

М.Б. Щербинина

Медицинский центр
амбулаторного обслуживания
детей и взрослых,
г. Днепропетровск

ПАЦИЕНТ С АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ДЕПРЕССИЕЙ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПТРАЛА (клинический случай)

Резюме

В статье представлен клинический разбор ведения пациента с хронической патологией печени и теоретическая аргументация процессов, имеющих при этом место. В терапии заболеваний печени одним из наиболее оптимальных препаратов признан адеметионин (S-аденозил-L-метионин) – торговая марка Гептрал® (компания «Абботт Лабораториз С.А.»). Приведены данные о препарате, основанные на результатах качественных экспериментальных и клинических исследований, а также рекомендации по практическому использованию для достижения его наибольшей эффективности. Кроме заболеваний печени, на сегодняшний день наиболее изученными областями терапевтического применения адеметионина являются депрессия и остеоартроз.

Ключевые слова

Пациент, хроническая патология печени, лечение, адеметионин (S-аденозил-L-метионин), Гептрал®.

В терапии заболеваний печени одним из наиболее оптимальных препаратов признан адеметионин (S-аденозил-L-метионин), зарегистрированный в Украине под торговой маркой Гептрал® (компания «Абботт Лабораториз С.А.», Италия). Кроме заболеваний печени, на сегодняшний день наиболее изученными областями терапевтического применения адеметионина являются депрессия и остеоартроз [1].

Стремление показать преимущества Гептрала обусловило выбор формы изложения материала. В настоящей статье представлен клинический разбор ведения пациента с хронической патологией печени и теоретическая аргументация процессов, имеющих при этом место. Приведены данные о препарате, основанные на результатах качественных экспериментальных и клинических исследований, а также рекомендации по практическому использованию для достижения его наибольшей эффективности.

Клинический случай. Мужчина, 42 г., обратился с жалобами на выраженную общую слабость, снижение аппетита, чувство тяжести под ложечкой и в области правого подреберья, вздутие живота, нарушение сна (трудности при засыпании, раннее пробуждение, кошмарные сновидения),

снижение памяти, ощущения онемения и слабости в руках и ногах.

Анамнез. Ухудшение состояния отмечает в течение последних 2-х недель на фоне постоянных алкогольных эксцессов. Злоупотребляет алкоголем около 14 лет. Работает сантехником.

Курит до 1 пачки сигарет в день. Наследственный анамнез не отягощен.

При беседе жена отмечает частые перепады настроения больного с тенденцией к ухудшению, раздражительность – «любой пустяк выводит его из себя, он то агрессивен и озлоблен, то слезлив и подавлен».

Осмотр. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Подавлен. Астенизирован. Лицо гиперемировано. Склеры глаз субэпителичны. Околоушные железы увеличены. Мелко размахистый тремор кистей рук. В позе Ромберга – пошатывание. Гиперемия кистей в области тенора и гипотенора. Контрактура Дюпюитрена справа. Масса тела 59 кг, рост 167 см, индекс массы тела (ИМТ) 21,15 кг/м² (норма).

В легких дыхание везикулярное. Хрипов нет. ЧД 18/мин. Тоны сердца приглушены, шумов нет, ритм сердца правильный, ЧСС 86 уд/мин. АД 130/80 мм рт.ст.

Живот симметричный, вздут, незначительно болезненный при пальпации на всем протяжении.

нии. Нижний край печени умеренно плотный, определяется на 2 см книзу от реберной дуги по среднеключичной линии. Селезенка не пальпируется. Свободной жидкости в брюшной полости и периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Исследования. Лабораторные анализы выявили анемию (гемоглобин 102 г/л, эритроциты $3,1 \times 10^{12}$ /л), тромбоцитопению (115×10^9 /л), увеличение СОЭ до 24 мм/ч; повышение общего билирубина (38,4 ммоль/л), АЛТ и АСТ (96 и 238 ЕД/л соответственно, индекс де Ритиса > 2), глутамил-транспептидазы (314 ЕД/л), щелочной фосфатазы (224 ЕД/л), амилазы (272 ЕД/л); снижение уровня общего белка (58 г/л), холестерина (3,3 ммоль/л). Уровень глюкозы крови, количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, коагулограмма не изменены. Содержание электролитов не нарушено.

Результаты RW, ВИЧ, маркеры аутоиммунных заболеваний и вирусных гепатитов – отрицательные.

При ЭГДС в нижней трети пищевода визуализируются варикозно-расширенные вены I ст. без признаков васкулопатии; признаки гастропатии и дуоденопатии. Уреазный тест на хеликобактер – отрицательный.

При УЗИ органов брюшной полости отмечены гепатоспленомегалия, диаметр v. porta 14 мм, диаметр v. lienalis 10 мм, признаки хронического панкреатита в ст. обострения. Почки без особенностей.

Real-time эластография (RTE): диапазон колебаний индекса ESR 3,1-4,4, ESRmean 3,52, что соответствует степени фиброза F3- F4 по шкале Metavir.

ЭКГ: ритм регулярный, синусовая тахикардия, ЧСС 92 уд/мин., положение электрической оси сердца – вертикальное, диффузные изменения в миокарде.

α-фетопроtein – 2,7 нг/мл (норма до 5,0 нг/мл).

Аммиак в крови – 54,5 мкмоль/л (норма 11-32 мкмоль/л).

Тест связывания чисел – 58 с: печеночная энцефалопатия 1 ст.

Тест восприятия частоты мерцания – 32 Гц: печеночная энцефалопатия 1 ст. Уровень восприятия частоты мерцания зрительным анализатором в норме составляет более 42 Гц.

Какие особенности диагностического поиска у пациента? По клинической картине и лабораторно-инструментальным данным у пациента определяются синдромы печеночно-клеточной недостаточности, цитолиза, холестаза, портальной гипертензии, астено-депрессивный, энцефалопатии. По совокупности эти данные указывают на формирование у пациента цирроза печени (ЦП). Подтверждает изменения паренхимы органа заключение, полученное при проведении RTE печени.

