Ефективність раннього лікування S-аденозилметіоніном у хворих на внутрішньопечінковий холестаз: систематичний огляд

Нуреддін М 1 , Сандер-Стракмаєр С 2 , Мато Дж.М. 3

Всесвітній журнал гепатології, 1 лютого 2020 p, 12 (2): 46-63DOI: 10.4254 / wjh.v12.i2.46 PMID: 32184941 PMCID: PMC7061266

Довідка: S-аденозилметіонін (AdoMet) – це метаболічна плейотропна молекула, яка використовується для лікування внутрішньопечінкового холестазу (ІХС) та хронічних захворювань печінки. Хоча ефективність AdoMet була продемонстрована раніше, систематичних досліджень його протягом перших тижнів лікування не проводилося. МЕТА: Систематично аналізувати ефективність раннього лікування препаратом АдоМет у дорослих пацієнтів з ІХС. МЕТОДИ. Були розглянуті дослідження, в яких повідомлялося про ефективність внутрішньовенних, внутрішньом'язових або пероральних форм препарату АдоМет протягом 8 тижнів після початку лікування; три рандомізовані та шість нерандомізованих досліджень відповідали критеріям включення (реєстраційний номер PROSPERO CRD42018090936). З трьох рандомізованих досліджень два були подвійними сліпими та плацебо-контрольованими, а одне контролювалося нечітким сліпим компаратором з відносно високим ризиком упередженості. Середні сироваткові рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ) та гамма-глутамілтрансферази (γGT) у сироватці крові після лікування препаратом АдоМет порівняно з плацебо, препаратом порівняння або вихідним рівнем були узагальнені для визначення відмінностей у печінкових ферментах. Також були узагальнені зміни клінічних симптомів холестазу, про які повідомляли пацієнти. РЕЗУЛЬТАТИ: В обох плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях повідомлялося про значне зниження рівня АЛТ у сироватці крові при застосуванні препарату АдоМет порівняно з плацебо протягом 2 тижнів. Один також повідомив про значне зниження рівня ЛФ, а інший повідомив про значне зниження АСТ і γGT протягом 2 тижнів. У рандомізованому дослідженні, контрольованому порівнянням, яке мало низку помітних обмежень, повідомлялося про значне зниження рівнів АЛТ та АСТ у сироватці крові при застосуванні препарату АдоМет порівняно з калієво-магнієвим аспартатом протягом 4 тижнів, але не протягом 2 тижнів. У

всіх нерандомізованих дослідженнях (4/4), в яких досліджувалися АЛТ, АСТ, ЛФ та/або γГТ, повідомлялося про значне зниження принаймні двох із цих параметрів протягом 2 тижнів. З п'яти досліджень, які оцінювали втому, зниження спостерігалося протягом 2 тижнів в одному рандомізованому та двох нерандомізованих дослідженнях. У двох інших нерандомізованих дослідженнях повідомлялося про зниження втоми через 6 і 8 тижнів. З чотирьох досліджень, в яких повідомлялося про симптоми депресії, два нерандомізованих дослідження показали поліпшення протягом 2 тижнів, а два інших - через 17 днів і 8 тижнів. ВИСНОВОК: Дані як рандомізованих, так і нерандомізованих досліджень показують, що AdoMet покращує деякі біохімічні показники печінки та симптоми холестазу протягом 2 тижнів, а подальші покращення спостерігаються в деяких дослідженнях через 4 та 8 тижнів лікування.

ТЛО

S-аденозилметіонін (AdoMet) — це метаболічна плейотропна молекула, яка використовується для лікування внутрішньопечінкового холестазу (ІНС) та хронічних захворювань печінки. Хоча ефективність AdoMet була продемонстрована раніше, систематичних досліджень його протягом перших тижнів лікування не проводилося.

Мета

Систематично аналізувати ефективність раннього лікування препаратомАдо Мет у дорослих пацієнтів з ІХС.

МЕТОДИ

Були розглянуті дослідження, в яких повідомлялося про ефективність внутрішньовенних, внутрішньом'язових або пероральних форм препарату АдоМет протягом 8 тижнів після початку лікування; три рандомізовані та шість нерандомізованих досліджень відповідали критеріям включення (реєстраційний номер PROSPERO CRD42018090936). З трьох рандомізованих досліджень два були подвійними сліпими та плацебо-контрольованими, а одне контролювалося нечітким сліпим компаратором з відносно високим ризиком упередженості. Середні сироваткові рівні аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ) та гамма-глутамілтрансферази (γGT) у сироватці крові після лікування препаратом АдоМет порівняно з плацебо, препаратом порівняння або вихідним рівнем були узагальнені для визначення відмінностей у печінкових ферментах. Також були узагальнені зміни клінічних симптомів холестазу, про які повідомляли пацієнти.

