pISSN 2320-6071 | eISSN 2320-6012

DOI: l

Обзорная статья

Адеметионин у пациентов с заболеваниями печени: обзор

Sanjiv Saigal[1], Dharmesh Kapoor[2], Dyotona Sen Roy[3*]

1Директор - трансплантология гепатологии, Институт пищеварительных и гепатобилиарных наук Меданта, Меданта, Медицинская больница, Харьяна, Индия
2Консультант-гепатолог, Глобальные больницы Глениглз, Хайдарабад, Индия
3 Руководитель по медицинским вопросам, Abbott India Limited, Мумбаи, Индия

Поступила: 09 декабря 2018 г.
Исправление: 2 мая 2019 г.
Принята в печать: 3 мая 2019 г.

* Переписка:
Доктор Дайотона Сен Рой,
Электронная почта: dyotona.roy@abbott.com

Абстракт

Целью настоящего обзора является углубленный анализ опубликованной научной литературы, касающейся клинического применения адеметионина при заболеваниях печени различной этиологии. Литературный поиск проводился с использованием электронных баз данных, таких как Pubmed / Medline / другие, для выявления исследований адеметионина у пациентов с внутрипеченочным холестазом, алкогольной болезнью печени, неалкогольной жировой болезнью печени, лекарственным поражением печени и вирусным гепатитом. Адеметионин был изучен при заболеваниях печени различной этиологии с различной дозировкой и длительностью. Было обнаружено, что у пациентов с хроническим и алкогольным заболеванием печени адеметионин оказывает положительное влияние на повышение уровня ферментов печени, повышение уровня глутатиона, улучшение признаков и симптомов усталости, зуда и желтухи. Положительные эффекты адеметониновой терапии также были документально подтверждены в многочисленных исследованиях у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, с улучшением уровней триглицеридов, общего холестерина, аланинтрансаминазы и аспартаттрансаминазы и ультразвуковой оценкой жировых изменений. У пациентов с лекарственным поражением печени наблюдалось улучшение биохимических маркеров и симптомов печени, таких как зуд, утомляемость и желтуха. Адеметионин также изучался у пациентов с вирусным гепатитом с улучшением лабораторных маркеров и признаков и симптомов. Опубликованные данные позволяют предположить, что существуют клинические данные, подтверждающие использование адеметионина по всем показаниям. Его использование привело к устойчивому улучшению биохимических маркеров; Признаки и симптомы заболевания печени наблюдаются как при остром, так и при хроническом заболевании печени. Дальнейшие данные подтверждаются клиническими исследованиями, чтобы сосредоточить внимание на конкретных конечных точках области терапии, в существующих и новых показаниях.
Ключевые слова: адеметионин, ХЗБ, цирроз, глутатион.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени - основная причина болезней и смерти во всем мире. Это стало серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за его высокой распространенности во всем мире и плохих долгосрочных клинических результатов, включая преждевременную смерть от декомпенсации печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) .1 Несмотря на прогресс в понимании и лечении заболеваний печени в за последние 30 лет примерно 29 миллионов человек в Европе

регионе, а 30 миллионов человек в США по-прежнему страдают от хронических заболеваний печени.2,3 Согласно недавно полученным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от болезней печени в Индии достигла 216 865 человек, т.е. 2,44% от общего числа смертей. Смертность с поправкой на возраст составляла 21,96 на 100 000 населения, в результате чего Индия занимала 61-е место в мире4. Заболевания печени чрезвычайно дорого обходятся людям с точки зрения страданий, посещений врачей и больниц, а также преждевременной потери производительности.

Четыре основные этиологии, способствующие этой растущей эпидемии поражения печени, - это неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная болезнь печени (АБП), лекарственное поражение печени (ЛПП) и вирусный гепатит. Вирусный гепатит, чрезмерное употребление алкоголя и ожирение считаются Бермудским треугольником для печени, способствующим повреждению печени5. В зависимости от этиологии внутрипеченочный холестаз (ИГХ) присутствует с различной частотой и на разных стадиях заболевания при ХЗП.6 Клинически, ИГХ характеризуется наличием зуда или желтухи с повышенным уровнем общего билирубина в сыворотке крови, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы.

Алкогольная болезнь печени

По данным ВОЗ, потребление алкоголя составляет 3,8% глобальной смертности и 4,6% лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) .8 Заболевания печени составляют 9,5% связанных с алкоголем DALY во всем мире, в то время как индивидуальные показатели варьируются в разных регионах9. , алкоголь становится частой причиной (CLD) .10 Согласно сообщениям, распространенность употребления алкоголя среди взрослого населения Индии составляет 21,4% .11

Спектр поражения печени, вызванного алкоголем, варьируется от простого стеатоза до цирроза. Его часто подразделяют на три гистологических стадии, а именно жировую дистрофию печени или простой стеатоз, алкогольный гепатит (АГ) и хронический гепатит с фиброзом или циррозом печени. Это не обязательно отдельные стадии развития болезни, а скорее несколько стадий, которые могут присутствовать одновременно у данного человека.

Пациенты с ожирением печени (стеатозом) обычно здоровы и бессимптомны или имеют неспецифические симптомы и могут быть обнаружены только с помощью соответствующих методов скрининга. 12,13 У них могут быть слегка повышенные показатели функции печени и увеличенная печень. Фиброз - это чрезмерное накопление в печени определенных аномальных типов белка, включая коллаген. Он присутствует в большинстве типов CLD. Расширенный фиброз печени приводит к циррозу. Цирроз - это заболевание печени на поздней стадии, которое возникает, когда рубцовая ткань (фиброз) замещает здоровую ткань. Примерно у 10–15 процентов людей, страдающих алкоголизмом, может развиться цирроз14. Клиническая желтуха и гистологические особенности IHC могут присутствовать на всех стадиях ALD.

Было замечено, что цирроз печени, вызванный употреблением алкоголя, стал причиной 47,9% всех смертей от цирроза печени, что составляет 0,9% всех случаев смерти по любой причине.15 По оценкам, количество смертей от цирроза увеличивается, что делает его 12-й ведущей причиной смерти к 2020 году.9,16 Однако есть вероятность недооценки смертности из-за отсутствия документации об алкоголе как основной причине смерти. Отсутствие специфики обследований также может способствовать неточной классификации заболеваний печени. Биопсия печени, хотя и не всегда необходима, может помочь дифференцировать простой стеатоз в результате стеатогепатита, фиброза или начальной стадии цирроза печени.17

Неалкогольная жировая болезнь печени

Во всем мире НАЖБП является наиболее распространенным заболеванием печени, которым страдают 20-40% населения в западных странах и около 5-40% населения в Азиатско-Тихоокеанском регионе18-20. В Соединенных Штатах это заболевание. наиболее распространенная форма ХЗЗ, поражающая примерно 80–100 миллионов человек. Руководства, опубликованные Всемирной гастроэнтерологической организацией, предполагают, что распространенность НАЖБП удвоилась за последние 20 лет.21 Распространенность заболевания оценивается примерно в 9-32% среди населения Индии в целом, с более высоким уровнем заболеваемости среди страдающих ожирением и диабетом. пациентов.22 В двух крупных европейских исследованиях сообщалось о распространенности НАЖБП около 42,6–69,5% в выборках взрослых с диабетом 2 типа 23.