Что касается этиологического фактора процесса, при осмотре обращают на себя внимание стигмы длительного злоупотребления алкоголем. Попытка рассчитать среднюю дозу алкоголя, принимаемого ежедневно, показала более 80 г в

пересчете на чистый спирт в сутки. Поскольку результаты поиска других этиологических факторов отрицательные, можно с уверенностью считать алкоголь виновником формирования ЦП.

В нашем случае пациент не отрицает злоупотребление алкоголем. Однако нередко пациенты тщательно скрывают этот факт. В подобной ситуации при сборе анамнеза рекомендуется применять специальные анкеты-опросники [2]. Наибольшей популярностью пользуется опросник CAGE (табл. 1). Положительный ответ на 2 вопроса и более указывает на скрытую привязанность к алкоголю.

Регулярное употребление алкоголя осложняется развитием целого ряда заболеваний. К критериям алкогольной патологии печени относят и мультиорганность поражения. Довольно часто алкогольная болезнь печени (АБП) сочетается с периферической полинейропатией, кардиопатией, хроническим панкреатитом, язвенной болезнью, нефропатией и др.

Клинически различают два понятия: «бытовое пьянство» и алкоголизм. В первом случае это люди, выпивающие достаточное количество спиртных напитков, чтобы вызвать поражение печени и других органов, но продолжающие контролировать количество выпитого, во втором – формируется алкогольная зависимость, что приводит к тяжелым медико-социальным последствиям. Сегодня психиатры кодируют этот диагноз согласно МКБ X: класс V, рубрика F10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя». Врачи других специальностей могут оперировать понятием «хроническая алкогольная интоксикация» (ХАИ), которое в равной мере применимо для всех форм злоупотребления алкоголем.

ХАИ ассоциируется с широким спектром воздействий на нервную систему. В процессе обследования пациента были исключены цереброваскулярный генез энцефалопатии, психические заболевания, развитие энцефалопатии на фоне приема психотропных средств. Однако учитывая продолжительный алкогольный анамнез, необходимо признать смешанный характер поражения головного мозга (алкогольный и печеночный).

С ХАИ часто связано развитие алкогольной депрессии. У нашего пациента это состояние имеет клинические проявления, которые объединены

Таблица 1. Тест «CAGE»

Ответьте на поставленные вопросы, таким образом, как Вы их понимаете: при утвердительном ответе – «Да», при отрицательном ответе – «Нет».

C	Возникало ли у Вас ощущение того, что Вам следует сократить употребление спиртных напитков?
A	Вызывало ли у Вас чувство раздражения, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорил Вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?
G	Испытывали ли Вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?
E	Возникало ли у Вас желание принять спиртное, как только Вы просыпались после имевшего место употребления алкогольных напитков?

в понятие астено-депрессивного синдрома. На практике выявить алкогольную депрессию врачу может помочь специальная анкета (табл. 2) [3]. Рекомендации по оценке скрининговых анкет и отбору больных для клинической диагностики депрессивных состояний включают положительные ответы не менее чем на три любых вопроса; положительные ответы на 4 и 5 вопросы одновременно; положительный ответ на 6 вопрос (изолировано или в любой комбинации); положительный ответ на 7 вопрос (изолировано или в любой комбинации). В сомнительных случаях необходима консультация врача-психиатра.

Проводя диагностический поиск, необходимо помнить, что для пациентов с ХАИ часто характерно отсутствие критики к своему состоянию. При тяжёлых формах АБП требуется консультация нарколога.

Таким образом, у больного:

- ЦП алкогольной этиологии, умеренно-активный, компенсированный, класс А по Child-Pugh. Печеночно-клеточная недостаточность. Портальная гипертензия (варикозно-расширенные вены

Таблица 2. Скрининговая анкета для выявления депрессии

Уважаемый пациент! Вам предлагается заполнить ОПРОСНИК, который поможет Вашему врачу лучше понять состояние Вашего здоровья. Ваш доктор может задать Вам дополнительные вопросы по каждому из приведенных ниже пунктов. Пожалуйста, проследите за тем, чтобы КАЖДЫЙ пункт был заполнен.			
Ф.И.О.			
Пол:	мужской		женский
Год рождения/возраст			
Дата			
Профессиональная занятость:			
	Работаю	Временно не работаю	
	Инвалид вследствие заболевания	Пенсионер по возрасту	
Семейное положение		Образование	
	Состою в браке	Незаконченное среднее	
	Вдовец/ вдова	Среднее	
	В разводе либо расстались	Незаконченное высшее	
	В браке никогда не состоял (а)	Высшее	
В течение ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА Вы часто испытываете:			
Скрининговые вопросы			Ответы
		да	нет
1.	Боли, неприятные ощущения в голове, других частях тела		
2.	Ощущение слабости, упадка сил		
3.	Нарушение сна		
4.	Снижение интереса к привычным занятиям		
5.	Снижение удовольствия от ранее приятного		
6.	Чувство подавленности, угнетенности		
7.	Чувство беспокойства, напряженности		

пищевода 1 ст.). Печеночная энцефалопатия 1 ст.

- ХАИ. Алкогольная энцефалопатия 1 ст. Алкогольная кардиопатия. Астено-депрессивный синдром.

- Хронический панкреатит в ст. обострения; хронический гастродуоденит, хеликобактер негативный, фаза обострения.

- Дистальная полинейропатия.

Каковы особенности поражения печени у пациента? У больного имеет место ЦП как результат прогрессирования АБП, возникающей при употреблении гепатотоксичных доз алкоголя. Гепатотоксичными принято считать дозы алкоголя от 40 до 80 г/сут. в пересчете на чистый этанол. Кроме ЦП, выделяют еще две основные формы АБП – стеатогепатоз (син.: жировая инфильтрация, стеатоз печени, гепатостеатоз, жировой гепатоз) и алкогольный гепатит.

Стеатогепатоз является наиболее распространенной находкой у пьянствующих. Характеризуется накоплением в печеночных клетках макро-везикулярных включений триглицеридов. Протекает бессимптомно, часто бывает случайной диагностической находкой.