РЕЗУЛЬТАТІВ

В обох плацебо-контрольованих рандомізованих дослідженнях повідомлялося про значне зниження рівня АЛТ у сироватці крові при застосуванні препарату АдоМет порівняно з плацебо протягом 2 тижнів. Один також повідомив про значне зниження рівня ЛФ, а інший

повідомив про значне зниження АСТ і γGT протягом 2 тижнів. Рандомізоване дослідження, контрольоване порівнянням, яке мало низку помітних обмежень, повідомило про значне зниження рівнів АЛТ та АСТ у сироватці крові при застосуванні препарату АдоМет порівняно з калієво-магнієвим саспартатом протягом 4 тижнів, але не протягом 2 тижнів. У всіх нерандомізованих дослідженнях (4/4), в яких досліджувалися АЛТ, АСТ, ЛФ та/або γГТ, повідомлялося про значне зниження принаймні двох із цих параметрів протягом 2 тижнів. З п'яти досліджень, які оцінювали втому, зниження спостерігалося протягом 2 тижнів в одному рандомізованому та двох нерандомізованих дослідженнях. У двох інших нерандомізованих дослідженнях повідомлялося про зниження втоми через 6 і 8 тижнів. З чотирьох досліджень, в яких повідомлялося про симптоми депресії, два нерандомізованих дослідження показали поліпшення протягом 2 тижнів, а два інших - через 17 днів і 8 тижнів.

ВИСНОВОК

Дані як рандомізованих, так і нерандомізованих досліджень показують, що AdoMet покращує деякі біохімічні показники печінки та симптоми холестазу протягом 2 тижнів, а подальші покращення спостерігаються в деяких дослідженнях після 4 та 8 тижнів лікування.

Ключові слова: S-аденозилметіонін, Внутрішньопечінковий холестаз, Хронічні захворювання печінки, Печінкові ферменти, Симптоми холестазу.

Ключова порада: Хронічні захворювання печінки пов'язані зі значною смертністю та захворюваністю і є основним тягарем для здоров'я. Тому лікування, яке швидко скасовує або пригнічує погіршення функції печінки у пацієнтів з внутрішньопечінковим холестазом, може бути корисним. У цьому дослідженні ми надаємо нове уявлення про ефективність S-аденозилметіоніну в лікуванні цих пацієнтів, демонструючи, що S-аденозилметіонін покращив деякі біохімічні показники печінки та симптоми холестазу протягом 2 тижнів, з подальшим покращенням, яке спостерігалося в деяких дослідженнях через 4 та 8 тижнів. Лікування.

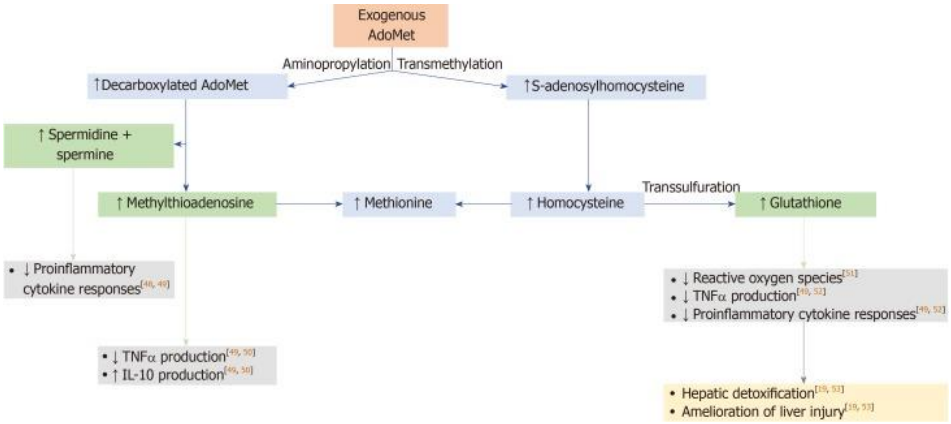
ВВЕДЕННЯ

Внутрішньопечінковий холестаз (ВГК) – це порушення жовчоутворення або відтоку жовчі в результаті гепатоцелюлярних функціональних дефектів або обструктивного ураження внутрішньопечінкових жовчних проток [1]. ІНС є характерною ознакою ряду хронічних захворювань печінки, включаючи алкогольну хворобу печінки (ALD), пізніші стадії неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), медикаментозне ураження печінки (LI) та інші [2, 3]. Хронічні захворювання печінки пов'язані зі значною смертністю та захворюваністю і є основним тягарем для здоров'я [1, 4, 5].

Клінічні ознаки та симптоми ІХС включають свербіж, жовтяницю та втому, які згодом можуть бути пов'язані з депресією, вегетативною дисфункцією та порушеннями сну [1]. Печінкові ферменти, такі як аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ) та гамма-глутамілтрансфераза (γGT), можуть бути

підвищеними у пацієнтів з ІГК, і зміни їх рівнів є важливими для діагностики та оцінки. відповідь на лікування [1, 6]. Наприклад, ЛФ є раннім маркером, який часто підвищується у безсимптомних пацієнтів, і рівні, що в 1,5 рази перевищують верхню межу норми, були запропоновані як поріг для подальшого діагностичного аналізу [1]. Дійсно, підвищення рівня лужної фосфатази вважається біомаркером відповіді при холестатичному захворюванні печінки [7 - 9]. Крім того, нещодавно було запропоновано покращення АЛТ для прогнозування відповіді на лікування у пацієнтів з НАЖХП [10]. Крім того, стійке підвищення рівня печінкових трансаміназ більш ніж у 10 разів вказує на вищий ризик смерті у пацієнтів із захворюваннями печінки [6].

