депрессий, в частности астенических. Поэтому аденозилметионин, особенно с учетом его соматотропного действия, относится к числу средств, предпочтительных для использования в общемедицинской практике. Препарат рекомендован для лечения депрессий в суточных дозах 400–1600 мг, однако в некоторых случаях для достижения антидепрессантного действия требуется суточная доза свыше 3000 мг. Антидепрессантные свойства придают аденозилметионину особое значение у лиц, страдающих алкогольной зависимостью и в связи с дисфорическими состояниями и другими аффективными расстройствами, осложняющими симптомы отмены психоактивных веществ [4,16].

Выводы

1. Проблема гепатотоксичности лекарственных средств решается путем элиминации гепатотоксических агентов, а для быстрого восстановления структуры и функций печени используются гепатопротективные средства, подбор которых основан на учете основных патогенетических механизмов развития и характера морфологических изменений в печени [17]. Во многих случаях врач сталкивается с проблемой невозможности отмены основного ЛС, вызвавшего ХТГ.

2. Анализ имеющихся в литературе экспериментальных и клинических исследований применения аденозилметионина свидетельствуют о его несомненной эффективности в лечении заболеваний печени различной этиологии, протекающих с синдромом внутрипеченочного холестаза. Аденозилметионин является перспективным препаратом для лечения ХТГ, а также компенсированного и субкомпенсированного цирроза печени. Аденозилметионин имеет доказанную эффективность при депрессии.

3. За многие годы применения препарата не зарегистрировано значимых осложнений. Аденозилметионин хорошо переносится больными, улучшает качество жизни пациентов и при длительном применении улучшает жизненный прогноз больных ХТГ.

4. Аденозилметионин может быть рекомендован в качестве сопроводительной терапии при лечении поражений печени любой этиологии и является перспективным для дальнейшего изучения его клинических и патогенетических эффектов как в гепатологии, так и психиатрии.

Литература

1. Абдурахманов Д.Т. Лекарственные поражения печени / Д.Т. Абдурахманов, С.В. Моисеев // Фарматека. – 2011. – № 17. – С. 67–73.
2. Адамс Л.А. Неалкогольный стеатогепатит: факторы риска и диагностика / Л.А. Адамс, А.Е. Фельштейн // Здоров'я України. – 2010. – № XI. – С. 35–36.
3. Буеверов А.О. Адметионин: биологические функции и терапевтические эффекты / А.О. Буеверов // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2001. – № 3. – С. 17–22.
4. Выборных Д.Э. Лечение депрессий в гастроэнтерологической практике / Д.Э. Выборных, С.В. Кикта // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2010. – № 6. – С. 21–28.
5. Галковская Г. Преодоление онкологических заболеваний в Украине: профилактика и лечение [Электронный ресурс] / Г. Галковская. – Режим доступа: www.apteka.ua/article/213673.
6. Губская Е.Ю. Существует ли универсальный лекарственный препарат для лечения хронической патологии печени и гепатобилиарной системы? / Е.Ю. Губская // Ліки України. – 2012. – № 5. – С. 161.
7. Игнатова Т.М. Лекарственные поражения печени / Т.М. Игнатова // Клин. фармакология и терапия (прил. Гепатологический форум). – 2008. – № 2. – С. 2–8.
8. Ильченко Л.Ю. Пути метаболизма и применения Аденозилметионина при хронических заболеваниях печени / Л.Ю. Ильченко, Е.В. Винницкая // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2002. – № 2. – С. 62–65.
9. Казюлин А.Н. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции / А.Н. Казюлин, Л.З. Вельшер, И.А. Королева // Фарматека. – 2012. – № 8. – С. 1–7.
10. Ларионова В.Б. Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных / В.Б. Ларионова, Э.Г. Горожанская // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 5. – С. 1–7.
11. Ларионова В.Б. Перспективы применения Аденозилметионина при гемобластозах / В.Б. Ларионова, Э.Г. Горожанская // Фарматека. – 2012. – № 20 (253). – Спецвыпуск «Онкология».

12. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение / А. В. Ковтун, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов [и др.] // Лечащий врач. Гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 2–7.
13. Лекарственные поражения печени: учебно-методическое пособие / Л.И. Буторова, А.В. Калинин, А.Ф. Логинов [и др.]. – М.: Институт усовершенствования врачей. ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», 2010. – 64 с.
14. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность / С.В. Моисеев // Клин. фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 1. – С. 10–14.
15. Подымова С.Д. Адметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата / С.Д. Подымова // РМЖ. – 2010. – Т.18, № 13. – С. 800–804.
16. Сиволап Ю.П. Гепатопротекторы в наркологической практике / Ю.П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – Вып.2, № 5. – С. 49–50.
17. Снеговой А.В. Эффективность Аденозилметионина в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией / А.В. Снеговой, Л.В. Манзюк // Фарматека. – 2010. – № 6. – С. 1–5.
18. Степанов Ю.М. Лікування алкогольної хвороби печінки / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов // Здоров'я України. – 2007. – № 20/1. – С. 90.
19. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 7–10.
20. Топорков А.С. Алгоритм диагностики и лечения токсических и алкогольных поражений печени / А.С. Топорков // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 7 (207). – С. 445–446.
21. Топчий Н.В. Гепатотоксичность – наиболее вероятные причины и возможности оптимальной коррекции Гептралом / Н.В. Топчий, А.С. Топорков // РМЖ. – 2013. – № 5. – С. 249.
22. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ. под ред. З.Т. Апросиной, Н. А. Мухина. – М: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
23. 5-аденозилметионин (аденозилметионин) в лечении поражения печени, вызванного химиотерапией / D. Santini, B. Vincenzi, C. Massacesi [et al.] // Фарматека. – 2007. Онкология ASCO. – С. 1–5.
24. Bjornsson E. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease / E. Bjornsson, Olsson // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 481–489.
25. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States / R. Vuppalanchi, S. Liangpunsakul, N. Chalasani // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P. 558–562.
26. Evidence that S-adenosylmethionine and N-acetylcysteine reduce injury from sequential cold and warm ischaemia in the isolated perfused rat liver / J.B. Dunne, M. Davenport, R. Williams [et al.] // Transplantation. – 1994. – Vol. 57. – P. 1161–1168.

27. Folates and S-Adenosylmethionine for major depressive disorder / G.L. Papakostas, C.F. Cassiello, N. Iovieno [et al.] // *Canadian Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 57, № 7. – P. 406-413.

28. For the DILIN Study Group. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States / N. Chalasani, R. J. Fontana, H. L. Bonkovsky [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. – P. 1924-1934.

29. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study / C. Sgro, F. Clinard, K. Ouazir [et al.] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – P. 451-455.

30. Craig J. Nelson. S-Adenosyl methionine (SAMe) augmentation in major depressive disorder / Nelson J. Craig // *The American Journal of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167, № 8. – P. 889-891.

31. Kretzschmar M. The hepatic glutathione system influences of xenobiotics / M. Kretzschmar, W. Klinger // *Exp. Pathol.* – 1990. – Vol. 38. – P.145-164.

32. Liver transplantation for acute liver failure from drug-induced liver injury in the United States / M.W. Russo, J.A. Galanko, R. Shrestha [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2004. – Vol. 10. – P. 1018-1233.

33. Lucey M. Alcoholic hepatitis / M. Lucey, Ph. Mathurin, T. Morgan // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2758-2769.

34. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs / L. Ibanez, E. Perez, X. Vidal [et al.] // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 37. – P. 592-600.

35. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial / J.M. Mato, J. Camara, J. Fernandez de Paz [et al.] // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 1081-1089.

36. The antidepressant potential of oral S-adenosyl-L-methionine / J. F. Rosenbaum, M. Fava, W. E. Falk [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1990. – Vol. 81, № 5. – P. 432-436.

37. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen / B. Vincenzi, D. Santini, A. M. Frezza [et al.] // *Exp. Opin. Drug Saf.* – 2011. – Vol. 10 (3). – P. 345-349.

38. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen / B. Vincenzi, S. Daniele, A.M. Frezza // *Supp. Care Cancer*. – 2012. – Vol. 20 (1). – P. 135-139.

39. Weinstein W.M. *Clinical gastroenterology and hepatology* / W.M. Weinstein, C.J. Hawkey, J. Bosch. – Elsevier Mosby, 2005. – 1191 p.

Резюме

Трищук Н.М. *Можливості клінічного застосування аденозілметіоніну.* Захворювання печінки представляють глобальну проблему охорони здоров'я. У статті представлені дані з лікарсько-індукованих пошкоджень печінки (фармакокінетика, сприяючі фактори розвитку, діагностика, клінічні прояви). Розглянута патогенетична терапія даних пошкоджень за допомогою гепатопротектора аденозілметіоніну.

Ключові слова: лікарсько-індуковані пошкодження печінки, лікарсько-індуковані захворювання печінки, аденозілметіонін.

Резюме

Трищук Н.М. *Возможности клинического применения аденозилметионина.*

Заболевания печени представляют глобальную проблему здравоохранения. В статье представлены данные по лекарственно-индуцированным повреждениям печени (фармакокинетика, предрасполагающие факторы развития, диагностика, клинические проявления). Рассмотрена патогенетическая терапия данных повреждений с помощью гепатопротектора аденозилметионина.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные повреждения печени, лекарственно-индуцированные заболевания печени, аденозилметионин.

Summary

Tryshchuk N.M. *The possibility of clinical use S-adenosylmethionine.*

Liver diseases are a global healthcare problem. The article presents data on drug-induced liver damage (pharmacokinetics, predisposing factors of development, diagnosis, clinical manifestations). Presents pathogenetic therapy of liver injury using hepatoprotector S-adenosylmethionine.

Key words: drug-induced liver disease, drug-induced hepatic injuries, S-adenosylmethionine.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В. Кіреєв