Гистологическая картина алкогольного гепатита характеризуется жировой дегенерацией гепатоцитов, нейтрофильным инфильтратом паренхимы и перичеллюлярным фиброзом. Возникает нарушение кровоснабжения паренхимы печени за счёт капилляризации синусоидов и уменьшения сосудистого русла с развитием ишемических некрозов гепатоцитов. Схожие признаки наблюдаются и при других состояниях, включая ожирение и сахарный диабет, при которых их называют «неалкогольный стеатогепатит». Течение может быть бессимптомным, однако результаты биохимических исследований свидетельствуют о нарушении функций печени. Тяжелый алкогольный гепатит часто проявляется в виде безболевого желтухи на фоне тяжелого пьянства.

Для ЦП характерно изменение генома гепатоцитов с формированием клонов патологически изменённых клеток. Вследствие этого развивается иммуновоспалительный процесс с избыточным отложением коллагена в перисинусоидальном пространстве. Микроскопически в печёночной паренхиме образуются ложные дольки, не имеющие центральной вены. Такие пациенты чаще всего обращаются по поводу симптомов сниженной синтетической функции печени и/или портальной гипертензии. Известно, что с поражением печени связаны до 90% случаев смерти среди пациентов с алкогольным ЦП, треть из них вызвана гепатоцеллюлярной карциномой.

Важно подчеркнуть в большинстве случаев обратимость АБП, даже на стадии ЦП, при условии отказа пациентом от употребления спиртных напитков. У лиц, продолжающих пить, примерно в 30% случаев стеатогепатоз прогрессирует до развития ЦП в течение 10 лет, что и имеет место у данного пациента.

К факторам риска формирования алкогольного ЦП относят количество употребляемого алкоголя,

его вид, кратность употребления, нутритивный статус, наличие сахарного диабета 2 типа, инфицирование вирусами гепатитов, синдром перегрузки железом, женский пол, этническая принадлежность и генетический полиморфизм ферментов, обеспечивающих выведение этанола из организма, в частности, алкогольдегидрогеназы, ацетальдегиддегидрогеназы и цитохрома P 450 [4].

Каковы механизмы алкогольного повреждения печени? Алкоголь абсорбируется в желудке или верхних отделах тонкой кишки и утилизируется преимущественно в печени, лишь 2% выводится легкими и почками. Метаболизм алкоголя происходит с образованием ацетальдегида при участии либо цитоплазматической алкогольдегидрогеназы, либо микросомального этанолового окисления цитохрома P450 2E1 (CYP2E1). Первый путь является ведущим у лиц, не злоупотребляющих алкоголем; злоупотребление алкоголем индуцирует цитохром P450 2E1.

В патогенезе АБП можно выделить следующие основные звенья: токсическое действие алкоголя и его метаболитов, в частности, ацетальдегида, окислительный стресс, воспаление и иммунный ответ, фиброгенез.

Важнейший фактор – некроз гепатоцитов, обусловленный прямым токсическим действием алкоголя. Под влиянием этанола происходит повреждение плазматических и интрацеллюлярных мембран клеток путем выведения фосфатидилхолина и других фосфолипидов. Как следствие повышается проницаемость мембран, нарушение мембранного транспорта и функций рецепторов.

Одновременно с этим развивается окислительный стресс. Его результатами является деградация полиненасыщенных жирных кислот реактивными формами кислорода и накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ способны реагировать с ДНК, изменяя структурные белки, и могут соединяться с ацетальдегидом и протеинами с образованием неоантигенов, стимулирующими аутоиммунный ответ [5]. Это второй весомый фактор в прогрессировании заболевания. Именно иммунными механизмами объясняют случаи продолжения развития АБП с последующей трансформацией в ЦП после прекращения употребления алкоголя. Клиническими доказательствами участия адаптивной иммунной системы в патогенезе АБП являются обнаружение циркулирующих антител к измененным алкоголем собственным гепатоцитам, поликлональная гиперпродукция γ -глобулинов, выявление в ткани печени CD4 и CD8 T-лимфоцитов, продукция IFN- γ и TNF α в ответ на стимуляцию T-клеточных рецепторов [6,7].

Врожденная иммунная система реализует свое действие через фагоцитирующие клетки – нейтрофилы, моноциты, макрофаги (клетки Купфера), лимфоциты (натуральные киллеры – NK), а также через гуморальные факторы – комплемент, интерфероны (IFN), паттерн-распознающие рецепторы (PRRs), толл-подобные рецепторы (TLR) [8].

Повреждение гепатоцитов, клетки воспаления (лимфоциты, полиморфноядерные клетки), выделяющие ряд факторов роста и цитокинов, эндотоксин, поступающий из кишечника в результате избыточного бактериального роста преимущественно за счет грамотрицательной флоры и проч. способствуют активации, миграции и делению клеток Ито, усиливающие синтез коллагена, что лежит в основе формирования ЦП.

Почему в схему лечения пациента целесообразно включить адеметионин? Назначение адеметионина при АБП и депрессии связано с необходимостью его заместительной терапии, особенно это важно при явлениях внутрипеченочного холестаза и цитолиза гепатоцитов. Недавно установлена прямая зависимость между способностью печени синтезировать адеметионин и прогрессированием ЦП. При этом дефицит адеметионина рассматривается как основа патогенеза фиброзных изменений ткани печени [9,10]. Подобная связь выявлена и при депрессии. Так, у пациентов с депрессивными расстройствами наблюдали снижение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости [11]. Восполнение запасов адеметионина приводит к нормализации функций гепатоцитов и нейронов головного мозга [12], что связано с физиологической ролью этой молекулы. Известно, что в клетке адеметионин выступает прекурсором образования важнейшего клеточного антиоксиданта глутатиона, а также основным донором метильной группы, в ряде биохимических реакций, касающихся:

- синтеза фосфолипидов, входящих в состав липидного слоя клеточных мембран и обеспечивающих их целостность, вязкость и поляризацию;
- синтеза таких физиологических соединений как цистеин, таурин, коэнзим А, уменьшающих токсичность свободных радикалов при воздействии различных агентов, включая алкоголь.
- синтеза нуклеиновых кислот, гистонов, белка и полиаминов (путресцин), имеющих непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени.

Таким образом, быстрое восполнение адеметионина, который не может быть синтезирован клетками в условиях патологии, позволяет прервать или стабилизировать разрушительные процессы в печени и головном мозге и значительно улучшить прогноз для таких пациентов.

