



Н. В. Харченко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Адеметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике в Украине: проспективное постмаркетинговое обсервационное исследование

Цель — оценить клинические и биохимические исходы лечения адеметионином внутрипеченочного холестаза (ВПХ) в зависимости от применяемой схемы лечения (инъекции и таблетки) и приверженности к лечению у пациентов с ВПХ в рутинной клинической практике в Украине.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое проспективное несравнительное постмаркетинговое обсервационное исследование, в котором адеметионин применяли в соответствии с рутинной клинической практикой у взрослых пациентов с симптомами ВПХ, такими как желтуха, утомляемость, зуд и повышение уровня печеночных показателей ВПХ. Основными критериями оценки было уменьшение или исчезновение клинических симптомов по шкале симптомов холестаза и динамика лабораторных биохимических показателей (общий билирубин, сывороточный конъюгированный билирубин (КБ), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза (ЩФ), γ -глутамилтранспептидаза (ГТТ)), на каждом визите.

Результаты. Данное исследование охватило 447 пациентов в 27 исследовательских центрах. Уменьшение симптомов ВПХ наблюдали в более 80 % случаев во время первого визита наблюдения и приблизительно в 95 % — во время второго визита. В ходе исследования наблюдали снижение всех исходно повышенных биохимических маркеров функционального состояния печени: медиана относительных изменений КБ, ЩФ и ГТТ составила $-34,2$, $-22,9$ и $-28,2$ % при первом визите; ко второму визиту эти показатели увеличились приблизительно в два раза ($-60,7$ %, $-44,6$ %, $-55,0$ % соответственно). О побочных явлениях сообщалось у 3 (0,7 %) пациентов.

Выводы. Адеметионин хорошо переносился. Установлена его эффективность в рутинной практике лечения пациентов с ВПХ на основании улучшения клинических и биохимических результатов лечения.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, адеметионин, «Гептрал®», S-аденозил-L-метионин, заболевания печени.

Внутрипеченочный холестаз (ВПХ) — это синдром, развивающийся вследствие нарушения оттока желчи на уровне гепатоцитов либо внутрипеченочных желчных протоков, в том числе из-за прямого повреждения или обструкции внутрипеченочных желчных протоков. ВПХ регистрируют у 35 % пациентов с хроническими заболеваниями печени [4]. Он может

проявляться вследствие гепатоцеллюлярного повреждения, вызванного вирусами гепатита, алкоголем; при изменении мембран канальцев; обструкции канальцев либо протоков; генетических дефектах желчных транспортных систем; дуктопении. Клинически выраженный ВПХ характеризуется наличием зуда и желтухи с повышением уровней общего билирубина (ОБ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГТТ) [1, 8].

Адеметионин является эндогенным агентом, производным метионина. Он играет важную роль в качестве донора метила и активатора ферментов в реакциях от трансметилирования до транссульфурирования, которые способствуют поддержанию структуры и функции мембран [2, 9]. В печени адеметионин выступает в качестве предшественника глутатиона (ГТ) — основного эндогенного антиоксиданта, защищающего клетки от повреждения продуктами перекисного окисления липидов путем захвата свободных радикалов, участвующих в патогенезе заболеваний печени. Кроме роли в восстановлении печеночной концентрации ГТ, адеметионин обеспечивает защиту от повреждений печени посредством других механизмов. Они включают: а) ослабление воспаления путем снижения концентрации провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и др.; б) предотвращение апоптоза нормальных гепатоцитов; в) стимулирование апоптоза клеток рака печени [11].

J. M. Mato и соавт. (1997) [9] отмечают, что лечение адеметионином оказывает положительное действие при ВПХ: как при применении внутрь, так и при парентеральном введении уменьшаются проявления зуда, биохимические показатели холестаза, такие как сывороточный конъюгированный билирубин (КБ), ЩФ и ГГТ. В проспективном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [5] у 220 пациентов с хроническими заболеваниями печени, повышенными сывороточными маркерами холестаза и субъективными симптомами, такими как зуд, утомляемость и др., после введения адеметионина было обнаружено значительное уменьшение упомянутых проявлений. Несколько других клинических исследований также продемонстрировали эффективность адеметионина в снижении интенсивности симптомов и улучшении качества жизни у пациентов с ВПХ [3, 4, 8, 10].

Хотя адеметионин используют в рутинной клинической практике для лечения ВПХ, существует ограниченное количество данных относительно его дозировки и продолжительности лечения, влияния на динамику симптомов холестаза, биохимических показателей, приверженность к лечению, переносимость и динамику данных ультразвукового исследования печени у таких пациентов.

Цель исследования — проанализировать клинические и биохимические результаты разных режимов лечения адеметионином («Гептралом®»*)

пациентов с ВПХ, а также приверженность к лечению в рутинной клинической практике.