НАЖБП, жировая инфильтрация печени может иногда приводить к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ), более серьезной стадии заболевания, когда печень воспаляется из-за накопления жира. При НАСГ накопление жира связано с воспалением клеток печени и различной степенью рубцевания. НАСГ - потенциально серьезное заболевание, которое может привести к тяжелому рубцеванию печени и циррозу. Приблизительно у 5% пациентов с НАЖБП развивается цирроз24. В совокупности ИГХ возникает в подгруппе пациентов с НАЖБП, обеспечивая худший прогноз для запущенного заболевания. В целом холестатические особенности у пациентов с НАЖБП должны побуждать врачей исключать наличие дополнительных (холестатических) заболеваний печени.

НАЖБП имеет тенденцию развиваться у людей с избыточным весом, ожирением или диабетом, высоким уровнем холестерина или триглицеридов. Фактические данные показывают, что НАЖБП и НАСГ являются основной причиной заболеваний печени в западных странах.21 Быстрая потеря веса и неправильное питание также могут привести к НАЖБП. У некоторых пациентов жировая болезнь печени может сопровождаться воспалением печени и гибелью клеток печени (стеатогепатит) 26. У большинства людей исход лучше, если заболевание обнаруживается на ранней стадии.

Вирусный гепатит

Более ранние исследования показали связь между циррозом печени и хроническим вирусным гепатитом, вызванным инфекциями вируса гепатита B (HBV) и вируса гепатита C (HCV) .27.

32 HBV и HCV способствуют циррозу печени; на стойкую инфекцию HBV или HCV приходится более 80% случаев ГЦК во всем мире. Пятилетний кумулятивный риск развития ГЦК у пациентов с циррозом составляет от 4% до 30%, в зависимости от этиологии, региона или этнической принадлежности, а также стадии цирроза.33 Показано, что распространенность инфекции HBV среди населения Индии в целом составляет примерно 1-2% и ВГС около 0,5% -1,5% 34,35

Частота клинических или лабораторных признаков ИГХ у пациентов с хроническим гепатитом В в основном указывает на тяжелую

прогрессирующее заболевание печени или обострение инфекции HBV. Холестатические проявления нечасто наблюдаются при хронической инфекции ВГС. У большинства пациентов с холестазом наблюдается запущенное заболевание с зудом и повреждение желчных протоков на фоне выраженного фиброза.

Лекарственное поражение печени

Наркотики - важная причина повреждения печени. Было выявлено более 900 лекарств, токсинов и трав, вызывающих повреждение печени. Лекарства составляют 20-40% всех случаев фульминантной печеночной недостаточности. Примерно 75% идиосинкразических реакций на лекарства приводят к трансплантации печени или смерти. Заболеваемость ЛПП, вероятно, выше, чем сообщаемый диапазон от одного из 10 000 до одного из 100 000 пациентов, что может быть связано с неполной отчетностью. Лишь небольшая часть лекарств имеет предсказуемые дозозависимые повреждения37,38.

Общие признаки и симптомы у пациентов с ХЗЛ

Утомляемость является наиболее частым и тяжелым симптомом, о котором сообщается при ХЗП различной этиологии, включая ВГВ, ВГС, НАЖБП и первичный билиарный цирроз (ПБЦ) .39-48 Исследования показали, что у пациентов с НАЖБП усталость в значительной степени связана со снижением качества жизни (QoL) 49-51 Newton JL и соавт. Отметили, что утомляемость при НАЖБП связана с дневной сонливостью и симптомами вегетативной дисфункции, включая низкое кровяное давление, хотя никакой связи с тяжестью заболевания не наблюдалось.

Утомляемость является наиболее частым симптомом, который описывают пациенты с ПБЦ, и, по-видимому, не связан с тяжестью заболевания печени. Сообщалось, что уровни утомляемости постоянно выше у пациентов с ПБЦ в течение 4-летнего периода.53 Сообщалось, что тяжелая усталость и когнитивные нарушения связаны со снижением связывания серотонина и дофаминовых рецепторов у пациентов с ВГС.54 Тенденция между более высокими показателями усталости у лиц с ПБХ и полиморфизмом в гене CTLA4 также было показано.55 Полиморфизм TRAF1-C5, члена семейства рецепторов фактора некроза опухоли, как сообщалось, отрицательно связан с жизнеспособностью, хотя связь с утомляемостью не была установлена. люди с PBC.56

О зуде часто сообщают пациенты с холестатическими гепатобилиарными заболеваниями, такими как первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, ИГХ беременности и наследственные холестатические синдромы, но он также может сопровождать другие заболевания печени. Это часто является основным симптомом у пациентов с холестатической болезнью печени и может резко снизить качество жизни. Зуд может быть легким и переносимым, но в некоторых случаях может ограничивать повседневную активность и вызывать серьезное недосыпание, приводящее к утомлению, утомляемости, депрессии и даже суицидальным идеям.57,58 Накапливается набор данных, демонстрирующих, что аспартатаминотрансфераза (AST) и аланин

Повышение уровня трансаминаз (АЛТ) коррелирует с заболеваемостью и смертностью.59 Таким образом, становится важным, чтобы уровни ферментов печени пациентов вместе с признаками и симптомами контролировались эффективно.

Роль адеметионина (S-аденозил-L-метионин; SAMe) при различных заболеваниях печени

Согласно публикации заявки на патент США, адеметионин-1,4-бутандисульфонат (SD4) представляет собой фармацевтически приемлемую стабильную солевую форму. Принятые уровни активности для S-аденозилметионина (SAMe, адеметионин) требуют минимум 70% содержания SS (активного) изомера.60,61 Окислительный стресс, возникающий в результате чрезмерного накопления свободных радикалов и / или их замедленного выведения, играет ключевую роль в развитие алкогольного поражения печени. В печени S-аденозилметионин (SAMe, адеметионин), метаболит метионина, действует как донор метила для всех реакций биологического метилирования, обеспечивая пропиламиновую группу для синтеза полиаминов и участвуя в синтезе глутатиона (GSH). через путь трансульфурации. Таким образом, в печени адеметионин действует как предшественник восстановленного глутатиона (GSH), который является основным эндогенным антиоксидантом, который защищает клетки от повреждений, улавливая свободные радикалы, участвующие в патогенезе ALD. Помимо своей роли в восстановлении концентрации GSH в печени, адеметионин, как полагают, обеспечивает защиту от повреждений печени посредством различных других механизмов. К ним относятся (а) ослабление воспаления за счет снижения концентрации провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α,
(б) предотвращение апоптоза гепатоцитов и (в) индукция апоптоза опухолевых клеток печени. Есть свидетельства того, что истощение адеметионина происходит во время ХЗП. Эффективность адеметионина при лечении повреждения клеток печени была продемонстрирована на различных экспериментальных моделях животных 62-68.