Каковы причины дефицита адеметионина при заболеваниях печени? Изменения обмена метионина при хронических заболеваниях печени отмечены еще в 80-е годы прошлого столетия. Было установлено, что при алкогольном ЦП клиренс метионина снижен при его повышенном уровне в крови [13]. Подобные данные были получены и в экспериментальных моделях повреждения органа, вызванных этанолом или четыреххлористым углеродом [14].

В дальнейшем в биоптатах печени пациентов с алкогольным гепатитом было выявлено значительное снижение уровня адеметионина и падение

вполовину активности метионин-аденозилтрансферазы (МАТ), фермента, обеспечивающего его синтез [15]. Схожие результаты были и у пациентов с неалкогольным ЦП [16, 17]. Именно обнаружение угнетения активности МАТ при ЦП явилось ключевым моментом для понимания нарушений обмена метионина. Это было подтверждено в ряде экспериментальных моделей алкогольного поражения печени, включая мышей [18], крыс [19, 20], бабуинов [21] и микросвиней [22].

Кроме того, у пациентов с АБП часто наблюдаются множественные дефициты питательных веществ, в том числе белково-энергетическая недостаточность, дефицит витаминов группы В и фолиевой кислоты [23]. Причины этого многофакторные и включают недостаток питания, нарушение процессов всасывания в кишечнике и сниженное печеночное поглощение [23]. Ко всему определенные химические взаимодействия препятствуют нормальным физиологическим процессам, например, ацетальдегид вытесняет активные формы витамина В₆ из печеночного сайта связывания [24]. Однако эти питательные вещества являются необходимыми для нормального метаболизма метионина, и поэтому, такой дефицит имеет значимое вредное последствие.

Что касается инактивации МАТ, в последующем было показано, что этот процесс происходит независимо от этиологии заболевания печени под влиянием клеточного ответа на повреждающий фактор. При этом вовлекается большое количество факторов роста и цитокинов с образованием NO и продуктов химически активного кислорода [25,26,27], блокирующих синтез адеметионина, что влечет за собой уменьшение его продукции и хода биологических реакций. Необходимо подчеркнуть, что это происходит уже на ранних стадиях повреждения печени.

Каким образом возможно повысить уровень адеметионина в организме при дефекте его синтеза? Адеметионин является производным незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ). Метионин поступает в организм с пищей, в частности им богаты молочные продукты (твердый сыр, творог), мясо, рыба, яйца, бобовые, гречневая крупа, пшено и др. Но поскольку при заболеваниях печени происходит инактивация ферментов, ответственных за синтез адеметионина, увеличение в рационе количества метионина как исходного субстрата не только не приводит к желаемому терапевтическому результату, но и вызывает токсические эффекты, прежде всего, в виде снижения содержания печеночного АТФ. В этой связи ферментативную недостаточность обходят путем обеспечения организма готовым продуктом дефектной реакции – адеметионином.

Такое решение вопроса стало возможным с появлением в 1970-х годах стабильной формы адеметионина для парентерального применения, а затем и в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Современный оригинальный препарат адеметионина Гептрал® (ком-

пания «Абботт Лабораториз С.А.», Италия) также имеет эти формы выпуска. Метаболизм экзогенного адеметионина происходит по тому же пути, что и у эндогенного адеметионина.

Какова терапевтическая эффективность адеметионина при АБП по данным клинических исследований и доказательной медицины? Уже в ранних работах, проведенных в 80-х годах прошлого века, на фоне назначения адеметионина у пациентов с АБП была показана нормализация ряда исходно измененных биохимических параметров. Так, Vendemiale G. с соавт. наблюдали значимое повышение уровня глутатиона в печени пациентов с АБП в результате 6 мес. терапии 1,2 г/сут. препарата по сравнению с плацебо (39 участников, 17 – в группе адеметионина) [28]. Altomare с соавт. и Cibirin с соавт. [29, 30] в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с использованием плацебо на небольших группах пациентов с АБП (35 и 64 человека соответственно), используя в лечении адеметионин в дозе 1,2 г/сут. внутрь (первое исследование) и 0,2 г/сут. внутримышечно (второе), установили значительное увеличение концентрации глутатиона, цистеина, таурина и снижение уровня внутрипеченочного метионина [29], а также уменьшение тревожности, депрессии, активности глутамилтранспептидазы и количества потребляемого алкоголя [30].

Подобные результаты были получены и в более поздних РКИ с плацебо при АБП с применением адеметионина (либо 1,2 г/сут. внутрь, либо 0,2 г/сут. внутривенно). Продемонстрировано улучшение метаболизма метионина, увеличение концентрации в крови глутатиона и цистеина, улучшение ряда показателей печеных функций [31-34].

Было изучено действие комбинации адеметионина (1,5 г/сут. внутрь) и тауроурсодезоксихолевой кислоты в сравнении с монотерапией только последним препаратом. Исследование включало 210 пациентов с АБП и продолжалось 6 мес. Авторы пришли к выводу, что комбинация адеметионина и тауроурсодезоксихолевой кислоты обеспечивает значительно более выраженное улучшение биохимических маркеров [35].

Одним из наиболее весомых по рассматриваемой теме признано мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Mato J.M. с соавт. [36]. В нем приняли участие 123 пациента с алкогольным ЦП (гистологически подтвержденным в 84% случаев), которые применяли адеметионин в дозе 1,2 г/сут. внутрь (n=62) или плацебо (n=61) в течение 2 лет. По классификации Child-Pugh пациенты распределились следующим образом: класс А – 75, класс В – 40, класс С – 8.

Частота исхода общая смертность/трансплантация печени в конце лечения в группе плацебо составила 30%, в группе адеметионина – 16%, однако эта разница не была статистически значимой (p=0,077). Вместе с тем, после исключения из анализа данных пациентов класса С, оказалось, что частота исхода общая смертность/трансплан-

тация печени значимо ($p=0,025$) выше в группе плацебо (29%) по сравнению с группой адеметионина (12%). Статистически значимым ($p=0,046$) оказалось и различие между двумя группами в отношении кривых 2-летней выживаемости (определяемой как время до наступления смертельного исхода или выполнения трансплантации печени).