Материалы и методы

Этические принципы проведения исследования

Данное исследование проведено с соблюдением требований локального законодательства. Оно было одобрено Центральной комиссией по вопросам этики Министерства здравоохранения Украины. Пациенты перед включением в это постмаркетинговое наблюдательное исследование должны были предоставить письменное разрешение на использование и/или раскрытие персональных данных и/или данных о состоянии здоровья. Конфиденциальность данных пациента соблюдалась на протяжении всего исследования.

Протокол исследования

Проведенное исследование представляет собой многоцентровое проспективное несравнительное постмаркетинговое наблюдательное исследование клинических и биохимических исходов терапии адеметионином, приверженности к лечению у пациентов с ВПХ в рутинной клинической практике в Украине. Решение о назначении пациенту адеметионина заранее не обуславливалось протоколом исследования, а было решением лечащего врача. Последующие визиты не планировались заранее и были на усмотрение лечащего врача. При наблюдении за пациентом на протяжении 2 мес предполагалось по меньшей мере три визита для определения первичных конечных точек исследования. Из этих трех визитов один был визитом включения (начало применения адеметионина), а два визита соответственно через 2 нед и 2 мес. Демографические данные пациентов и причина(ы) холестаза фиксировали во время визита включения. Оценка проводилась по шкале симптомов холестаза, общих симптомов, биохимических показателей, данных ультразвукового исследования, режима лечения адеметионином, приверженности к лечению и серьезных побочных явлений, зарегистрированных во время последующих визитов.

Популяция исследования

После получения письменного разрешения на сбор данных в исследование были включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет с симптомами ВПХ, сопровождающимися повышенными уровнями КБ, ЩФ и/или ГГТ.

Пациенты с внепеченочными причинами холестаза, ВПХ беременных, а также лица, полу-

* «Гептралом®» является торговой маркой адеметионина, маркируемого Abbott Laboratories.

чающие одновременно гепатопротекторы или витамины, и лица с повышенной чувствительностью к действующему веществу или к какому-либо из неактивных ингредиентов исследуемого препарата не включались в исследование.

В исследование в период с мая 2011 г. по декабрь 2011 г. в 27 центрах в Украине было включено 447 пациентов.

Оценки результатов

Основные критерии эффективности

Основным критерием оценки эффективности было определение доли пациентов с уменьшением (по меньшей мере на один балл выраженности симптомов холестаза) или исчезновением клинических симптомов холестаза (оценка по шкале симптомов холестаза равна 0), которое оценивали во время визита при помощи числовой оценочной шкалы от 0 (отсутствие симптомов) до 5 (максимальная интенсивность симптомов). Дополнительными основными критериями эффективности были: определение доли пациентов с нормализацией биохимических показателей (ОБ, КБ, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), ЩФ, ГГТ) при каждом визите; количество пациентов, достигших 50 % снижения уровня КБ, ОБ, АСТ и АЛТ; количество пациентов, достигших 30 % снижения или нормализации содержания ЩФ и ГГТ, и динамика изменений биохимических показателей относительно исходного уровня.

Вторичные критерии эффективности

Вторичные критерии эффективности включали: 1) количество пациентов с улучшением общего состояния (снижение показателя выраженности симптомов по меньшей мере на один балл), оцененном по числовой шкале от 0 (отсутствие симптомов) до 5 (максимальная интенсивность симптомов); 2) приверженность к лечению, определяемая путем подсчета количества пациентов, пропустивших прием адеметионина (предлагалось ответить на вопрос «Пропускал ли пациент прием «Гептрала*» с момента последнего визита (ни разу, один раз, дважды не подряд или дважды подряд, более часто)?»); 3) ультразвуковые характеристики ВПХ при повторных визитах, оцененные по передне-заднему размеру правой доли печени (в сантиметрах) и диаметру портальной вены (в миллиметрах); 4) длительность пребывания в стационаре и количество визитов к врачу перед началом приема и после начала приема исследуемого препарата; 5) режим лечения (дозировка и длительность) исследуемым препаратом в целом и среди групп пациентов.

Безопасность

Оценку безопасности (переносимость) проводили по частоте развития побочных явлений (ПЯ) и досрочному прекращению лечения.

Статистический анализ

Размер выборки

Размер выборки был рассчитан, исходя из 450 пациентов для установления доли пациентов с уменьшением клинических симптомов с точностью $\pm 4,7$ (5,6/4,2) процентных пунктов как ширину двустороннего 95 % доверительного интервала (ДИ), принимая пропорции за 30 % (50%/75 %).