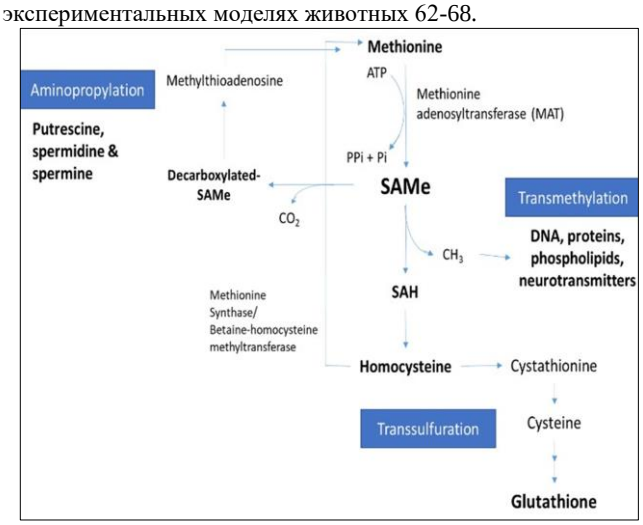

Рисунок 1: Механизм действия метионина.

SAMe - это метаболически плейотропная молекула, которая участвует во множестве клеточных реакций и влияет на многочисленные клеточные функции. Это основной донор метила, необходимый для метилирования нуклеиновых кислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков. 62-68 Хронический дефицит адеметионина из-за его измененного синтеза связан с холестазом при гепатите и циррозе печени. Печень является основным местом метаболизма метионина и синтеза SAMe. In vivo существует три различных способа использования SAMe: трансметилирование, транссульфурация и аминопропилирование (рис. 1) .64-68

Реакция трансметилирования

SAMe является донором метила и отдает метильную группу ряду акцепторов, таких как ДНК, РНК, белки, фосфолипиды и т. Д. Среди них одной из наиболее важных реакций трансметилирования является последовательное метилирование мембранных фосфолипидов (превращение фосфатидилэтаноламина в фосфатидилхолин). Метилирование мембранных фосфолипидов способствует текучести клеточной мембраны печени и увеличивает активность Na + -K + АТФазы, которая является главной движущей силой секреции и оттока желчи. Таким образом, адеметионин способствует улучшению функции ассоциированных с мембранами гепатоцитов систем транспорта желчных кислот. Адеметионин участвует в синтезе ряда субстратов: фосфолипидов, нейромедиаторов, нуклеиновых кислот, белков и порфиринов, а также в биотрансформации различных лекарственных средств.64-68

Реакция транссульфурации

Реакции транссульфурации приводят к образованию различных веществ, включая синтез глутатиона, одного из важнейших детоксифицирующих агентов. Уменьшение содержания печени, развивающееся при хронических заболеваниях, приводит к нарушению защиты гепатоцитов от свободных радикалов, а также от эндогенных и экзогенных веществ. Другое вещество, производимое с участием адеметионина, таурин, также играет важную роль в детоксикационной функции печени. Таурин участвует в процессе конъюгации желчных кислот. Адеметионин является предшественником цистеина, таурина и глутатиона.64-68

Реакция аминопропилирования

В этих реакциях аминопропильная группа адеметионина переносится на полиамины, такие как путресцин, спермин и спермидин, которые играют важную роль в структуре рибосом. Синтез полиаминов также связан с процессом пролиферации гепатоцитов. Все это лежит в основе регенерирующего (восстанавливающего) действия адеметионина. Адеметионин является предшественником полиаминов, таких как путресцин (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидин и спермин, который включается в структуру рибосом.64-68

Клиническая эффективность адеметионина у пациентов с ХЗП

Эффективность и безопасность адеметионина были проанализированы у пациентов с ХЗП, а также с ИГХ, включая пациентов с алкогольным циррозом печени, с положительным эффектом снижения как лабораторных маркеров, так и признаков-симптомов (усталость, зуд) ХЗП (таблица 1) .70. 76

Frezza M и др. Оценили эффективность адеметионина у холестатических пациентов с ХЗП (адеметионин 1600 мг / день по сравнению с плацебо) .70,71 Результаты показали, что краткосрочное введение (14 дней) перорального S-аденозилметионина было более эффективным, чем плацебо. в совершенствовании клинико-лабораторных показателей ИГХ. Также было доказано, что терапевтический ответ на лечение адеметионином в течение 15-30 дней превосходит плацебо, что оценивалось по разрешению зуда (77,6% против 27,8%, p <0,00001; OR: 9,23, p <0,001), нормализации или улучшению на 50%. общего билирубина сыворотки (65,2% против 28,6%, p <0,00001; OR: 4,69, p <0,001), конъюгированного билирубина сыворотки (52,3% против 27,7%, p <0,00001; OR: 2,52, p <0,01), аланинаминотрансфераза (52,4% против 20%, p <0,00001; OR: 3,38, p <0,01), ϒ-глутамилтранспептидаза (42,9% против 18,1%, p <0,00001; OR: 3,33, p <0,01) а также щелочная фосфатаза (24,1% против 12,5%, p <0,01; OR: 1,65) .71 Manzillo G et al. исследовали антихолестатический эффект адеметионина у пациентов с ИГХ из-за острого гепатита или ХЗД.72 Адеметионин внутривенно 800 мг / день (для 14 дней) с последующим пероральным приемом адеметионина (1600 мг / день в течение 56 дней) или плацебо. Адеметионин внутривенно был значительно более эффективным, чем плацебо, в улучшении зуда и биохимических нарушений при ИГК и гепатоцеллюлярном некрозе у пациентов с ХЗП и острым гепатитом. Лечение адеметионином, по-видимому, ускоряет выздоровление от острого гепатита, на что указывает большее улучшение сывороточных уровней аминотрансфераз по сравнению с плацебо.

Результаты показали, что длительное введение адеметионина при ХЗП было целесообразным, поскольку пероральный адеметионин не только поддерживал результаты, достигнутые при внутривенном введении адеметионина, но также приводил к дальнейшему улучшению биохимии печени и, вероятно, вызывал ответ у пациентов, у которых не улучшилось состояние во время острого энтерального лечения. Perri D. et al. Оценили эффективность и переносимость адеметионина внутримышечно (адеметионин (500 мг) в течение 2 недель с последующим 6-недельным пероральным адеметионином (1500 мг / день) по клиническим параметрам и биохимическим маркерам, а также по качеству жизни у пациентов с ИГХ. осложняющий CLD.73

Результаты показали значительное (p <0,01) снижение общего и конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы, ϒGT, AST и ALT через 2 и 8 недель лечения. Кратковременное и длительное введение адеметионина улучшило клинические и биохимические параметры и показатель качества жизни у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Таблица 1: Клинические испытания, оценивающие влияние адеметионина на лабораторные параметры, признаки и симптомы у пациентов с ХЗП.