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

Работа Mato J.M. с соавт. [36] стала центральной из 9 РКИ, вошедших в систематический обзор Кокрановского сотрудничества, посвященный эффектам адеметионина при АБП [37]. Однако в целом, по результатам лечения 434 пациентов данных о том, что адеметионин при АБП снижает смертность и частоту осложнений получено не было. В заключении авторы подчеркнули недостаточность материала для однозначного вывода и необходимость проведения в этом направлении большего количества долговременных, РКИ высокого методологического качества.

На сегодняшний день наиболее полным обобщением результатов терапевтического применения адеметионина является систематический обзор/мета-анализ M. Hardy и соавт. [1]. Этот документ охватывает информацию от внедрения адеметионина в клиническую практику по 2000 г. и представляет собой отчет Агентства по оценке исследований в области здравоохранения и изучению качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality/AHRQ, <http://www.ahrq.gov>) Департамента здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services/HHS, <http://www.hhs.gov>) – далее в тексте AHRQ. В данный отчет включено 12 РКИ, касающихся заболеваний печени. Известно, что внутрипеченочный холестаз в той или иной степени присущ всем хроническим заболеваниям печени. В этой связи были выбраны оценки исхода для кожного зуда и содержания билирубина в сыворотке крови. Исследования выполнены около 14-го дня применения адеметионина при внутрипеченочном холестазе разного происхождения (за исключением холестаза беременных).

В результате мета-анализа для указанной категории пациентов установлена более высокая эффективность адеметионина по сравнению с плацебо в устранении кожного зуда. Величина ОР этого симптома была значительно меньше 1 ($p<0,001$) и составила 0,45 (95% ДИ [0,37; 0,58]). Т.е., вероятность избавиться от зуда была в 2 раза выше у пациентов, принимавших адеметионин, по сравнению с группой плацебо. Также выявлена более высокая эффективность адеметионина по сравнению с плацебо в снижении повышенного уровня билирубина в сыворотке крови. Объединенный ОР этого исхода был значительно меньше 1 ($p=0,02$) и составил – 0,63 (95% ДИ [-1,16; -0,10]).

Таким образом, в настоящее время при лечении АБП адеметионин объективизирован как патогенетическое средство.

Какова терапевтическая эффективность адеметионина при депрессиях по данным клинических исследований и доказательной медицины? Исследования, посвященные эффективности адеметионина при депрессиях, были проведены зарубежными авторами еще в начале 1970-х гг. Однако общая концепция, которая детально объясняла бы механизм антидепрессивного действия этого соединения, до сих пор не разработана. Очевидно, что адеметионин отличается от антидепрессантов всех известных на сегодня химических групп, ингибирующих захват и распад нейромедиаторов в синаптической щели. Поэтому адеметионин принято относить к атипичным антидепрессантам, а его нейрофармакологическое действие объяснять стимулированием образования нейромедиаторов. Адеметионин самостоятельно используется в психиатрической клинике при терапии депрессий, алкоголизма, наркоманий и аффективных расстройств в связи с тем, что наряду с соматотропным действием препарат воздействует на патологически сниженное настроение или депрессивный аффект. Эйфоризирующим действием не обладает, поскольку у здоровых лиц повышения настроения не вызывает.

На сегодняшний день существует достаточная доказательная база редукции депрессии различной степени тяжести на фоне применения адеметионина. Так, в отчете AHRQ [1] были проанализированы 39 РКИ с основным выводом, что эффективность адеметионина значимо превышает таковую плацебо и в целом сопоставима с эффективностью трициклических антидепрессантов. Акцентируется внимание на возможность адеметионина ускорять начало действия традиционных антидепрессантов.

В более поздних наиболее крупных мета-анализах 2003-2011 гг [38-41] были сделаны следующие заключения. При парентеральном применении адеметионина наблюдается более ранний (в пределах 3-7 дней) по сравнению с традиционными антидепрессантами ответ на лечение. Рекомендованная доза при лечении пациентов с депрессией варьирует в диапазоне 0,4-1,6 г/сут., хотя в некоторых случаях могут понадобиться дозы более 3,0 г/сут. Лечение адеметионином характеризуется более благоприятным профилем побочных эффектов и значительно меньшей частотой их возникновения по сравнению с традиционными трициклическими антидепрессантами.

Наиболее отчетливо положительный эффект терапии адеметионином проявляется при соматизированной депрессии. Субъективно действие препарата характеризуется нормализацией мышечного тонуса, повышением активности, улучшением переносимости нагрузок, восстановлением способности испытывать удовольствие. Препарат можно использовать при терапии широкого круга непсихотических депрессий, в частности астении.

ческих. Однако, если при лечении депрессивных приступов и фаз, представляющих собой эпизоды рекуррентного депрессивного расстройства, препарат не имеет преимуществ перед традиционно используемыми антидепрессантами, то применительно к соматизированной дистимии адеметионин является средством выбора. Поэтому с учетом соматотропного действия он относится к числу средств, предпочтительных для использования в общемедицинской практике.

Более подробный анализ информации, касающейся доказательного досье адеметионина при депрессии, можно найти в работе [42].

Какова безопасность применения адеметионина? Согласно Инструкции по применению производитель оригинального адеметионина компания «Абботт Лабораториз С.А.» (Италия) указывает частоту побочных эффектов 7,2%, среди которых наиболее часто встречаются диспептические проявления [43].

С осторожностью препарат применяют при выполнении работ, требующих повышенного внимания (вождение транспорта, диспетчеры и т.п.), а также в I и II триместрах беременности и период лактации. Безопасность и эффективность применения у детей до 18 лет не установлены.

Особую категорию пациентов представляют лица с депрессией. Адеметионин не рекомендуется использовать при биполярных психозах, поскольку имеются сообщения о переходе депрессии на фоне лечения в гипоманию или манию [40]. Были получены сообщения о транзиторной или усиливающейся тревоге у пациентов, получавших адеметионин. В ряде случаев не требовалось прекращения лечения, у части пациентов тревога прекратилась после снижения дозы или прекращения терапии. В этой связи пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача, если во время лечения симптомы депрессии не проходят или ухудшаются. Нельзя забывать, что пациенты с депрессией нуждаются в постоянном наблюдении и психиатрической помощи с целью контроля эффективности лечения.