Анализ данных

Для анализа полученных данных были использованы методы описательной статистики, включающие количество валидных наблюдений, среднее, стандартное отклонение (СО), минимум, медиану и максимум для количественных переменных и распределения частоты для качественных данных. Для пропорций был использован двусторонний 95 % ДИ. Тест на нормальность распределения выполнен при помощи анализа Шапиро — Уилка. Для сравнения подгрупп применяли ANOVA (если было 3 или более подгрупп) с критерием Тьюки и ANCOVA в случае, если подгруппы были гетерогенными на исходном уровне. Для сравнения подгрупп в отношении категориальных (дихотомических) переменных использовали тест χ^2 Пирсона (с модификациями Йетса или точного критерия Фишера). Для сравнения двух подгрупп количественных переменных применяли t-критерий для независимых выборок либо критерий Манна — Уитни в зависимости от распределения сравниваемых данных (нормальное или ненормальное). Для оценки значимости изменений количественных переменных во время первого и второго визитов по сравнению с исходным уровнем использовали ANOVA (смешанной модели) с последующим контрастным анализом. Для оценки значимости различий между двумя временными точками (первым визитом и визитом включения) применяли t-тест для спаренных данных (нормальное распределение) или знаковый ранговый критерий Уилкоксона (для ненормального распределения). Для анализа дихотомических переменных использовали тест Мак-Немара. Пропущенные для расчета процентного распределения данные расценивали как отдельную группу. Если было возможно, то выполняли дополнительный расчет процентного распределения путем исключения пропущенных значений (валидные данные).

Анализ безопасности

Сообщенные ПЯ были категоризированы и проанализированы с использованием классификации по органам и системам (КОС) MedDRA® (Версия 15.0) и предпочтительных терминов (ПТ). Данные о серьезных ПЯ собирали с момента получения врачом разрешения пациента на использование и раскрытие данных до 30 дней после приема последней дозы адеметионина.

Результаты

Все 447 пациентов получили по меньшей мере одну дозу адеметионина и были включены в группу анализа безопасности (ГАБ), данные 401 пациента, которые подходили для оценки эффективности, были включены в группу полного анализа (ГПА).

Демографические данные пациентов

Среди пациентов было 255 (57 %) мужчин и 192 (43 %) женщины. Средний возраст пациентов составляли ($47,8 \pm 12,4$) года, вес — ($79,2 \pm 15,9$) кг. Большинство (98,7 %) пациентов принадлежали к европеоидной расе. В числе основных заболеваний печени были сообщены следующие: гепатиты (хронические — 59,1 %, острые — 5,5 %). По этиологии преобладали вирусные гепатиты — 37,7 % (острый — 3,0 %, хронический — 34,7 %), токсические — 20,9 %. Цирроз печени диагностирован в 24,9 % случаев, стеатоз — в 19,0 %. Для каждого пациента было возможно наличие более одного диагноза.

Основные критерии оценки эффективности

Клинические симптомы холестаза

Исходный средний общий показатель интенсивности симптомов холестаза составил $8,2 \pm 3,6$, во время первого визита (через 2 нед) — $4,5 \pm 3,1$ и во время второго визита (через 2 мес) — $1,8 \pm 2,0$. Снижение общей интенсивности симптомов холестаза было статистически значимым через 2 нед ($p < 0,001$) и через 2 мес ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Клиническое уменьшение симптомов холестаза наблюдали у более чем 80 % пациентов через 2 нед и у 94–96 % — через 2 мес (табл. 1).

Исчезновение симптомов холестаза наблюдали почти в два раза чаще во время второго визита по сравнению с первым: желтушность кожи или слизистых оболочек исчезла в 21,4 % случаев к первому визиту и в 67 % ко второму, зуд — в 31,2 и 71,4 % соответственно, диспепсия — в 19,5 и 59,1 %, утомляемость — в 14,5 и 42,4 % случаев (табл. 2).

Биохимические индикаторы

Количество пациентов с нормализацией лабораторных биохимических показателей увеличилось от первого визита ко второму (табл. 3). Около 70 % (215/313) пациентов имели нормальные показатели ЩФ через 2 мес, 50 % (163/327) — нормальные показатели ОБ через 2 мес по сравнению с 19,8 % (70/353) через 2 нед. Парное сравнение в тесте Мак-Немара показало, что эти данные являются статистически значимыми. Различие количества пациентов с нормализацией через 2 нед и через 2 мес было статистиче-

Таблица 1. Количество пациентов с уменьшением симптомов холестаза (ГПА)

Симптом холестаза	1-й визит (14-й день)	2-й визит (через 2 мес)
Желтушность кожи или слизистых оболочек	85,2 % (283/332) (81,0–88,7 %)	96,1 % (294/306) (93,3–97,7 %)
Зуд	80,4 % (229/285) (75,3–84,5 %)	96,6 % (253/262) (93,6–98,2 %)
Диспепсия	83,8 % (306/365) (79,7–87,3 %)	94,0 % (315/335) (91,0–96,1 %)
Утомляемость	83,2 % (327/393) (79,2–86,6 %)	95,0 % (345/363) (92,3–96,8 %)

Примечание. Здесь и в табл. 2 указана доля пациентов с уменьшением симптомов относительно количества пациентов с валидными данными, а также 95 % ДИ.