Author	Related disease	Intervention	Duration	Results
Frezza M et al[70]	Cholestatic patients with CLD	Ademetionine (1600mg/day) or placebo	14 days	There was significant decrease in serum markers of cholestasis (p<0.01) and improvement in symptoms such as pruritus, fatigue and feeling of being unwell (P<0.01).
				Subjective symptoms such as pruritus, fatigue and feeling of being unwell were significantly improved (P<0.01)
Manzillo G et al[72]	IHC due to acute hepatitis and CLD	Intravenous ademetionine 800 mg/day (for 14 days) followed by oral ademetionine (1600 mg/day for 56 days) or placebo	10 weeks	There was significant decrease (p < 0.01) in serum total and conjugated bilirubin, alkaline phosphatase concentrations and pruritus at the end of treatment with oral ademetionine, whereas values in the placebo group were significantly increased (p < 0.01).
Perri DT et al[73]	CLD At baseline, patients presented with Elevated total bilirubin Signs or symptoms Fatigue,itching, jaundice	IM ademetionine (500 mg) for 2 weeks was followed by 6 weeks of oral ademetionine (1500 mg/day) therapy	8 weeks	Significant (p<0.01) decrease in total and conjugated bilirubin, ALP, YGT, AST, ALT, pruritus, fatigue and itching was documented at 2 and 8 weeks of treatment
Podymova et al[74]	IHC of CLD	Ademetionine 800 mg/day IV- 16 days followed by 800 mg bid oral (1600 mg/day) 16 days	32 days	There was – decrease in direct bilirubin, GGTP, ALP levels, pruritus, asthenia and jaundice.
Fiorelli et al[75]	IHC of CLD	Ademetionine- 800 mg/d iv or 500mg/d im	15 days	Biochemical response was 61% with SAMe 500 mg IM and 62% with SAMe 800 mg IV.
				Improvement or disappearance of fatigue and pruritus
Kharchenko et al[76]	IHC Liver cirrhosis was diagnosed in 24.9% of cases	Ademetionine oral and injectable	2 months	Reductions were observed in all main IHC indices: the median of the relative changes of SCB, ALP and GGT was -34.2 %, -22.9 % and -28.2 % at visit1 and these were all approximately doubled at visit 2 (SCB: -60.7%; AP: -44.6%; GGT: -55.0%).
				More than 80% of patients after two weeks and in 94–96 % of patients after two months of treatment shown improvement.

Клинические данные о применении адеметионина у пациентов с ALD Клиническая эффективность адеметионина у пациентов с циррозом печени и ALD В многочисленных исследованиях наблюдалась полезная роль адеметионина у пациентов с циррозом печени при ALD, при этом преимущества наблюдались в улучшении уровня ферментов печени, повышении уровня глутатиона наряду с улучшением. в признаках и симптомах усталости, зуда и желтухи (таблица 2) 69,77-83 У этих пациентов также наблюдалось улучшение выживаемости и лабораторных показателей. Mato JM и др. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании показали, что длительное лечение адеметионином может улучшить выживаемость или отсрочить трансплантацию печени у пациентов с алкогольным циррозом печени, особенно у пациентов с менее выраженным заболеванием печени.77 В целом смертность / печень трансплантация в конце испытания снизилась с 30% в группе плацебо до 16% в группе адеметионина (p = 0,077). Когда пациенты из детского класса C были исключены из анализа, общая смертность / печень трансплантация была значительно больше в группе плацебо по сравнению с группой адеметионина (p = 0,025); различия между двумя группами в кривых 2-летней выживаемости также были статистически значимыми (p = 0,046).

Таблица 2: Клинические испытания, оценивающие влияние адеметионина на лабораторные параметры, а также признаки и симптомы у пациентов с ALD.

Author	Related disease	Intervention	Duration	Results
Choudhuri G, Singh T[69]	IHC with ALD cirrhosis was present in 42.8% cases	Oral Ademetionine (up to 1600 mg/day)	42 days	There was significant decrease in STB, SCB, ALP, GGT, ALT and AST levels (p<0.0001) as well as significant (p<0.0001) reduction in health-economic burden (number of days off work [-4.28 days], number of visits to healthcare services as an outpatient [-0.72], number of days in hospital [-1.42 days]) compared to baseline values. Statistically significant (p<0.05) shift towards improvement of fatigue, jaundice & pruritus.
Mato JM et al[77]	Alcoholic liver cirrhosis	Ademetionine- 1200 mg/day, orally) or placebo	2 years	Overall mortality/liver transplantation at the end of the trial decreased from 30% in the placebo group to 16% in the AdoMet group, (p=0.077).
Altomare et al[78]	ALD	1.2 g/d po vs. Placebo	4 weeks or 6 months	Significantly increased hepatic glutathione, cysteine and taurine, reduced methionine
Vendemiale G et al[79]	ALD and non-ALD	Ademetionine- 1200 mg/day, orally) or placebo	24 weeks	Increased hepatic glutathione levels
Corrales et al[80]	Alcoholic cirrhosis	1.2 g/d po vs. Placebo	4 weeks	Improved methionine intolerance with ademetionine
Loguercio et al[81]	40 (20 alcoholic misusers, 20 cirrhotic)	2 g/d iv vs. placebo	15 days	Increased RBC glutathione
Diaz Belmont et al., 1996[82]	ALD	200 mg/d iv vs. Placebo	15 days	Increased plasma glutathione
Chawla et al[83]	Stable alcoholic cirrhosis	800 mg/d iv vs. Placebo	17 days	Total and conjugated serum bilirubin, alkaline phosphatase and transaminases improved.

Влияние адеметионина на признаки и симптомы у пациентов с ALD Choudhuri G и соавт. В постмаркетинговом наблюдательном исследовании оценили эффективность и переносимость адеметионин-1,4-бутандисульфоната у 250 индийских пациентов с ИГХ из-за хронической БАП.69 Введение адеметионина у пациентов привело к значительному улучшению симптомов, бремени болезни и лабораторных маркеров. В этом индийском исследовании усталость, желтуха и зуд были зарегистрированы у 80,2%, 81,1% и 36,2% пациентов соответственно. Значительный (p <0,05) сдвиг в сторону улучшения признаков и симптомов усталости, зуда и желтухи наблюдался в популяции когорты, получавшей адеметионин. Влияние адеметионина на лабораторные показатели у пациентов с ALD Многочисленные исследования показали роль терапии адеметионином в повышении уровня глутатиона в печени и снижение ферментов печени, включая АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ), у пациентов с АБП.

Клинические данные о применении адеметионина у пациентов с НАЖБП

Адеметионин был оценен у пациентов с НАЖБП с улучшением показателей ТГ, ОХ и ультразвуковых характеристик наряду с уровнями АЛТ и АСТ (таблица 3) .84-87

Lei MA et al. Наблюдали, что введение адеметионина пациентам с НАСГ приводило к снижению уровня АЛТ, АСТ, снижению ТГ и ОХ и нормализации УЗИ печени в 12 случаях (60%) 84. и др. в своем исследовании пациентов с НАСГ наблюдали, что прием адеметионина вызывает снижение биохимических показателей и тенденцию к уменьшению стеатоза печени при ультразвуковом исследовании (85).