В литературе встречаются указания на возможность развития серотонинового синдрома, сопровождающегося усугублением психических, а также появлением вегетативных и нервно-мышечных нарушений, [при лечении депрессии в случаях одновременном применении адеметионина и кломипрамина [40,44]. В более поздних исследованиях, по крайней мере, для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) эти данные не нашли своего подтверждения [45-47]. Однако такое лекарственное взаимодействие возможно, поэтому адеметионин следует с осторожностью применять одновременно с СИОЗС, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин) и средствами, содержащими триптофан.

Подводя итог, необходимо обратиться к отчету АНРQ [1]. В нем были рассмотрены сообщения о побочных эффектах в результатах РКИ с приме-

нием адеметионина при лечении пациентов с заболеваниями печени, а также депрессией и остеоартрозом. В связи с методологическими недостатками ряда исследований провести объединенный количественный анализ не удалось. Вместе с тем, на основании данных 90 РКИ авторы делают вывод о том, что побочные эффекты при лечении адеметионином по своей природе не являются опасными для жизни и в целом незначительны.

Каким образом следует использовать адеметионин для получения наибольшего терапевтического результата? Адеметионин представляет собой соединение нестойкое во внешней среде, подверженное разрушающему воздействию света, температуры и pH. Поэтому обязательным условием его эффективности является строгое соблюдение правил хранения и введения препарата.

При использовании необходимо убедиться, что лиофилизированный порошок во флаконе или таблетки белого цвета (если цвет изменен, препарат не используют).

Раствор препарата готовят непосредственно перед применением, смешивая только с прилагаемым к нему растворителем (раствор L-лизина). Адеметионин не следует смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция. Возможно внутримышечное или внутривенное введение (только струйно медленно!). Обращаем внимание, что проведение внутривенных капельных вливаний нежелательно из-за разрушения препарата на свету и нарушения технологии приготовления раствора. Поэтому ухищрение в виде обвертывания флакона капельницы черной бумагой неприемлемо.

Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, оптимально между приемами пищи. Не следует применять препарат перед сном из-за выраженного тонизирующего действия.

Во всех ранних исследованиях адеметионин применяли парентерально (внутривенно или внутримышечно), что было связано с отсутствием его стабильной формы для перорального применения. Появление адеметионина в форме таблеток в значительной мере способствовало его развитию как фармацевтического средства и привело к более широкому применению. Исследования последних лет не показали каких-либо преимуществ одного пути введения адеметионина над другим [48], если доза препарата и способ введения назначены и выполняются адекватно.

Лечение обычно начинают с парентерального введения препарата с дальнейшим применением в форме таблеток или начиная с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приёма. Готовить раствор для инъекций нужно непосредственно перед применением.

Начальная терапия. Внутримышечно или внутривенно: рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки. Начальная доза составляет 400 мг/сут., суточная доза не должна превышать 800 мг. Продолжительность начальной па-

рентеральной терапии составляет 15-20 дней при лечении депрессивного синдрома и до 2-х недель при лечении заболеваний печени.

Перорально: для приема внутрь следует применять препарат Гептрал® в форме таблеток кишечнорастворимых. Рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки (2 таблетки), общая суточная доза не должна превышать 1600 мг (4 таблетки).

Поддерживающая терапия: применять внутрь по 2-4 таблетки в сутки (800-1600 мг/сутки).

Продолжительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально.

Поскольку дефицит витаминов группы В и фолиевой кислоты может приводить к снижению уровня адеметионина, у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, беременностью, вероятностью витаминной недостаточности в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев или при ХАИ) следует провести стандартные анализы крови для оценки содержания витаминов в плазме. Если недостаточность обнаружена, рекомендуется прием препаратов группы В (особенно В₁₂ и В₆) и фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременно с ним.

Какие основные направления лечения пациента? Прежде всего, это отказ от употребления спиртных напитков. Даже при сформировавшемся ЦП после прекращения принятия алкоголя происходит ремоделирование тканей цирротической печени и значительное улучшение прогноза продолжительности жизни. Так, у лиц, которые прекратили употребление алкоголя, и у которых не было кровотечения из варикозно-расширенных вен, желтухи или асцита, ЦП не влияет на показатели такого прогноза. Если пациенту самостоятельно не удастся отказаться от алкоголя, необходимо прибегнуть к помощи специалистов.

Особое внимание уделяется организации питания. У нашего больного ИМТ составляет 21,15 кг/м² (норма 20-24,9 кг/м²), что показывает смещение к нижней границе нормы. Пациенты с ХАИ, как правило, страдают дефицитом массы тела. В результате окисления 1 г этанола вырабатывается 7 ккал. Однако эти калории не имеют питательной ценности. Алкоголики получают большое количество энергии (500 мл водки обеспечивает примерно 1400 ккал), но не получают пластических веществ, что приводит к разрушению собственных белков и формирует трофическую недостаточность.

При составлении диеты пациенту необходимо обеспечить коррекцию нутритивного статуса. В этой связи следует сохранить энергетическую ценность пищи исходя из 40 ккал/кг и 1,0-2,0 г белка/кг. Дозу белка подбирают индивидуально в зависимости от степени печеночной энцефалопатии и переносимости. Предпочтение отдают белкам растительного происхождения и лактоальбу-

минам, поскольку они обладают лучшей переносимостью. В рационе должно быть ограничение животных жиров и достаточное количество углеводов, которые способны снижать концентрации аммиака и триптофана в плазме крови. Важно помнить, что восполнение дефицита витаминов группы В и фолиевой кислоты является залогом успешной реализации терапевтического действия адеметионина. Присутствующий дефицит витаминов и минералов следует учитывать и в плане лечения анемии и неврологических проявлений.

Витаминную недостаточность ликвидируют назначением комплекса витаминов группы В с дополнительным включением фолиевой и липоевой кислот. Из микроэлементов акцент делают на цинк и селен. Установлено, что дефицит цинка, который имеют 40% больных ЦП, значительно усиливает проявления печеночной энцефалопатии. Известно также, что алкогольдегидрогеназа является цинкзависимым ферментом [49]. Напомним, что при ХАИ следует исключить применение больших доз витамина А и потребление продуктов, обогащенных железом.