Таблица 2. Количество пациентов с исчезновением симптомов холестаза среди тех, у кого были такие симптомы во время визита включения (ГПА)

Симптом холестаза	1-й визит (14-й день)	2-й визит (через 2 мес)
Желтушность кожи или слизистых оболочек	21,4 % (71/332) (17,3–26,1 %)	67,0 % (205/306) (61,5–72,0 %)
Зуд	31,2 % (89/285) (26,1–36,8 %)	71,4 % (187/262) (65,6–75,6 %)
Диспепсия	19,5 % (71/365) (15,7–23,8 %)	59,1 % (198/335) (53,8–64,2 %)
Утомляемость	14,5 % (57/393) (11,4–18,3 %)	42,4 % (154/363) (37,4–47,6 %)

Таблиця 3. **Кількість пацієнтів з нормалізацією біохімічних показателів серед тих, у кого ці показателі перевищали нормальний діапазон во время визита включення (ГПА)**

Показатель	1-й визит (14-й день)	2-й визит (через 2 мес)
ОБ	19,8 % (70/353)	49,8 % (163/327)
КБ	4,3 % (16/369)	16,6 % (56/338)
АЛТ	12,1 % (44/363)	40,2 % (138/343)
АСТ	13,9 % (46/330)	37,8 % (115/304)
ЩФ	24,6 % (83/337)	68,7 % (215/313)
ГГТ	12,8 % (37/290)	42,6 % (115/270)

Примечание. Указана доля пациентов с нормализацией биохимического показателя относительно количества пациентов с валидными данными.

ски значимым ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Более 50 % пациентов достигли 50 % снижения ОБ (206/355), КБ (202/338), АЛТ (187/336) и АСТ (180/314), 86,7 % больных — 30 % снижения уровня ЩФ (293/338) и ГГТ (248/286) через 2 мес.

Наблюдали снижение уровня всех основных биохимических показателей ВПХ: медиана относительных изменений КБ, ЩФ и ГГТ составила $-34,2$, $-22,9$ и $-28,2$ % через 2 нед и эти показатели медианы увеличились приблизительно в два раза через 2 мес (табл. 4).

Вторичные критерии эффективности

Общие симптомы

Данные о количестве пациентов с уменьшением общих симптомов (нарушение аппетита, концентрации, расстройство сна, боль/дискомфорт, недомогание, слабость, выполнение обычной деятельности (например, работа, учеба и работа по дому), раздражительность, беспокойство) представлены на рис. 1. Более 90 % пациентов продемонстрировали через 2 мес уменьшение таких симптомов, как расстройство сна, недомогание, слабость, раздражительность и беспокойство (тревожность).

Ультразвуковое исследование

Во время исходного визита средний размер правой доли печени у 326 пациентов составлял $(16,1 \pm 1,7)$ см. Размер правой доли печени через 2 мес уменьшился у 92,6 % (138) и нормализовался у 13,4 % (20/149) пациентов (табл. 5). Средний диаметр портальной вены ($n = 342$) составлял $(12,4 \pm 2,5)$ мм (норма — 6–12 мм). Через

Таблиця 4. **Относительные изменения биохимических показателей по отношению к исходному уровню среди пациентов, у которых значения этих показателей были выше нормального диапазона во время визита включення (ГПА), %**

Показатель		ОБ	КБ	АЛТ	АСТ	ЩФ	ГГТ
N	1-й визит	384	369	363	340	362	318
	2-й визит	355	338	335	313	338	300
Среднее	1-й визит	-30,1	-33,5	-28,9	-30,0	-21,3	-27,6
	2-й визит	-49,8	-54,3	-50,5	-50,4	-40,7	-49,9
СО	1-й визит	33,1	29,6	34,2	25,5	44,0	24,9
	2-й визит	30,0	40,1	29,0	28,1	36,7	32,7
Минимум	1-й визит	-89,1	-100,0	-93,4	-94,0	-97,9	-95,2
	2-й визит	-96,5	-100,0	-97,7	-96,5	-99,5	-99,4
Медиана	1-й визит	-30,4	-34,2	-30,7	-30,5	-22,9	-28,2
	2-й визит	-55,4	-60,7	-53,3	-55,2	-44,6	-55,0
Максимум	1-й визит	369,2	205,7	247,0	109,3	652,7	95,0
	2-й визит	114,1	300,0	79,9	84,5	279,7	100,0

Примечание. N — количество пациентов с валидными данными. Вследствие ненормального распределения параметров для описания данных использована медиана.