Таблица 3: Клинические испытания, оценивающие влияние адеметионина на лабораторные параметры, признаки и симптомы у пациентов с неалкогольным заболеванием печени.

Author	Related disease	Intervention	Duration	Results
MA Lei et al[84]	Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)	Diammonium glycyrrhizinate - control group. Intravenous drip of 150 mg ademetionine1,4-butanedisulfonate for injection - once daily for 4 weeks of treatment course.	4 weeks	Decrease levels of ALT, AST, TBil, DBil, yGT was significantly larger than that of control group (P<0.05). TC, TG levels decreased after treatment in ademetionine group (P<0.05).
				Liver ultrasonogram of 12 cases (60%) in treatment group was reported normal after treatment with ademetionine
Baranovsky AY[85] et al	Nonalcoholic steatohepatitis NASH	•Group-1 - Ademetionine 1200 mg/day PO •Group-2 - Ademetionine 800 mg/day PO •Group-3 - Control	4 months	Trend towards decrease of ultrasonographic liver steatosis grade in the 1st and 2nd groups. Positive changes in anthropometric parameters and hypercholesterolemia severity.
Boming L[86]	Non-alcoholic fatty liver disease	Group1: Ademetionine: (500 mg/ tablet) twice a day for 8 weeks of treatment course. Group 2: Vitamin C	8 weeks	Ademetionine treatment resulted in decrease in TC, TG, ALT and AST levels and improvement in symptoms.
Virukalpattigopalratnam MP et al[87]	IHC due to chronic Non alcoholic liver disease (NALD)	Oral ademetionine	42 days	Ademetionine treatment resulted in statistically significant reduction in levels of STB, SCB, ALP, γGT, ALT, AST (p< 0.05) and signs and symptoms of IHC (p<0.0001). Significant reduction (p < 0.0001) in burden of disease parameters (number of days off work and number of visits to doctor).

Таблица 4: Клинические испытания, оценивающие влияние адеметионина на лабораторные параметры, признаки и симптомы у пациентов с вирусным гепатитом.

Author	Related disease	Intervention	Duration	Results
Wang Bao-en[88]	Patients with hepatocellular jaundice associated with acute viral hepatitis	Group I (n = 141): Ademetionine (1g) IV OD then oral Ademetionine (0.5g) BD Group II (n = 148): TCR	6 weeks	Ademetionine treatment resulted in significant reduction in serum bilirubin levels compared to TCR at 14, 28, 42and 56 days (p < 0.01). It improved serum transaminases, alkaline phosphatase Genral discomfort and fatigue (p≤0.05).
Feld JJ et al[89]	Nonresponders with Hepatitis C Virus therapy	Ademetionine (1600 mg daily) (n=24)	2 weeks	Second phase slope of viral decline was improved with ademetionine (p=0 .009); 11 patients (53%) achieved an early virological response, and 10 (48%) had undetectable HCV RNA by week 24.

Клинические данные о применении адеметионина у пациентов с вирусным гепатитом

Адеметионин также изучался у пациентов с вирусным гепатитом (таблица 4) .88,89 Bao-en W et al. Наблюдали, что снижение уровня билирубина в сыворотке и других лабораторных маркеров было лучше при применении адеметионина по сравнению с традиционным китайским лекарством (TCR) .88 Также , улучшение общего дискомфорта и усталости было лучше при приеме адеметионина. Сообщалось также, что использование адеметионина улучшает вирусный ответ у лиц, не ответивших на терапию вирусом гепатита C.89

Клинические доказательства применения адеметионина у пациентов с лекарственным поражением печени

Vincenzi B и др. В 2011 году сообщили, что пациенты, пораженные резектированным колоректальным раком (CRC) и получавшие режим адъюванта FOLFOX IV с добавлением адеметионина, имели более низкую степень токсичности для печени (p = 0,002) и имели меньшую потребность в отсрочке курса химиотерапии. (p <0,0001), при снижении дозы химиотерапии (p

= 0,031) .90 ACT (p <0,001), АЛТ (p = 0,003), билирубин

(p = 0,04) и гамма-глутамилтрансфераза (g-GT) (p

= 0,002) медианы уровня в конце адъювантной терапии были значительно ниже у пациентов, получавших адеметионин. В этом исследовании 45 пациентов получали FOLFOX IV без адеметионина, а 60 пациентов получали тот же режим вместе с адеметионином (400 мг два раза в день). Сопоставимые результаты были получены в другом исследовании, в котором 42 пациента лечились бевацизумабом и XELOX, тогда как 32 пациента лечились по той же схеме вместе с адеметионином (400 мг дважды в день) .91 Пациенты, получавшие адеметионин, имели более низкую степень токсичности для печени (P = 0,009), и у них уменьшилась потребность в отсрочке курса химиотерапии (P = 0,042) и снижении дозы (P = 0,051) по сравнению с другой группой.

В другом исследовании пациентам вводили адеметионин внутривенно / внутримышечно в дозе 400-800 мг / день с последующим 2-недельным поддерживающим лечением (800-1600 мг / день). Было обнаружено, что после лечения адеметионином уровни различных лабораторных параметров (билирубина, ЩФ, γ-глутамилтранспептидазы, АЛТ, АСТ) значительно снизились (p <0,05) .92 Значительное улучшение симптомов ИГК, таких как зуд, усталость и желтуха сообщалось о сокращении числа пациентов с депрессивными симптомами (таблица 5) .90–93.

Таблица 5: Клинические испытания, оценивающие влияние адеметионина на лабораторные параметры, признаки и симптомы у пациентов с лекарственным поражением печени.

Author	Related disease	Intervention	Duration	Results
Vincenzi B et al., 2011[90]	Chemotherapy-induced liver toxicity	45 patients: FOLFOX IV without administering Ademetionine. 60 patients: Same regimen plus supplementation with Ademetionine (400 mg b.i.d.)	Starting from the beginning of chemotherapy program until the end	AST (p < 0.001), ALT (p = 0.003), bilirubin (p = 0.04) and γGT (p = 0.002) median levels at the end of adjuvant therapy were significantly lower in patients treated with Ademetionine. Ademetionine treated patients had a lower grade of liver toxicity (p = 0.002) and had a reduced need of course delay (p < 0.0001) and dose reduction (p = 0.031).
Vincenzi B et al., 2012[91]	DILI	42 patients: bevacizumab and XELOX without administering ademetionine 32 patients: Same regimen plus supplementation with Ademetionine (400 mg twice in day)	Starting from the beginning of chemotherapy program until the end	Biochemical parameters (ALT, AST, LD, TB and GGT) significantly lower in patients treated with ademetionine. Patients supplemented with Ademetionine experimented a lower grade of liver toxicity (P=0.009) and had a reduced need of course delay (P=0.042) and dose reduction (P=0.051).
Santini D et al., 2003[92]	Chemotherapy-induced liver toxicity	Ademetionine: 800mg /d	Between chemotherapy cycles	Significant reduction in ALT and AST at week I (p=0.009 and p=0.0005 respectively) and week II (p<0.0001). Reduction in LDH levels at week 1 and 2 (p=0.012 and p=o.003, respectively)
Perlamutrov, et al., 2014[93]	DILI with IHC induced by immunosuppressive therapy	Start up: Ademetionine intravenous/intramuscular 400-800 mg/day, 2 weeks; Maintenance: 800-1600 mg/day, 4 weeks, orally; Follow up: At end of 4 weeks post-treatment	6 weeks	Post treatment with ademetionine, levels of various laboratory parameters (bilirubin, ALP, γ-glutamyl transpeptidase, ALT, AST) significantly decreased (P< 0.05). Symptoms like pruritus, fatigue and jaundice improved and number of patients with depressive symptoms decreased