Обязательно проведение дезинтоксикационной терапии. Одной из первых стандартных процедур является санация кишечника. Это приобретает особое значение в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. Эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой. Из медикаментозной терапии используют очищение толстого кишечника с помощью лактулозы. Параллельно назначают антибиотики, подавляющие бактерии, продуцирующие в кишечнике аммиак и другие токсины. В настоящее время предпочтением отдается антибактериальным препаратам с минимальными побочными эффектами – ципрофлоксацину и рифаксимину. Возможен вариант применения соответствующих инфузионных препаратов и энтеросорбентов.

В случаях высокой активности процесса используют кортикостероиды, что при АБП обосновано наличием аутоиммунного компонента. Имеются данные о положительном эффекте пентоксифиллина. Усилия терапии должны быть сосредоточены на профилактике и лечении известных осложнений ЦП.

Как и в других случаях патологии печени, при АБП следует использовать препараты гепатопротекторного действия. Для нашего пациента мы остановились на адеметионине, поскольку этот препарат решает основные задачи лечения – обеспечивает функциональное восстановление печени и головного мозга, а также способствует коррекции эмоциональных проблем, имеющих место в связи с злоупотреблением алкоголем и течением абстинентного синдрома. Однако выбор адеметионина не ограничивает использование одновременно других гепатопротекторов, представляющих средства патогенетической терапии. У каждого из них есть своя изюминка – присущие

ему механизмы и точки реализации позитивного терапевтического влияния. При необходимости адеметионин легко сочетается с препаратами этой группы без лекарственных взаимодействий. Одной из наиболее удачных комбинаций признаю сочетание адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты.

Учитывая сопутствующую патологию, для нашего пациента в комплекс терапии целесообразно также включить неселективный β -блокатор пропранолол, ингибитор протонной помпы пантопразол, пробиотики, ферментный препарат с активностью по панкреатину 10 тыс.

Методом выбора при дальнейшем прогрессировании ЦП может стать трансплантация органа при условии минимум 6-месячной абстиненции.

Заключение. Таким образом, Гептрал® является компонентом заместительной терапии, восполняющей дефицит эндогенного адеметионина,

имеющего многовекторный механизм действия. Безусловно, в одной статье невозможно ответить на все вопросы, которые возникают у практикующих врачей и исследователей касательно этого препарата. Мы попытались собрать и систематизировать такую информацию при АБП и различных вариантах депрессии, прежде всего, соматогенной, выделив наиболее актуальные, на наш взгляд, теоретические и практические аспекты его применения.

Однако этим далеко не исчерпывается его потенциал. Гептрал® показан и при других острых и хронических заболеваниях печени. Интересным фактом является также то, что его назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. А это значит, что впереди горизонты новых экспериментальных и клинических исследований.

Список использованной литературы

- Hardy M., Coulter I., Morton S.C. et al. S-Adenosyl-L-Methionine for Treatment of Depression, Osteoarthritis, and Liver Disease. Evidence Report/Technology Assessment Number 64 (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0001). AHRQ Publication No. 02-E034. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2002. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36942/>)
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтера, 2007. – 160 с.
- Краснов В.Н., Довженко А.Г., Салтыкова А.Г., Вельтишева Д.Ю., Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессиями, в условиях территориальной поликлиники. Методические рекомендации №2000/107, МЗ Российской Федерации, Московский НИИ психиатрии, М., 2000; 10-11.
- Комкова И.И., Жаркова М.С., Маевская М.В. Новые направления в изучении алкогольной болезни печени. РЖГТК. 2011; Т.21; №6: 33-41.
- Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J. et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. J Hepatol. 1999; Jun; 30(6): 1081-9.
- Bone-Larson C.L., Simpson K.J., Colletti L.M. et al. The role of chemokines in the immunopathology of the liver. Immunol Rev, 2000; 177: 8-20.
- Tsukamoto H., Lu S.C. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. FASEBJ. 2001; 15(8): 1335-49.
- Merrill A.H., Jr, Lingrell S., Wang E. et al. Sphingolipid biosynthesis de novo by rat hepatocytes in culture. Ceramide and sphingomyelin are associated with, but not required for, very low-density lipoprotein secretion. J. Biol. Chem. 1995; 270: 13834-41.
- Lieber C.S. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. Am J Clin Nutr 2002;76(5): 1183S-1187 S.
- Purohit V., Abdelmalek M.F., Barve S., Benevenga N.J., Halsted C.H., Kaplowitz N. 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;86 (1): 14-24.
- Bottiglieri T., Godfrey P., Flynn T. et al. Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1990, 53(12): 1096-1098.
- Anstee Q.M., Day C.P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility Journal of Hepatology 2012 v. 57: 1097-1109.
- Avila M.A., Berasain C., Torres L., Martín-Duce A., Corrales F.J., Yang H., Prieto J. et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2000;33: 907-14.
- Mato J.M., Alvarez L., Ortiz et al. S-adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. Pharmacol Ther., 1997; 73: 265-280.
- Lee T.D., Sadda M.R., Mendler M.H., Bottiglieri T., Kanel G., Mato J.M. et al. Abnormal hepatic methionine and glutathione metabolism in patients with alcoholic hepatitis. Alcohol Clin Exp Res 2004;28 (1): 173-181.
- Duce A.M., Ortiz P., Cabrero C., Mato J.M. S-adenosyl-L-methionine synthetase and phospholipid methyltransferase are inhibited in human cirrhosis. Hepatology 1988;8 (1): 65-68.
- Cabrero C., Duce A.M., Ortiz P., Alemany S., Mato J.M. Specific loss of the high- molecular-weight form of S-adenosyl-L- methionine synthetase in human liver cirrhosis. Hepatology 1988;8 (6): 1530-1534.
- Song Z., Zhou Z., Chen T., Hill D., Kang J., Barve S. et al. S-adenosylmethionine (SAME) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice. J Nutr Biochem 2003;14 (10): 591-597.
- Colell A., Garcia-Ruiz C., Miranda M., Ardite E., Mari M., Morales A. et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. Gastroenterology 1998; 115: 1541-1551.
- Barak A.J., Beckenhauer H.C., Tuma D.J., Badakhsh S. Effects of prolonged ethanol feeding on methionine metabolism in rat liver. Biochem Cell Biol 1987;65 (3): 203-233.
- Lieber C.S., Casini A., DeCarli L.M., Kim Cl., Lowe N., Sasaki R. et al. S-adenosyl-L- methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon. Hepatology 1990;11 (2): 165-172.
- Halsted C.H., Villanueva J.A., Devlin A.M., Niemela O., Parkkila S., Garrow T.A. et al. Folate deficiency disturbs hepatic methionine metabolism and promotes liver injury in the ethanol-fed micropig. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99 (15): 10072-10077.
- Halsted C.H., Medici V. Vitamin-dependent methionine metabolism and alcoholic liver disease. Adv Nutr 2011;2 (5): 421-427.
- Lumeng L. The role of acetaldehyde in mediating the deleterious effect of ethanol on pyridoxal 5'-phosphate metabolism. J Clin Investig 1978;62: 286-293.
- Michalopoulos G.K., DeFrances M.C. Liver regeneration. Science 1997;276: 60-6.
- Hortelano S., Dewez B., Genaro A.M., Diaz-Guerra M.J.M., Bosca L. Nitric oxide is released in regenerating liver after partial hepatectomy. Hepatology 1995;21: 776-86.
- Rai R.M., Lee F.Y.J., Rosen A. et al. Impaired liver regeneration in inducible nitric oxide synthase-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95: 13829-34.
- Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., Le Grazie C., Di Padova C., Salerno M.T. et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. Scand. J. Gastroenterol. 1989 May;24(4): 407-15.