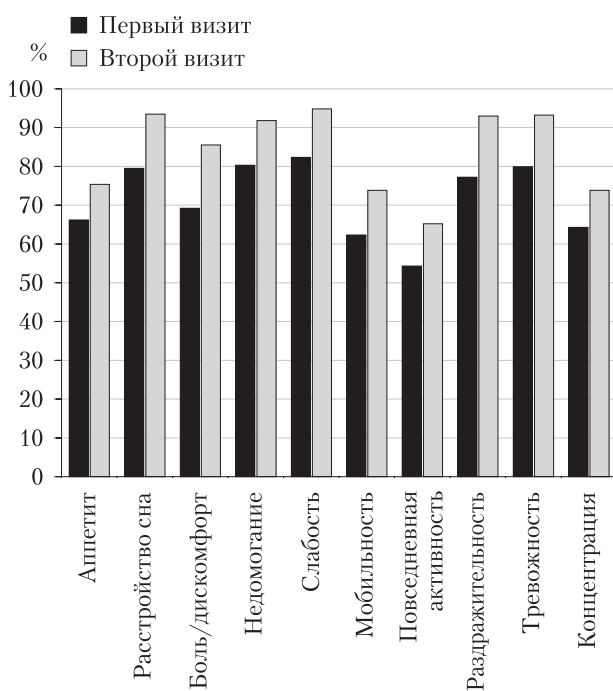


Рис. 1. Доля пациентов с уменьшением общих симптомов холестаза

2 мес уменьшение диаметра портальной вены наблюдалось у 82,5% (80/97) пациентов, у 52,6% (51/97) достигнута нормализация размеров.

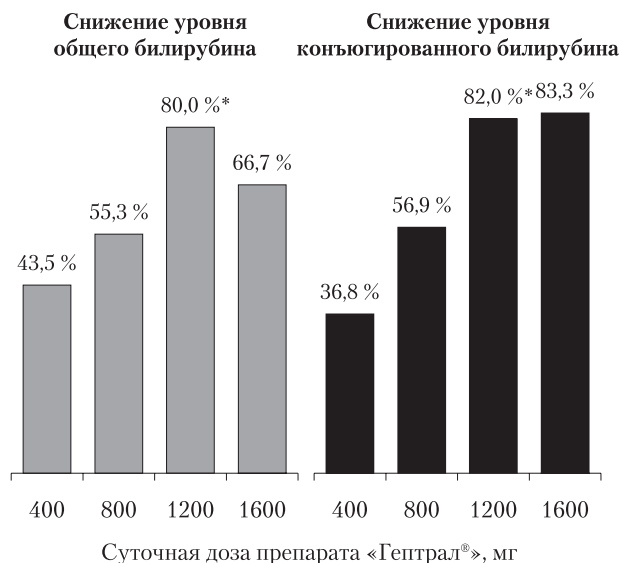
Приверженность пациентов к лечению

280 (73,9%) пациентов придерживались лечения адеметионином (никогда не пропускали прием адеметионина).

Режим лечения и связь с клиническим ответом

Медиана средней суточной дозы составила 400 мг для инъекции адеметионина и 800 мг — для таблеток адеметионина. Снижение интенсивности симптома «утомляемость» через 2 нед было значимо большим у пациентов, которые получали среднюю суточную дозу 800 мг по сравнению с пациентами, которые получали среднюю суточную дозу 400 мг. После 2 мес терапии уменьшение уровней ОБ и КБ было значимым при средней суточной дозе 1200 мг (включая инъекции, а затем прием таблеток) (рис. 2).

Средняя продолжительность лечения адеметионином в форме инъекций и таблеток составила 16,7 и 49,3 дня соответственно. Наиболее частыми сопутствующими адеметионину препаратами были препараты желчных кислот, преимущественно урсодезоксихолевая кислота, назначенная 40% (157) пациентам. Адеметионин в качестве монотерапии применяли у 35,7% (143) пациентов с ВПХ. Средний период пребывания в стационаре исходно составлял 2,8 дня по срав-



* Различия с показателями для суточных доз «Гептрала®» 400 и 800 мг статистически значимы ($p < 0,01$).

Рис. 2. Доля пациентов со снижением уровней общего и конъюгированного билирубина на 50% и более через 2 мес терапии

нению с 8,2 днями через 2 мес, в то время как среднее количество визитов к врачу увеличилось с исходных 1,4 до 2,9 через 2 мес. Доля пациентов, принимающих сопутствующие препа-

Таблица 5. Доля пациентов с улучшением результатов ультразвукового исследования среди пациентов, которые имели показатели выше нормального диапазона при визите включения (ГПА)

Показатель	1-й визит (14-й день)	2-й визит (через 2 мес)
Уменьшение передне-заднего размера правой доли печени	82,1 % (87/106)	92,6 % (138/149)
Нормализация передне-заднего размера правой доли печени	2,8 % (3/106)	13,4 % (20/149)
Уменьшение диаметра портальной вены	56,3 % (40/71)	82,5 % (80/97)
Нормализация диаметра портальной вены	15,5 % (11/71)	52,6 % (51/97)

Примечание. Указана доля пациентов с улучшением результатов ультразвукового исследования относительно количества пациентов с наличием данных на визите включения и визите наблюдения.

раты, снизилась с 50,1 % (201) до 24,2 % (97) после начала применения адеметионина.