S-аденозилметіонін (AdoMet, також скорочено HEPTRAL і SAM) — це молекула, яка бере участь у кількох клітинних реакціях (трансметилювання, транссульфурація та амінопропілювання; Рисунок 1),1), як попередник синтезу глутатіону; він є основним донором метилу в реакціях метилтрансферази, модифікуючи ДНК, РНК, гістони та інші білки [11 – 14]. Відомо, що синтез AdoMet знижується при хронічних захворюваннях печінки, а виснаження AdoMet сприяє посиленню проліферації та росту клітин, що може бути шкідливим при хронічних захворюваннях [11, 13–15].



Малюнок 1. Механізм дії S-аденозилметіоніну [11, 13, 47]. Залежні від S-аденозилметіоніну (AdoMet) реакції метилювання дають S-аденозилгомоцистеїн як побічний продукт, а S-аденозилгомоцистеїн розщеплюється на аденозин і гомоцистеїн S-аденозилгомоцистеїн гідролазою. Реметилювання гомоцистеїну з утворенням метіоніну відбувається під дією метіонінсинтази та бетаїн-гомоцистеїнметилтрансферази. На шляху транссульфуризації гомоцистеїн перетворюється на цистеїн, який є попередником глутатіону, що обмежує швидкість, за допомогою ферментативного процесу, що каталізується цистатіонін-β-синтазою та цистатіонезою. Для синтезу поліамінів АдоМет декарбоксилюється в реакції, що каталізується декарбоксилазою АдоМет. Переважаючими поліамінами в клітинах ссавців є спермідин і спермін, які утворюються шляхом послідовного додавання амінопропілових груп з декарбоксилази АдоМет; Метилтіоаденозин є побічним продуктом цих реакцій. Ці метаболіти AdoMet мають біологічні ефекти [48–52], які можуть покращити детоксикацію печінки та полегшити пошкодження печінки [19, 53]. AdoMet: S-аденозилметіонін; ІЛ: інтерлейкін; ФНП: фактор некрозу пухлини.

Доклінічні дослідження підтверджують потенційну роль AdoMet у лікуванні хронічних захворювань печінки [16 - 21]. На мишачих моделях НАЖХП прогресування до більш тяжкого неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) пов'язане з виснаженням AdoMet [18], тоді як добавки AdoMet зменшує вираженість НАСГ та покращує функцію печінки [17, 20]. На щурячій моделі холестазу шляхом

перев'язки жовчних проток тварини, які отримували препарат АдоМет перед лігуванням, показали менший окислювальний стрес і знижене співвідношення окисленого глутатіону до загального глутатіону, а також покращені біохімічні показники печінки [16]. Молекулярні механізми, за допомогою яких AdoMet послаблює регуляцію синтетичних ферментів глутатіону та підвищує рівень глутатіону під час Нещодавно було окреслено перев'язку жовчних проток, і воно, мабуть, включає індукцію фактора 2, пов'язаного з ядерним фактором та еритроїдом 2, а також пригнічення білків Maf [19, 21].

Фармакокінетичні дослідження за участю здорових добровольців показали, що AdoMet має короткий кінцевий період напіввиведення [81 хв після внутрішньовенного (в/в) введення 100 мг; 101 хв після внутрішньовенного введення дози 500 мг] і швидко виводиться (3,7 мл /хв/кг та 3,1 мл/хв/кг для доз 100 мг та 500 мг відповідно) [22]. Час досягнення максимальної концентрації (T max) становить 3-5 годин після перорального прийому разової дози 400-1000 мг, при цьому концентрації знижуються до вихідного рівня протягом 24 годин [13]. Це узгоджується з попередніми вимірюваннями метиллабільного балансу у здорових добровольців, які показали, що синтез і катаболізм AdoMet були дуже швидкими [23]. Завдяки значному ефекту першого проходження [24], AdoMet легко біодоступний у печінці, тобто органі-мішені. Швидкий метаболізм у печінці, пов'язаний з пероральним прийомом, означає, що біодоступність AdoMet підвищується при парентеральному введенні [13].

Систематичний огляд та метааналіз клінічних досліджень, що оцінюють ефективність та безпеку AdoMet для лікування хронічних захворювань печінки, продемонстрували, що лікування препаратом AdoMet було пов'язане зі значним покращенням деяких біохімічних показників печінки (загального білірубіну та АСТ); однак ефективність AdoMet У перші тижні лікування він спеціально не оцінювався [25]. Хоча стійка ефективність лікування має вирішальне значення для пацієнтів з ІГК, ранній початок ефективності також може бути ключовим фактором у сприянні швидкому покращенню функції печінки і, як наслідок, зменшенні виснажливих симптомів холестазу. Основна мета цього систематичного огляду полягала в оцінці ефективності AdoMet у покращенні біохімії печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ та γGT) протягом 8 тижнів після початку лікування у дорослих пацієнтів з ІГК. Другорядною метою був аналіз ефективності препарату АдоМет у покращенні клінічних симптомів холестазу у цих пацієнтів протягом цього періоду часу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Реєстрація протоколу

Протокол цього систематичного огляду зареєстрований у Міжнародному проспективному реєстрі систематичних оглядів (PROSPERO; реєстраційний номер CRD42018090936) і може бути переглянутий за адресою https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/. Це дослідження відповідало рекомендаціям Заяви про пріоритетні елементи звітності для систематичних оглядів та мета-аналізів (PRISMA) [26].

Критерії відбору

Опубліковані клінічні дослідження, в яких повідомлялося про ефективність препарату АдоМет протягом 8 тижнів після початку лікування, розглядалися для включення в цей систематичний огляд.