ВЫВОД

Был получен большой объем знаний в области эпидемиологии, патофизиологии и клинической диагностики ХЗП, включая АБП, НАЖБП, ЛПП и вирусный гепатит. Хронические заболевания печени, такие как НАЖБП и АБП, представляют собой проблему как в первичной практике, так и на уровне специалистов. Арсенал доступных в настоящее время методов лечения, особенно при НАЖБП и АБП, все еще очень ограничен. Во всем мире наблюдается значительное бремя болезней печени. Учитывая, что пациенты с заболеваниями печени имеют ограниченные возможности лечения, в этой статье была предпринята попытка проанализировать влияние адеметионина на несколько параметров заболевания печени, включая лабораторные параметры, признаки-симптомы заболевания печени и способность переносить химиотерапевтические препараты. Адеметионин изучался при различных этиологиях заболеваний печени с различными дозировками, и его эффективность оценивалась в течение разной продолжительности исследований. Исследования показали, что у пациентов с ХЗП и АБП адеметионин оказывает положительное влияние на улучшение уровня ферментов печени, повышение уровня глутатиона, а также улучшение признаков и симптомов усталости, зуда и желтухи. Положительные эффекты терапии адеметионином были документально подтверждены в многочисленных исследованиях с участием пациентов с НАЖБП с улучшением показателей ТГ, ОХ и ультразвукового исследования наряду с уровнями АЛТ и АСТ. У пациентов с ЛПП наблюдалось улучшение биохимических маркеров печени и таких симптомов ИГК, как зуд, утомляемость и желтуха. Адеметионин также изучался у пациентов с вирусным гепатитом с улучшением лабораторных маркеров и признаков и симптомов. Эти данные предполагают, что существуют значительные клинические доказательства адеметионина, и он может предложить существенные клинические преимущества, включая улучшение биохимических маркеров, а также признаков и симптомов у пациентов с ХЗП. Тем не менее, необходимы дальнейшие клинические исследования на определенных, хорошо охарактеризованных группах пациентов с акцентом на влияние адеметионина на клинически значимые конечные точки.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы хотели бы поблагодарить доктора Шалини Наир и доктора Санджая Чоудхари (Abbott India Ltd.).

Финансирование: Нет источников финансирования
Конфликт интересов: не заявлен Этическое одобрение: Не требуется

Источники

1. Wang FS, Fan JG, Zhang Z, Gao B, Wang HY. The global burden of liver disease: the major impact of China. Hepatol. 2014;60(6):2099-108.
2. The burden of liver disease in Europe -a review of available epidemiological data. Available at: http://www.easl.eu/medias/EASLimg/Discover/EU/ 54ae845caec619f_file.pdf. (Accessed on February 2018).
3. American liver foundation. The liver lowdownliver disease: the big picture. Available at: http://www.liverfoundation.org/education/liverlowd own/ll1013/bigpicture. (Accessed on February 2018).
4. WHO. World Health Rankings. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/World_Health_Organi zation_ranking_of_health_systems_in_2000 (Accessed on Feb 2018).
5. Zakhari S. Bermuda triangle for the liver: alcohol, obesity, and viral hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(1):18-25.
6. Jüngst C, Berg T, Cheng J, Green RM, Jia J, Mason AL, Lammert F. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. Europ J Clinic Inves. 2013;43(10):1069-83.
7. Dooley JS, Lok AS, Burroughs AK, Heathcote EJ, ed. Sherlock's diseases or the liver & biliary system. Wiley-Blackwell; 2011.
8. World health organization. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World health organization.2009. Global health risks. Available at: https://reliefweb.int/report/world/global-healthrisks-mortality-and-burden-disease-attributableselected-major-risks. (Accessed on Feb 2018).
9. World gastroenterology organization: e-WGN expert point of view articles collection, 2017: global burden of liver disease: a true burden on health sciences and economies. Available at: http://www.worldgastroenterology.org/publications/ e-wgn/e-wgn-expert-point-of-view-articlescollection/global-burden-of-liver-disease-a-trueburden-on-health-sciences-and-economies. (Accessed on March 2017).
10. Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34+cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. Gastroenterol. 2012;142:505-12.
11. Sarkar AP, Sen S, Mondal S, Singh OP, Chakraborty A, Swaika B. A study on sociodemographic characteristics of alcoholics attending the de-addiction center at Burdwan medical college and hospital in West Bengal. Indian J Pub Heal. 2013;57(1):33.
12. Pal P, Ray S. Alcoholic liver disease: a comprehensive review. EMJ. 2016;1:85-92.
13. European association for the study of liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J Hepatol. 2012;57(2):399- 420.
14. Mann RE, Smart RG, Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease. Alcohol Res Health. 2003;27(3):209-19. Saigal S et al. Int J Res Med Sci. 2019 Jun;7(6):2482-2493 International Journal of Research in Medical Sciences | June 2019 | Vol 7 | Issue 6 Page 2491
15. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. J Hepatol. 2013;59(1):160-8.
16. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. Lancet. 1997;349:1498-504.
17. Bruha R, Dvorak K, Petrtyl J. Alcoholic liver disease. World J Hepatol. 2012;4(3):81-90.
18. Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: what is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:124-38.
19. Chitturi S, Farrell GC, George J. Non-alcoholic steatohepatitis in the Asia-Pacific region: future shock? J Gastroenterol Hepatol. 2004;19:368-74.
20. El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. World J Hepatol. 2015;7(6):846.
21. World gastroenterology organization global guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. Available at: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export /userfiles/2012_NASH%20and%20NAFLD_Final_l ong.pdf. Accessed on Feb 2018.
22. Kalra S, Vithalani M, Gulati G, Kulkarni CM, Kadam Y, Pallivathukkal J, et al. Study of prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in type 2 diabetes patients in India (SPRINT). J Assoc Physic India. 2013;61(7):448- 53.
23. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol. 2013;58(3):593-608.