Снижение интенсивности симптома «диспепсия» при ВПХ через 2 нед было значимо большим ($p = 0,034$) у пациентов, получавших адеметионин и урсодезоксихолевую кислоту, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию адеметионином. Однако через 2 мес снижение интенсивности этого симптома было значительно ($p = 0,0006$) выше у пациентов, получавших монотерапию адеметионином, по сравнению с подгруппой пациентов, получавших адеметионин и урсодезоксихолевую кислоту.

Переносимость

Во время проведения исследования адеметионин хорошо переносился пациентами. Из 447 включенных пациентов всего было сообщено о 13 ПЯ у 3 (0,7 %) пациентов: 2 пациента выбыли из исследования и 1 пациент умер. У одного пациента сообщалось о развитии несерьезных ПЯ (повышенный мышечный тонус, беспокойство и психомоторное возбуждение), расцененных как «вероятно, связано» с применением адеметионина. Серьезные ПЯ зарегистрированы у 2 (0,4 %) пациентов. У одного пациента, который умер во время исследования, развилось кровотечение из варикозных вен пищевода, кровотечение в месте инъекции, коагулопатия и ДВС-синдром. Врач посчитал, что причиной данных явлений явилась декомпенсация цирроза печени, и он не связал их с приемом адеметионина. У другого пациента, выбывшего из исследования, развились серьезные ПЯ (желудочно-кишечные расстройства: боли в животе, рвота, тошнота, метеоризм, острый панкреатит), эти явления расценены врачом как несвязанные с адеметионином. В качестве альтернативной этиологии явлений указывалось потребление алкоголя.

Обсуждение

Холестаз — основной признак многих вариантов поражения печени. ВПХ является проявлением нарушенной экскреции желчи через гепатобилиарную систему вследствие одного или более патологических процессов в печени. Адеметионин показан для лечения ВПХ.

Данное исследование проведено у пациентов с ВПХ, которым назначали адеметионин в рутинной клинической практике. Из 447 пациентов, включенных в исследование, было 43 % женщин и 57 % мужчин. Причинами ВПХ указывались в порядке снижения частоты: хронический гепатит различной этиологии (вирусный, токсический), цирроз печени, токсический гепатит и стеатоз.

Утомляемость, зуд и желтуха являются наиболее значимыми симптомами холестатического заболевания печени. Утомляемость зарегистрирована у 60—85 % пациентов с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) [7]. Зуд, как правило, был ассоциирован с холестазом, его маркером служат повышенная активность ЩФ печени и концентрации желчных кислот в плазме крови. В одном из опубликованных исследований зуд отмечен у 55 и 56 % пациентов с ПБЦ, включенных в каждую из двух групп клинического изучения урсодезоксихолевой кислоты [6]. Желтуха является характерным симптомом холестаза.

Данное исследование описывает связь применения адеметионина с уменьшением и исчезновением симптомов ВПХ. Клиническое уменьшение симптомов холестаза наблюдали у более 80 % пациентов через 2 нед и у 94—96 % пациентов через 2 мес лечения. У большинства пациентов через 2 мес лечения зафиксировано исчезновение симптомов холестаза, особенно желтушности кожи и/или слизистых оболочек. Лечение адеметионином также ассоциировалось со значительным снижением сывороточных уровней показателей ВПХ (АСТ, ОБ, КБ, АЛТ и ГГТ) приблизительно через 2 мес. Большинство пациентов к концу периода наблюдения достигали нормализации биохимических показателей. Снижение уровня биохимических показателей (ОБ, КБ, АЛТ и АСТ) в два раза наблюдали почти у половины пациентов, а 30 % снижение других показателей (ЩФ и ГГТ) — у 86,7 % пациентов.

Наши результаты согласуются с данными исследований, выполненных М. Frezza и соавт. (1990) [5] и Di T. Pergì и соавт. (1999) [3], которые пришли к выводу о том, что как краткосрочное, так и долгосрочное применение адеметионина улучшает клинические и биохимические параметры и имеет позитивную динамику показателя качества жизни при хронических заболеваниях печени.

Данное исследование продемонстрировало несколько интересных результатов, а именно: влияние разных схем лечения, средней суточной дозы и путей введения препарата адеметионина на симптомы ВПХ и динамику биохимических показателей (монотерапия и комбинированная терапия). Комбинированная терапия адеметионином с урсодезоксихолевой кислотой продемонстрировала снижение интенсивности симптома «диспепсия», ассоциированного с ВПХ, по сравнению с лечением одним адеметионином или адеметионином в комбинации с другими препаратами в течение первых двух недель лечения. Однако к концу периода наблюдения монотерапия адеметионином продемонстрировала более

выраженное снижение интенсивности симптома «диспепсия». Комбинированная терапия адеметионином и урсодезоксихолевой кислотой продемонстрировала снижение интенсивности симптома «утомляемость» по сравнению с другими режимами лечения. Монотерапия адеметионином была ассоциирована со снижением уровня АСТ через 2 нед лечения, а также со снижением интенсивности диспепсии и уровня сывороточной ЩФ к концу периода наблюдения. Как показали результаты лечения, режим лечения не коррелировал с другими симптомами ВПХ.