Критеріями включення були: (1) повнотекстові статті, опубліковані в період з 1 січня 1990 року по 10 червня 2019 року, що повідомляють про проспективні, рандомізовані, відкриті та обсерваційні дослідження; (2) Дослідження за участю дорослих чоловіків і жінок з ІНС; (3) дослідження, що повідомляють про ефективність внутрішньовенних, внутрішньом'язових (в/м) або пероральних форм препарату АдоМет з точки зору змін біохімічних показників печінки (АЛТ, АСТ, ЛФ та γГТ); та (4) дослідження, що повідомляють про ефективність препарату АдоМет протягом перших 8 тижнів

лікування порівняно з контрольною групою (препаратом порівняння або плацебо) або вихідним рівнем.

Дослідження ІГК під час вагітності не відповідали критеріям включення через відмінності в основній патології у пацієнток з ІГК вагітності порівняно з пацієнтками з ІГК, не пов'язаними з вагітністю [27]. Оглядові статті, ретроспективні дослідження та дослідження на тваринах також були виключені. Повнотекстові статті, опубліковані мовою, відмінною від англійської, були перекладені англійською мовою.

Джерела інформації

Бази даних PubMed та Embase шукали відповідні статті, які відповідали критеріям включення, викладеним вище. Додаткові статті, які були недоступні через PubMed або Embase, були визначені шляхом пошуку в списках літератури та зв'язку з авторами цього дослідження.

Для пошуку в PubMed статей, опублікованих у період з 1 січня 1990 року по 10 червня 2019 року, використовувалися такі терміни: AdoMet OR samyr OR трансметил OR гептрал OR адеметіонін АБО саденозил-L-метіонін АБО S-аденозил-L-метіонін 1,4-бутандисульфонат АБО толуолсульфонат, АБО тозилат, АБО тозилатдисульфат, АБО дисульфат моноолеат, І (внутрішньопечінковий холестаз, АБО алкогольна хвороба печінки, АБО неалкогольна хвороба печінки, АБО неалкогольний стеатогепатит, АБО медикаментозне ураження печінки, АБО хронічне захворювання печінки) НЕ є вагітністю. Ці терміни були адаптовані для пошуку в Embase.

Вибір дослідження

Початкові результати пошуку літератури порівнювалися із заздалегідь встановленими критеріями включення для вилучення статей за їх назвами та анотаціями. Виключені статті включали ті, які повідомляли про дослідження за участю дітей, дослідження, які не повідомляли про заздалегідь визначені показники результатів, що представляють інтерес, а також тези конференцій. На цьому початковому етапі скринінгу були включені всі дослідження, в яких повідомлялося про результати хронічного захворювання печінки, щоб гарантувати, що будь-які дослідження за участю пацієнтів з ІГК не були помилково виключені. Потім були детально вивчені повні тексти решти статей, щоб визначити їх придатність для включення в рецензію; дослідження, в яких повідомлялося про результати хронічних захворювань печінки, які не включали пацієнтів з ІГК, були видалені на цьому етапі.

Вилучення даних

Дані були витягнуті з включених статей, а результати обговорювалися серед авторів. Запити щодо даних, представлених у статтях, вирішувалися шляхом консультацій зі статистиками та листування з дослідниками дослідження.

Інформація, отримана з вибраних статей, включала посилання на джерело, країну, в якій проводилося дослідження, дизайн дослідження, популяцію пацієнтів, деталі дослідження, кількість пацієнтів у кожній групі лікування, протокол лікування AdoMet, тривалість лікування в межах дослідження та дані, що стосуються заздалегідь визначених критеріїв результату (біохімічні показники та симптоми холестазу).

Сумарні заходи

Середні рівні АЛТ, АСТ, ЛФ та γГТ у сироватці крові після лікування препаратом АдоМет порівняно з плацебо, препаратом порівняння або вихідним рівнем були узагальнені для оцінки ефективності препарату АдоМет протягом перших 8 тижнів лікування. Крім того, для визначення відмінностей у клінічних симптомах холестазу після лікування препаратом АдоМет Були узагальнені середні значення симптомів втоми та депресії, про які повідомляли пацієнти, порівняно з плацебо,

препаратом порівняння або вихідним рівнем. Результати цього дослідження були описані за допомогою суб'єктивних оцінок.

Ризик упередженості

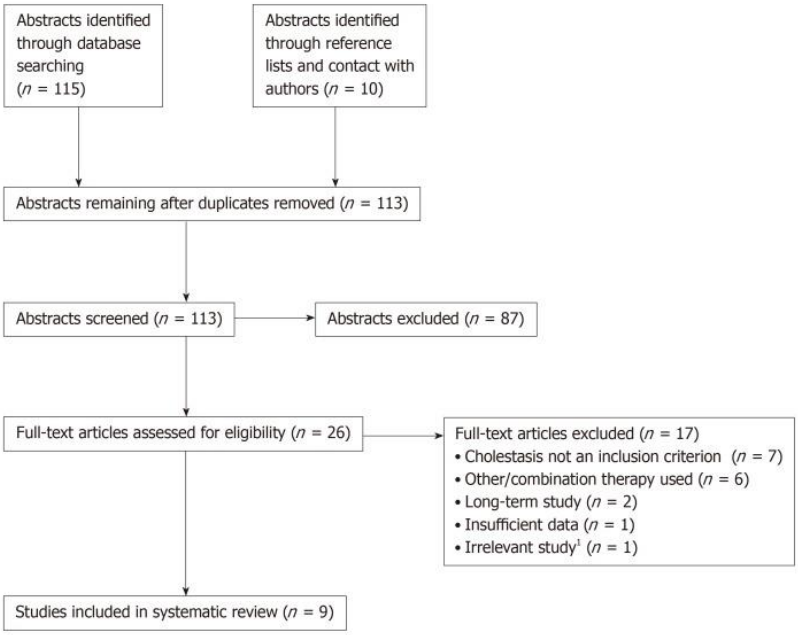
Ризик упередженості дослідження був обмежений забезпеченням всебічного пошуку всіх релевантних опублікованих досліджень, а дослідження, виявлені в результаті цих пошуків, були незалежно оцінені членами групи рецензентів.