29. Altomare E., Vendemiale G., Marchesini G., Legrazie C., Di Padova C. Increased bioavailability of sulfated compounds after S-adenosylmethionine (SAME) administration to alcoholics. *Biomed Soc Aspects Alcohol Alcohol*. 1988;(805): 353-6.
30. Cibir M., Gentile N., Ferri M., Canton G., Legrazie C., Gallimberti L. S-adenosylmethionine (SAME) is effective in reducing ethanol abuse in an outpatient program for alcoholics. *Biomed Soc Aspects Alcohol Alcohol*. 1988;805: 357-60.
31. Chawla R.K., Gaetke L., McClain C.J. S-adenosylmethionine (Adomet) and plasma methionine clearance in alcoholic subjects. *Hepatology*. 1999; 30(4): 397A.
32. Corrales F., Paires M., Pliego M., Ortiz P., Moreno J., Puerta J. et al. Effect of S-adenosylmethionine treatment on methionine intolerance in alcoholic cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1991;13, Supplement 2:S111.
33. Diaz Belmont A., Dominguez Henkel R., Uribe Ancira F. [Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases]. *An Med Interna*. 1996 Jan;13(1):9-15.
34. Loguercio C., Nardi G., Argenzio F., Aurilio C., Petrone E., Grella A. et al. Effect of S-adenosyl-L-methionine administration on red blood cell cysteine and glutathione levels in alcoholic patients with and without liver disease. *Alcohol Alcohol*. 1994 Sep;29(5):597-604.
35. Trespi E., Vigoni R., Matti C., Colla C. TUDCA, UDCA and ademethionine (Ade) in the treatment of alcohol-induced liver damage. *J Hepatol*. 1997;26(Suppl. 1):128.
36. Mato J.M., Cбmara J., Fernбndez de Paz J., Caballerna L., Coll S., Caballero A. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J. Hepatol*. 1999 Jun;30(6): 1081-9.
37. Rambaldi A., Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; Issue 2, No.: CD002235 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/clsystrev/articles/CD002235/frame.html>).
38. Delle Chiaie R., Pancheri P., Scapicchio P. (2002) Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(5): 1172S-1176 S.
39. Pancheri P., Scapicchio P., Chiaie R.D. (2002) A double-blind, randomized parallel-group, efficacy and safety study of intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) versus imipramine in patients with major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 5(4): 287-294.
40. Papakostas G.I., Alpert J.E., Fava M. (2003) S-adenosyl-methionine in depression: a comprehensive review of the literature. *Curr. Psychiatry Rep.*, 5(6): 460-466.
41. Carpenter D.J. (2011) St. John's wort and S-adenosyl methionine as «natural» alternatives to conventional antidepressants in the era of the suicidality boxed warning: what is the evidence for clinically relevant benefit? *Altern. Med. Rev.*, 16(1): 17-39.
42. Юрєв К.Л. Гептрал (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант. *Укр. Мед. Часопис*. 2012;(1(87)): 61-9.
43. Довідник лікарських засобів [Internet]. Київ: Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України; 2012. Available from: <http://pharma-center.kiev.ua>
44. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. Москва: 4ТЕ Аpm; 2011.
45. Levkovitz Y., Alpert J.E., Brintz C.E., Mischoulon D., Papakostas G.I. Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012 Feb;136(3):1174-8.
46. Levkovitz Y., Alpert J.E., Brintz C.E., Mischoulon D., Papakostas G.I. Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *Eur. Psychiatry*. 2012 Oct;27(7):518-21.
47. Papakostas G.I., Mischoulon D., Shyu I., Alpert J.E., Fava M. S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2010 Aug;167(8):942-8.
48. Fiorelli G. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1999;60(6):335-48.
49. Шапошникова Н.А., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Ильченко Л.Ю. Дефицит цинка и печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени // *Гастроэнтерология. — Днепропетровск, 2007; Вып. 38: 191-196.*

Надійшла до редакції 28.01.2015

THE PATIENT WITH ALCOHOLIC LIVER DISEASE AND DEPRESSION: THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS OF HEPTRAL® APPLICATION (MEDICAL CASE)

M.B. Shcherbinina

Summary

The article presents an analysis of the clinical management of patients with chronic liver disease and theoretical reasoning of processes taking place at the same time. In the treatment of liver disease, ademethionine (S-adenosyl-L-methionine, trademark Heptral®, Abbott Laboratories SA) was found to be one of the most optimal drugs. The data on the drug based on the results of high-quality experimental and clinical studies, as well as recommendations for the practical use to achieve its maximum efficiency, were presented. In addition to liver disease, the most studied areas of therapeutic use of ademethionine are depression and osteoarthritis.

Keywords: patient, chronic liver disease, treatment, ademethionine (S-adenosyl-L-methionine), Heptral®.