Отмечено относительное уменьшение размера правой доли печени и диаметра портальной вены через 2 нед и 2 мес. У пациентов, получивших курс лечения адеметионином, нормализация диаметра портальной вены в конце периода наблюдения была более выраженной, чем нормализация размера правой доли печени. После начала лечения отмечено больше визитов к врачу, что, вероятно, объясняется тем, что пациенты были выписаны из стационара и обращались за амбулаторной помощью.

Медиана средней суточной дозы составила 400 мг для инъекции и 800 мг для таблеток, что соответствует утвержденной инструкции по медицинскому применению адеметионина. Отмечено более быстрое снижение тяжести симптомов «диспепсия» и «утомляемость» через 2 нед у пациентов, получавших инъекции и таблетки адеметионина одновременно. Анализ средней суточной дозы в подгруппах выявил, что снижение интенсивности симптома «утомляемость» через 2 нед было большим у пациентов, которым назначали среднюю суточную дозу 800 мг, по сравнению с пациентами, которым назначали среднюю суточную дозу 400 мг. После 2 мес лечения снижение уровней ОБ и КБ было значимым при средней суточной дозе 1200 мг.

Лечение адеметионином снижало необходимость применения сопутствующих препаратов, то есть препаратов желчных кислот, приблизительно с 50 до 24 %.

В данном исследовании уровень побочных явлений был довольно низким (0,7 %). Получены данные о 13 ПЯ у 3 пациентов: у 1 пациента, вышедшего из исследования, были зарегистрированы несерьезные ПЯ, вероятно, связанные с приемом адеметионина; у 2 (0,4 %) пациентов было зафиксировано развитие серьезных ПЯ, не связанных с приемом препарата (1 пациент выбыл из исследования, 1 — умер; прием алкоголя и основное заболевание печени указывались как вероятная причина серьезных ПЯ соответственно).

По данным наблюдения, адеметионин при применении в утвержденной дозе снижал сывороточные уровни АСТ, АЛТ, КБ, ОБ и ГГТ наряду с уменьшением или даже исчезновением симптомов холестаза. Пациенты были в высшей степени привержены лечению. Эти результаты согласуются с эффективностью и переносимостью адеметионина в рутинной клинической практике в Украине.

Данное исследование имеет несколько ограничений. Одним из них является то, что проведенное исследование носило наблюдательный характер, в результате были собраны только те данные, которые были доступны в рутинной клинической практике. Таким образом, могли быть устранены не все источники систематической ошибки. К тому же сбор информации о возможных вмешивающихся факторах не проводился в рутинном порядке, так же, как и статистические тесты для контроля вмешивающихся факторов. Более того, некоторые из основных заболеваний печени могут иметь нарастающее и убывающее клиническое течение, нельзя исключить возможность того, что данные наблюдения обусловлены естественным течением заболеваний. Хотя исследование описывает некоторые интересные наблюдения, требующие дальнейшего изучения, прямая причинно-следственная связь между лечением и наблюдаемыми клиническими и биохимическими результатами не может быть установлена. Предположительно, лечение адеметионином привело в результате к переводу пациентов со стационарного лечения на амбулаторное наблюдение.

Данное исследование представляет собой первый анализ данных о пациентах с ВПХ, получавших курс лечения с применением адеметионина в рутинной клинической практике в Украине.

Благодарности

Спонсором данного исследования была компания «Абботт», которая принимала участие в разработке дизайна и проведении исследования; сотрудничестве с Центром медико-фармацевтической информации «Медикал Дата Менеджмент» и биостатистиком Павлом Бабичем в подготовке статистического анализа данных. Статья была подготовлена при помощи профессионального составителя медицинских текстов Sneha Raul (Sciformix Technologies Private Limited, Mumbai, India) при финансовой поддержке «Абботт».

Автор статьи выражает благодарность всем исследователям, внесшим свой вклад в сбор данных.

Список літератури

1. Anstee Q. M., Day C. P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // *J. Hepatol.* — 2012. — Vol. 57 (5). — P. 1097—1109.
2. Cantoni G. L. S-adenosylmethionine: a new intermediate formed enzymatically from L-methionine and adenosine triphosphate // *J. Biol. Chem.* — 1953. — Vol. 204 (1). — P. 403—416.
3. Di Perri T., Sacco T., Festi D. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. A Multicentre Study // *Gastroenterol. Int.* — 1999. — Vol. (12)2. — P. 62—68.
4. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial // *Curr. Ther. Res.* — 1999. — Vol. 60 (6). — P. 335—348.
5. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: a double-blind placebo controlled study // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 99 (1). — P. 211—215.
6. Jones A. E., Bergasa N. V. The pruritus of cholestasis // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 29 (4). — P. 1003—1006.
7. Kumar D., Tandon R. K. Fatigue in cholestatic liver disease — a perplexing symptom // *Postgrad. Med. J.* — 2002. — Vol. 78 (921). — P. 404—407.
8. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C. et al. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-adenosyl-L-methionine (SAME) in cholestatic patients with liver disease // *Drug Invest.* — 1992. — Vol. 4 (suppl. 4). — P. 90—100.
9. Mato J. M., Alvarez L., Ortiz P., Pajares M. A. S-Adenosylmethionine Synthesis: Molecular Mechanisms and Clinical Implications // *Ther.* — 1997. — Vol. 73 (3). — P. 265—280.
10. Mato J. M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // *J. Hepatol.* — 1999. — Vol. 30 (6). — P. 1081—1089.
11. Purohit V., Abdelmalek M. F., Barve S. et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 86 (1). — P. 14—24.