Як рандомізовані, так і нерандомізовані дослідження мали право на включення до цього огляду. Оскільки сфери, в яких може виникнути упередженість, відрізняються в рандомізованих і нерандомізованих дослідженнях, для двох типів досліджень було проведено окремий аналіз ризику упередженості. Ризик упередженості в окремих рандомізованих дослідженнях визначався шляхом оцінки наступних областей відповідно до за допомогою Кокранівського інструменту оцінки ризику упередженості в рандомізованих дослідженнях [28]: (1) адекватність генерації послідовностей; (2) адекватність приховування розподілу; 3) адекватність засліплення; (4) Обробка неповних даних про результати; (5) Вибіркове звітування про результати; та (6) будь-яке інше джерело упередженості. Ризик упередженості в окремих нерандомізованих дослідженнях визначався шляхом оцінки наступних областей відповідно до Інструменту оцінки ризику упередженості для нерандомізованих досліджень (RoBANS) [29]: (1) адекватність вибору учасників; 2) адекватність обліку змішаних змінних; (3) адекватність вимірювання експозиції; (4) адекватність оцінки результатів засліплення; (5) Обробка неповних даних про результати; (6) вибіркове звітування про результати.

РЕЗУЛЬТАТІВ

Вибір дослідження

Процес відбору дослідження узагальнено на рисунку 2. 2.Всього в результаті пошуку в базі даних було отримано 115 тез доповідей (28 з PubMed, 87 з Embase). Десять додаткових посилань було знайдено завдяки пошуку в бібліографії та контактам з авторами цього дослідження. Після видалення 12 дублюючих записів залишилося 113 тез, які були перевірені на відповідність критеріям відбору; 3 них 87 були виключені. Повнотекстові статті оцінювалися в решті 26 дослідженнях, А ще 17 було видалено. Загалом було визначено 9 досліджень, які відповідають критеріям систематичного огляду.



Малюнок 2. Блок-схема процесу відбору дослідження. 1 Це дослідження оцінювало використання AdoMet для лікування псоріазу та не включало дані про хронічні захворювання печінки.

Характеристика дослідження

Характеристика включених досліджень представлена в таблиці 1.

Дослідження	Країна	Дизайн дослідження	Хвороби	Втручання та дози		Тривалість лікування	Доступні опції
Рандомізовані дослідження							
Frezza et al. [33], 1990	Італія	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження	Хронічне захворювання печінки з ІНС (N=220)	Адомет 1600 мг перорально на добу (n=110)	Плацебо (n=110)	2 тижні	ALT, AST, ALP, γGT, втома
Manzillo et al. [38], 1992	Італія	Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження	ІНС (N = 343)	Адомет 800 мг внутрішньовенно на добу (n=180)	Плацебо (n=163)	2 тижні	ALT, AST, ALF, γGT
Qin et al. [37], 2000 1	Китай	Рандомізоване дослідження з паралельними групами, контрольоване порівнянням	Внутрішньопечінковий холестатичний вірусний гепатит (N=30)	АдоМет 1000 мг внутрішньовенно на добу (n=15)	Калієво-магнію аспартат 20 мл на добу (n = 15)	4 тижні	АЛЬТ, АСТ, АЛЬФ
Нерандомізовані дослідження							
Подимова та ін [34], 1998 1	Росія	Обсерваційне, базове контрольоване дослідження	Хронічне захворювання печінки з ІНС (N=32)	АдоМет 800 мг внутрішньовенно щодня протягом 16 днів (перша фаза), потім 1600 мг перорально	32 дні	АЛТ, АСТ, ЛФ, γГТ, астенічний синдром 2	

				щодня протягом 16 днів (друга фаза)			
Фіореллі [32], 1999	Італія	Багатоцентрове, відкрите, базове контрольоване дослідження	ІНС, що ускладнює хронічне захворювання печінки (N = 640)	АдоМет 500 мг внутрішньом'язово (n=338) або 800 мг внутрішньовенно (n=302) на добу	15 днів	ALT, AST, ALF, γGT	
Virukalpattigo-palratnam et al. [36], 2013	Індія	Багатоцентрове обсерваційне дослідження з базовим контролем	ІГК на фоні хронічної НАЖХП (N = 250)	Адомет 800-1200 мг на добу для 239/243 (98,4%) пацієнтів 3	6 тижнів	ALT, AST, ALP, γGT, втома	

1 Опубліковані дослідження перекладено англійською мовою з мови оригіналу;

2 Зазвичай проявляється дратівливістю, слабкістю, стомлюваністю, нестійким настроєм;

3 4/243 пацієнти (1,6%) отримували дози <800 мг/добу. AdoMet: S-аденозилметіонін; АЛД: алкогольна хвороба печінки; ЛФ: лужна фосфатаза; АЛТ: аланінамінотрансфераза; АСТ: аспартатамінотрансфераза; КТ: хіміотерапія; БОБ: медикаментозне ураження печінки; γGT: гамма-глутамілтрансфераза; ІГК: внутрішньопечінковий холестаз; ІМ: внутрішньом'язово; в / в: внутрішньовенно; НАЖХП: неалкогольна жирова хвороба печінки.