24. Weiß J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. Deutsch Ärzteblatt Int. 2014;111(26):447-52.
25. Jüngst C, Berg T, Cheng J, Green RM, Jia J, Mason AL, et al. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. European J Clinic Inv. 2013;43(10):1069-83.
26. Alkhouri N, Carter-Kent C, Feldstein AE. Apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and therapeutic implications. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;5(2):201-12.
27. Sundaram C, Reddy CR, Ramana GV, Benerjea S, Venkataratnam G, Kumari GS, et al. Hepatitis B surface antigen, hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in south India - an autopsy study. Indian J Pathol Microbiol. 1990;33(4):334-8.
28. Huo T, Wu JC, Hwang SJ, Lai CR, Lee PC, Tsay SH, et al. Factors predictive of Liver Cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;1(6):687-93.
29. Tsai JF, Chang WY, Jeng JE, Ho MS, Wang LY, Hsieh MY, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for non-alcoholic liver cirrhosis in Taiwan. J Med Virol. 1993;41(4):296-300.
30. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow up of chronic post-transfusion hepatitis. Hepatol. 1991;14(6):674- 969.
31. Alberti A, Chemello L, Benvegnu L. Natural history of hepatitis C. J Hepatol. 1999;31(1):17-24.
32. Blankson A, Wiredu E, Gyasi R, Adjei A, Tettey Y. Sero-prevalence of hepatitis B and C viruses in cirrhosis of the liver in Accra, Ghana. Ghana Med J. 2005;39(4):132-7.
33. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterol. 2004;127(5):S35-0.
34. Puri P. Tackling the hepatitis B disease burden in India. J J Clin Exp Hepatol. 2014;4(4):312-9.
35. Puri P, Anand AC, Saraswat VA. Consensus statement of HCV task force of the Indian national association for study of the liver (INASL). Part I: Status Report of HCV Infection in India. J Clin Exp Hepatol. 2014;4(2):106-6.
36. Jüngst C, Berg T, Cheng J. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. Eur J Clin Invest. 2013;43(10):1069-83.
37. Kosanam S, Boyina R. Drug-induced liver injury: a review. Int J Pharm Res. 2015;5(2):24-30.
38. Larry D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reaction affecting the liver. Semin Liver Dis. 2002;22:145.
39. Hann HW, Han SH, Block TM. Symptomatology and health attitudes of chronic hepatitis B patients in the USA. J Viral Hepatitis. 2008;15:42-51.
40. Lang CA, Conrad S, Garrett L. Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection. J Pain Symptom Manage. 2006;3:335-44.
41. Sarkar S, Jiang Z, Evon DM. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study. J Hepatol. 2012;57:946-52.
42. Teuber G, Schafer A, Rimpel J. Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis. J Hepatol. 2008;49:923-9.
43. Swain MG. Fatigue in liver disease: Pathophysiology and clinical management. Cana J Gastroenterol. 2006;20(3):181.
44. Newton JL, Jones DE, Henderson E. Fatigue in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. Gut. 2008;57:807-13.
45. Blackburn P, Freeston M, Baker CR. The role of psychological factors in the fatigue of primary biliary cirrhosis. Liver Int. 2007;27:654-1.
46. Donaldson P, Veeramani S, Baragiotta A. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 single nucleotide polymorphisms and haplotypes in Saigal S et al. Int J Res Med Sci. 2019 Jun;7(6):2482-2493 International Journal of Research in Medical Sciences | June 2019 | Vol 7 | Issue 6 Page 2492 primary biliary cirrhosis. Clinic Gastroenterol Hepatol. 2007;5:755-60.
47. Jones DE, Bhala N, Burt J, Goldblatt J, Prince M, Newton JL. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. Gut. 2006;55(4):536-41.
48. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: The UK-PBC national study. Hepatol. 2013;58(1):273-83.
49. Dan AA, Kallman JB, Wheeler A, Younoszai Z, Collantes R, Bondini S, et al. Health-related quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharm Therap. 2007;26(6):815-20.
50. David K, Kowdley KV, Unalp A, Kanwal F, Brunt EM, Schwimmer JB. NASH CRN research group. Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. Hepatol. 2009;49(6):1904-2.
51. Kistler KD, Molleston J, Unalp A, Abrams SH, Behling C, Schwimmer JB et al. Symptoms and QOL in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharm Ther. 2010;31:396-406.
52. Kistler KD, Molleston J, Unalp A, Abrams SH, Behling C, Schwimmer JB. Nonalcoholic steatohepatitis clinical research network (NASH CRN). Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. Alim Pharm Therap. 2010;31(3):396- 406.
53. Jones DE, Bhala N, Burt J, Goldblatt J, Prince M, Newton JL. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. Gut. 2006;55(4):536-41.
54. Weissenborn K, Ennen JC, Bokemeyer M, Ahl B, Wurster U, Tillmann H, et al. Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. Gut. 2006;55(11):1624-30.
55. Donaldson P, Veeramani S, Baragiotta A. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 single nucleotide polymorphisms and haplotypes in primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol. Hepatol. 2007;5:755-60.
56. Raszeja-Wyszomirska J, Wunsch E, KempinskaPodhorodecka A. TRAF1-C5 affects quality of life in patients with primary biliary cirrhosis. Clin Dev Immunol. 2013;2013.
57. Kremer AE, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011;35(2):89-7.
58. Neuberger J, Jones EA. Liver transplantation for intractable pruritus is contraindicated before an adequate trial of opiate antagonist therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13(11):1393-4.
59. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):18-35.
60. United states patent application publication. Available at: https://www.google.ch/patents/US20120040923?hl= de. Accessed on Feb 2018.
61. Defective SAMe enters US Market. Life extension. Available at: http://www.lef.org/magazine/mag2004/ss2004_sam e_01.htm. Accessed on Feb 2018.
62. Anstee QM, Goldin RD. Mouse models in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. Int J Exp Pathol. 2006;87:1-16.
63. Wortham M, He L, Gyamfi M, Copple BL, Wan YJ. The transition from fatty liver to NASH associates with SAMe depletion in db/db mice fed a methionine choline-deficient diet. Dig Dis Sci. 2008;53(10):2761-74.
64. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. J Hepatol. 2012;57(5):1097.
65. Martínez-Chantar ML, García-Trevijano ER, Latasa MU, Pérez-Mato I, Sánchez del Pino MM, Corrales FJ, et al. Importance of a deficiency in S-adenosylL-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. Am J Clinic Nutrit. 2002;76(5):1177S-82S.
66. Lieber CS. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. Am J Clin Nutr. 2002;76:1183S-7S.
67. Lieber CS. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver disorders. J Hepatol. 1999;30:1155-9.
68. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, et al. Effects of oral Sadenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. Scand J Gastroenterol. 1989;24(4):407-15.
69. Choudhuri G, Singh T. Heptral® (Ademetionine) in patients with chronic alcoholic liver disease: results of a multicenter observational study in Indian patients. Int J Res Health Sci. 2014;2(3):831-41.
70. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, Fiaccadori F, Bortolini M, Di Padova C. Oral Sadenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: a double-blind, placebocontrolled study. Gastroenterol. 1990;99(1):211-5.
71. Frezza M, Terpin M. The use of S-adenosyl-Lmethionine in the treatment of cholestatic disorders. A meta-analysis of clinical trials. Drug Inv.