Н. В. Харченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Адеметіонін у лікуванні внутрішньопечінкового холестазу в рутинній клінічній практиці в Україні: проспективне постмаркетингове обсерваційне дослідження

Мета — оцінити клінічні і біохімічні результати лікування адеметіоніном внутрішньопечінкового холестазу (ВПХ) залежно від застосованої схеми лікування (ін'єкції і пігулки) і прихильність до лікування у пацієнтів з ВПХ у рутинній клінічній практиці в Україні.

Матеріали та методи. Проведено багатоцентрове проспективне непорівняльне постмаркетингове обсерваційне дослідження, в якому адеметіонін застосовували відповідно до рутинної клінічної практики у дорослих пацієнтів із симптомами ВПХ, такими як жовтяниця, стомлюваність, свербіж і підвищення рівня печінкових показників ВПХ. Основними критеріями оцінки було зменшення або зникнення клінічних симптомів за шкалою симптомів холестазу і динаміка лабораторних біохімічних показників (загальний білірубін, сироватковий кон'югований білірубін (КБ), аланінамінотрансфераза, аспартат-амінотрансфераза, лужна фосфатаза (ЛФ), γ -глутамілтранспептидаза (ГТТ)), які вимірювали під час кожного візиту.

Результати. Це дослідження охопило 447 пацієнтів у 27 дослідницьких центрах. Зменшення симптомів ВПХ спостерігали у понад 80% випадків під час першого візиту спостереження і приблизно у 95% — під час другого. Під час дослідження спостерігали зниження всіх початково підвищених біохімічних маркерів функціонального стану печінки: медіана відносних змін КБ, ЛФ і ГТТ становила $-34,2$, $-22,9$ і $-28,2$ % під час першого візиту; до другого візиту ці показники збільшилися приблизно вдвічі ($-60,7$ %, $-44,6$ %, $-55,0$ % відповідно). Про побічні явища повідомлялося у 3 (0,7%) пацієнтів.

Висновки. Адеметіонін добре переносився. Встановлено його ефективність у рутинній практиці лікування пацієнтів з ВПХ на підставі поліпшення клінічних і біохімічних результатів лікування.

Ключові слова: внутрішньопечінковий холестаз, адеметіонін, «Гептрал®», S-аденозил-L-метіонін, захворювання печінки.

N. V. Kharchenko

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Ademethionine in the treatment of the intrahepatic cholestasis in the routine clinical practice in Ukraine: prospective postmarketing observational study

Objective — to assess clinical and biochemical results of Ademethionine treatment of the intrahepatic cholestasis (IHCh) depending on the applied scheme of treatment (injection and tablets) and treatment compliance in IHCh patients in the routine clinical practice in Ukraine.

Materials and methods. The prospective postmarketing observational non-comparative study has been conducted, in which Ademethionine was used in accordance with the routine clinical practice for patients with IHCh symptoms, including jaundice, fatigue, itching and the raised levels of hepatic IHCh indices. The basic assessment criteria were the reduction or elimination of the clinical symptoms based on the cholestasis symptoms' scale and dynamics of the laboratory biochemical indices (total bilirubin, serum conjugated bilirubin (CB), alanin aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (Aph), glutamyltransferase (GTP)), which were measured during each visit.

Results. This study involved 447 patients in 27 investigational sites. The reduction of the IHCh symptoms was observed in more than 80 % of cases during the first observational visit, and in about 95.95 % during the second visit. During the study, the reduction of all initially increased biochemical markers of the functional liver state was observed: the median of the relative changes of CB, Aph and GTP was: -34.2, -22.9 and -28.2 % during the first visits; until the moment of the second visit these indices increased near twofold (-0.7 %, -44.6 %, -55.0 % respectively). The side effects were reported for 3 (0.7 %) patients.

Conclusions. Ademethionine was well tolerated. Its efficacy has been established in the routine practice of treatment of IHCh patients on the basis of the improvement of clinical and biochemical results of treatment.

Key words: intrahepatic cholestasis, Ademethionine, «Heptral», S-Adenosyl-L-methionine, hepatic diseases.

Контактна інформація

Харченко Наталія Вячеславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКІ № 8

Стаття надійшла до редакції 7 жовтня 2013 р.