Було включено три рандомізовані дослідження та шість нерандомізованих (обсерваційних) досліджень пацієнтів з ІГК. Що стосується захворювань печінки, у двох дослідженнях були включені пацієнти з ІХС та ЗПР [30, 31], у три – ІХК та хронічні захворювання печінки різної етіології [32–34], у одне – ІХК з АЛД [35], а одне – з НАЖХП [36]. Решта два дослідження включали пацієнтів з ІХС та вірусними гепатитами [37] та ІГК, спричинені гострим гепатитом або хронічним захворюванням печінки [38].

У двох з трьох рандомізованих досліджень використовувалося лікування AdoMet порівняно з плацебо [33, 38]. Решта рандомізованого дослідження оцінювала AdoMet порівняно з калію магнієм аспартатом [39 - 41]. В обсерваційних дослідженнях компаратори не використовувалися.

AdoMet вводили внутрішньовенно, внутрішньом'язово або перорально; внутрішньовенні дози переважно були в діапазоні 400-1000 мг/добу; дози в/м становили 400-800 мг/добу; а пероральні дози становили 800-1600 мг/добу. У кількох дослідженнях лікування Адометром починали з внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення, а потім переходили на пероральне введення через 2-4 тижні. Загальна тривалість лікування AdoMet коливався від 2 до 8 тижнів (8 тижнів було заздалегідь визначеною верхньою межею включення).

Усі дослідження повідомляли про біохімічні показники печінки, а шість також повідомляли про заздалегідь визначені симптоми холестазу. Загалом для цього огляду було зібрано дані 1791 пацієнта, з яких 1503 отримували AdoMet, 273 – плацебо та 15 – препарат порівняння (калієво-магнієвий аспартат).

Ризик упередженості

Рандомізоване дослідження: Резюме ризиків упередженості в кожному з трьох рандомізованих досліджень узагальнено в таблиці 2. 2. Включені домени узгоджуються з Кокранівським інструментом оцінки ризику упередженості в рандомізованих дослідженнях [28]. У жодному з досліджень не повідомлялося про приховування виділень. Закономірність засліплення була нечіткою в одному дослідженні, і в тому ж дослідженні використовувався активний компаратор у контрольній групі, що призводило до можливої упередженості [37]. Це дослідження також було дуже невеликим, лише 15 пацієнтів у кожній групі лікування, а кінцеві точки дослідження не були чітко визначені в методології, що потенційно вносило додаткову упередженість. Таким чином, у систематичному огляді двом плацебо-контрольованим дослідженням було надано більшу вагу.

Таблиця 2

Оцінка ризику упередженості для включених рандомізованих досліджень

	Ризик упередженості (домени)					
Дослідження	**Генерація неадекватного секвенування**	**Недостатнє приховування розподілу**	**Недостатнє засліплення**	**Недостатнє поводження з неповними даними про результати**	**Вибіркове звітування про результати**	**Інші упередження**
Frezza et al. [33], 1990	Низький	Я не розумію	Низький	Низький	Низький	Низький
Manzillo et al. [38], 1992	Низький	Я не розумію	Низький	Низький	Низький	Низький
Qin et al. [37], 2000	Низький	Я не розумію	Я не розумію	Низький	Низький	Високий

Ризик упередженості в кожній області був оцінений як низький, незрозумілий або високий за допомогою Кокранівського інструменту оцінки ризику упередженості для рандомізованих досліджень [28].

Нерандомізоване дослідження: Ризики упередженості в кожному з шести нерандомізованих досліджень узагальнені в таблиці 3.3. Включені домени відповідають інструменту RoBANS для оцінки ризику упередженості в нерандомізованих дослідженнях [29]. Більшість досліджень не повідомляли про змішані змінні, але в одному було виявлено відмінності у вихідних клінічних характеристиках між групами лікування [32]. П'ять досліджень включали результати, про які повідомляли пацієнти, і тому були оцінені як такі, що мають високий ризик упередженості вимірювання [30, 31, 34–36]. Два дослідження показали неповні дані про результати: Virukalpattigopalratnam et al. [36] повідомили про дані для 244 пацієнтів на вихідному рівні та 243 пацієнтів під час візиту 1, без пояснення відсутності пацієнта; та Larionova et al. [30] повідомили дані 99, 95 та 73 пацієнтів на вихідному рівні, на 14 та 42 дні відповідно, без пояснення відсутніх даних.