1992;4(4):101-8.
72. Manzillo G, Piccinino F, Surrenti C, Frezza M, Giudici GA, Le Grazie C. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral sadenosyl-L-methionine (SAMe) in cholestatic patients with liver disease. Drug Invest. 1992:90- 100.
73. Perr D. Ademethionine in the treatment of chronic Hepatic Disease. Gastroenterol Int. 1999;12(2):62-8. Saigal S et al. Int J Res Med Sci. 2019 Jun;7(6):2482-2493 International Journal of Research in Medical Sciences | June 2019 | Vol 7 | Issue 6 Page 2493
74. Podymova SD, Mlu N. Clinical trial of heptral in patients with chronic diffuse liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. Clinic Med. 1998;76(10):45-8.
75. 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.
76. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post marketing observational study. Contemp Gastroenterol. 2013;5(73):60-8.
77. Mato JM, Cámara J, de Paz JF, Caballería L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebocontrolled, double-blind, multicenter clinical trial. J Hepatol. 1999;30(6):1081-9.
78. Altomare E, Vendemiale G, Marchesini G, Legrazie C, Dipadova C. Increased bioavailability of sulfurated compounds after S-adenosylmethionine (SAMe) administration to alcoholics. Biomed Soc Aspects Alcohol Alcohol. 1988;805:353-6.
79. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, et al. Effects of oral Sadenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. Scand J Gastroenterol. 1989;24(4):407-15.
80. Corrales F, Paiares M, Pliego M, Ortiz P, Moreno J, Puerta J, et al. Effect of S-adenosylmethionine treatment on methionine intolerance in alcoholic cirrhosis. J Hepatol. 1991;13:S111.
81. Loguercio C, Nardi G, Argenzio F, Aurilio C, Petrone E, Grella A, et al. Effect of S-adenosyl-Lmethionine administration on red blood cell cysteine and glutathione levels in alcoholic patients with and without liver disease. Alcohol Alcoholism. 1994;29(5):597-604.
82. Diaz Belmont A, Dominguez Henkel R, Uribe Ancira F. Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases. Ann Med Intern. 1996;13(1):9-15.
83. Chawla RK, Gaetke L, McClain CJ. Sadenosylmethionine (Adomet) and plasma methionine clearance in alcoholic subjects. Hepatol. 1999;30(4):397A.
84. Lei MA. Observation of efficacy of treating nonalcoholic steatohepatitis by S-adenosyl-methionine. Chinese Hepatol. 2011;16(5).
85. Baranovsky AYu, Raykhelson KL, Marchenko NV. S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Clin Perspect Gastroenterol Hepatol. 2010;1:3-10.
86. Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. Chinese Hepatol. 2011;16(4):350-1
87. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral® (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. J Indian Med Assoc. 2013;111:856-9.
88. Bao-en W. Ademetionine 1, 4-butanedisulphonate vs traditional chinese medicine for the treatment of acute viral hepatitis with hepatocellular jaundice. Clinic Drug Inv. 2001;21(10):685-94.
89. Feld JJ, Modi AA, El-Diwany R, Rotman Y, Thomas E, Ahlenstiel G, et al. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. Gastroenterol. 2011;140(3):830-9.
90. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, Berti P, Vespasiani U, Picardi A, Tonini G. The role of Sadenosyl methionine in preventing FOLFOXinduced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. Expert opinion on drug safety. 2011 May 1;10(3):345-9.
91. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, Berti P, Vespasiani U, Picardi A, et al. The role of Sadenosyl methionine in preventing FOLFOXinduced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. Expert Opinion Drug Safety. 2011;10(3):345-9.
92. Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, Picardi A, Gentilucci UV, Esposito V, et al. Sadenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. Anticanc Res. 2003;23(6D):5173-9.
93. Perlamutrov Y, Bakulev A, Korsunskaya I, Orlov E, Bolotnikova N. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. IJPSP. 2014;5(12):1007.

1. Podymova SD, Mlu N. Clinical trial of heptral in patients with chronic diffuse liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. Clinic Med. 1998;76(10):45-8.
2. 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.
3. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post marketing observational study. Contemp Gastroenterol. 2013;5(73):60-8.
4. Mato JM, Cámara J, de Paz JF, Caballería 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;30(6):1081-9.
5. Altomare E, Vendemiale G, Marchesini G, Legrazie C, Dipadova C. Increased bioavailability of sulfurated compounds after S-adenosylmethionine (SAMe) administration to alcoholics. Biomed Soc Aspects Alcohol Alcohol. 1988;805:353-6.
6. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, et al. Effects of oral S- adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. Scand J Gastroenterol. 1989;24(4):407-15.
7. Corrales F, Paiares M, Pliego M, Ortiz P, Moreno J, Puerta J, et al. Effect of S-adenosylmethionine treatment on methionine intolerance in alcoholic cirrhosis. J Hepatol. 1991;13:S111.
8. 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 Alcoholism. 1994;29(5):597-604.
9. Diaz Belmont A, Dominguez Henkel R, Uribe Ancira F. Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases. Ann Med Intern. 1996;13(1):9-15.
10. Chawla RK, Gaetke L, McClain CJ. S-adenosylmethionine (Adomet) and plasma methionine clearance in alcoholic subjects. Hepatol. 1999;30(4):397A.
11. Lei MA. Observation of efficacy of treating non-alcoholic steatohepatitis by S-adenosyl-methionine. Chinese Hepatol. 2011;16(5).
12. Baranovsky AYu, Raykhelson KL, Marchenko NV. S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Clin Perspect Gastroenterol Hepatol. 2010;1:3-10.
13. Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. Chinese Hepatol. 2011;16(4):350-1
14. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral® (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. J Indian Med Assoc. 2013;111:856-9.
15. Bao-en W. Ademetionine 1, 4-butanedisulphonate vs traditional chinese medicine for the treatment of acute viral hepatitis with hepatocellular jaundice. Clinic Drug Inv. 2001;21(10):685-94.
16. Feld JJ, Modi AA, El-Diwany R, Rotman Y, Thomas E, Ahlenstiel G, et al. S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. Gastroenterol. 2011;140(3):830-9.
17. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, Berti P, Vespasiani U, Picardi A, Tonini G. 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. Expert opinion on drug safety. 2011 May 1;10(3):345-9.
18. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, Berti P, Vespasiani U, Picardi A, et al. 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. Expert Opinion Drug Safety. 2011;10(3):345-9.
19. Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, Picardi A, Gentilucci UV, Esposito V, et al. S- adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. Anticanc Res. 2003;23(6D):5173-9.
20. Perlamutrov Y, Bakulev A, Korsunskaya I, Orlov E, Bolotnikova N. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. IJPSP. 2014;5(12):1007.

Cite this article as: Saigal S, Kapoor D, Roy DS. Ademetionine in patients with liver disease: a review. Int J Res Med Sci 2019;7:2482-93.