Таблиця 3

Оцінка ризику упередженості для включених нерандомізованих досліджень

	Ризик упередженості (домени)					
Дослідження	**Недостатній відбір учасників**	**Недостатнє врахування змішаних змінних**	**Неадекватне вимірювання експозиції**	**Недостатнє засліплення оцінок результатів**	**Недостатнє поводження з неповними даними про результати**	**Вибіркове звітування про результати**
Подимова та ін [34], 1998 1	Я не розумію	Я не розумію	Високий	Я не розумію	Я не розумію	Низький
Фіореллі [32], 1999	Високий	Високий	Низький	Я не розумію	Низький	Низький
Virukalpattigo-palratnam et al. [36], 2013	Я не розумію	Я не розумію	Високий	Я не розумію	Високий	Низький
Pearlutrov et al. [31], 2014	Я не розумію	Я не розумію	Високий	Я не розумію	Низький	Низький
Larionova et al. [30], 2015 1	Я не розумію	Я не розумію	Високий	Я не розумію	Високий	Низький
Івашкін та ін [35], 2018	Я не розумію	Я не розумію	Високий	Я не розумію	Низький	Низький

[1] Опубліковані дослідження перекладено англійською мовою з мови оригіналу. Ризик упередженості в кожній області був оцінений як низький, незрозумілий або високий за допомогою інструменту оцінки ризику упередженості для нерандомізованих досліджень [29].

Ефективність раннього лікування AdoMet: параметри печінки

Ефективність через 2 тижні: у двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях повідомлялося про значне зниження двох або більше з чотирьох досліджуваних параметрів печінки протягом 2 тижнів після початку лікування препаратом АдоМет (табл. 44) [33, 38]. Frezza et al. [33] показали значне зниження АЛТ на 2-му тижні (P <0,05) і ЛФ на 1-му тижні (P <0,05) і 2-му тижні (P <0,01), але не спостерігали значних змін АСТ або γGT в жодному з моментів часу. Manzillo et al. [38] продемонстрували значне зниження рівня АЛТ, АСТ і γGT (P<0,01 doP <0,05) на 2-му тижні, але не спостерігали значних змін ЛФ.

Таблиця 4

Узагальнення даних про результати, пов'язані з попередньо визначеною біохімією печінки (рандомізовані дослідження)

		Базових		**Після лікування**					
Хвороби	**Втручання**	**AdoMet**	**Плацебо/Компаратор**	**AdoMet**	**Плацебо/Компаратор**	**Статистичний метод**	***Значення P***		
ALT									
АЛТ (мккат/л)	Frezza et al. [33], 1990	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=220)	AdoMet (n=110) *порівняно з* плацебо (*n*=110)	3.3 ± 0.4 (середнє значен	2,8 ± 0,3	2,3 ± 0,2 (1-й тиждень), 1,5 ± 0,1 (2-й	2,4 ± 0,2 (1-й тижд ень),	Спліт-аналіз	Не повідомлялося на 1-му тижні, *P*

		Базових		Після лікування					
Хвороби	**Втручання**	**AdoMet**	**Плацебо/Компаратор**	**AdoMet**	**Плацебо/Компаратор**	**Статистичний метод**	***Значення P***		
				ня ± стандартна помилка)		тиждень)	2,2 ± 0,2 (2-й тиждень)		<0,05 *порівняно з* плацебо на 2-му тижні
АЛТ (мккат/л)	Manzillo et al. [38], 1992	ІНС (*N* = 343)	AdoMet (n=180) *порівняно з* плацебо (*n*=163)	1,2 (1,1, 1,4) (середній, 95% ДІ)	1,2 (1,1, 1,4)	0,8 (0,7, 0,9)	1,0 (0,9, 1,2)	Спліт-аналіз (MANOVA)	*P* <0,01 взаємодія між часом лікування *порівняно з* плацебо на 2-му тижні
ALT (U/L)	Qin et al. [37], 2000 1	Внутрішньопечінковий холестатичний вірусний гепатит (*N*=30)	AdoMet (n=15) *порівняно з* калієво-магнієвим аспартатом (*n*=15)	198,5 ± 75,2 (середнє ± стандартне відхилення)	190,6 ± 71,2	127,0 ± 47,5 (2-й тиждень), 48,2 ± 43,5 (4-й тиждень)	130,2 ± 47,2 (2 тижні), 67,7 ± 27,2 (4 тижні)	x^2 бенчмарк для порівняння ставок; *t*-тест для порівняння середніх значень	NS на 2-му тижні *P* <0,05 порівняно *з* Comparator на 4-му тижні
ACT									
АСТ (мккат/л)	Frezza et al. [33], 1990	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=220)	AdoMet (n=110) *порівняно з* плацебо (*n*=110)	2,4 ± 0,2 (середнє значення ± стандартна помилка)	2,1 ± 0,2	1,8 ± 0,1 (1-й тиждень), 1,3 ± 0,1 (2-й тиждень)	1,8 ± 0,2 (1-й тиждень), 1,7 ± 0,2 (2-й тиждень)	Спліт-аналіз	НС *проти* плацебо на 1-му та 2-му тижнях

		Базових		Після лікування					
Хвороби	**Втручання**	**AdoMet**	**Плацебо/Компаратор**	**AdoMet**	**Плацебо/Компаратор**	**Статистичний метод**	***Значення P***		
АСТ (мккат/л)	Manzillo et al. [38], 1992	ІНС (*N* = 343)	AdoMet (n=180) *порівняно з* плацебо (*n*=163)	1,4 (1,2, 1,6) (середній, 95% ДІ)	1,3 (1,2, 1,5)	0,9 (0,9, 1,1)	1,0 (0,9, 1,2)	Спліт-аналіз (MANOVA)	*P* <0,05 Взаємодія *між* курсами лікування *та* плацебо на 2-му тижні
АСТ (У/Л)	Qin et al. [37], 2000 1	Внутрішньопечінковий холестатичний вірусний гепатит (*N*=30)	AdoMet (n=15) *порівняно з* калієво-магнієвим аспартатом (*n*=15)	127,0 ± 60,7 (середнє ± стандартне відхилення)	118,2 ± 58,7	84,6 ± 33,8 (2-й тиждень), 45,6 ± 28,2 (4-й тиждень)	78,3 ± 38,5 (2-й тиждень), 52,7 ± 25,3 (4-й тиждень)	x^2 бенчмарк для порівняння ставок; *t*-тест для порівняння середніх значень	NS на 2-му тижні *P* <0,05 порівняно *з* Comparator на 4-му тижні
АЛП									
Лужна фосфатазна кислота (мккат/л)	Frezza et al. [33], 1990	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=220)	AdoMet (n=110) *порівняно з* плацебо (*n*=110)	4,5 ± 0,3 (середнє значення ± стандартна помилка)	4,7 ± 0,3	3,7 ± 0,3 (1-й тиждень), 3,2 ± 0,2 (2-й тиждень)	4,6 ± 0,3 (1-й тиждень), 4,4 ± 0,3 (2-й тиждень)	Спліт-аналіз	*P <0,05 порівняно з плацебо на 1-му тижні, P* <0,01 *порівняно з* плацебо на 2-му тижні
Лужна фосфатазна кислота	Manzillo et al. [38], 1992	ІНС (*N* = 343)	AdoMet (n=180) *порівняно з* плацебо (*n*=163)	4,8 (4,2, 5,5) (середній,	4,9 (4,3, 5,7)	3,9 (3,4, 4,4)	4,0 (3,4, 4,7)	Спліт-аналіз (MANOVA)	НС *проти* плацебо на 2-му тижні

		Базових		Після лікування				
Хвороби	**Втручання**	**AdoMet**	**Плацебо/Компаратор**	**AdoMet**	**Плацебо/Компаратор**	**Статистичний метод**	***Значення P***	
(мккат/л)				95% ДІ)				
ЛФ (Л/Л)	Qin et al. [37], 2000 1	Внутрішньопечінковий холестатичний вірусний гепатит (*N*=30)	AdoMet (n=15) *порівняно з* калієво-магнієвим аспартатом (*n*=15)	203,2 ± 39,5 (середнє ± стандартне відхилення)	202,8 ± 39,4	93,5 ± 33,7 (2-й тиждень), 85,6 ± 20,6 (4-й тиждень)	97,5 ± 33,0 (2-й тиждень), 89,1 ± 27,8 (4-й тиждень)	x^2 бенчмарк для порівняння ставок; *t*-тест для порівняння середніх значень	NS *проти* компаратора на 2-му та 4-му тижнях
γGT								
γGT (мккат/л)	Frezza et al. [33], 1990	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=220)	AdoMet (n=110) *порівняно з* плацебо (*n*=110)	2,5 ± 0,3 (середнє значення ± стандартна помилка)	2,2 ± 0,2	1,9 ± 0,3 (1-й тиждень), 1,5 ± 0,2 (2-й тиждень)	1,9 ± 0,1 (1-й тиждень), 1,7 ± 0,1 (2-й тиждень)	Спліт-аналіз	НС на 1-му або 2-му тижні
γGT (мккат/л)	Manzillo et al. [38], 1992	ІНС (*N* = 343)	AdoMet (n=180) *порівняно з* плацебо (*n*=163)	1,9 (1,6, 2,2) (середнє значення, 95% ДІ)	1,8 (1,6, 2,2)	1,2 (1,0, 1,3)	1,3 (1,1, 1,6)	Спліт-аналіз (MANOVA)	*P* <0,05 взаємодія лікування до часу V сек плацебо на 2-му тижні

[1] Опубліковані дослідження перекладено англійською мовою з мови оригіналу. AdoMet: S-аденозилметіонін; ЛФ: лужна фосфатаза; АЛТ: аланінамінотрансфераза; АСТ: аспартатамінотрансфераза; ДІ - довірчий інтервал; γGT: гамма-глутамілтрансфераза; ІХК: внутрішньопечінковий холестаз; MANOVA: Багатовимірний дисперсійний аналіз; Н.С.: Це не має значення; SD - стандартне відхилення; SE: Стандартна помилка.

На противагу цьому, у невеликому дослідженні, контрольованому порівнянням, не повідомлялося про значне зниження рівня АЛТ, АСТ або лужної фосфатати порівняно з фекалом та магніємаспартатом на 2-му тижні [37].

У всіх чотирьох нерандомізованих дослідженнях, в яких спостерігалися зміни досліджуваних АЛТ, АСТ, ЛФ та/або γГТ протягом 2 тижнів після початку лікування препаратом АдоМет, повідомлялося про значне зниження принаймні двох із цих параметрів (табл. 55 [30–32, 35]. Fiorelli [32] та Perlamutrov et al. [31] повідомили про значне зниження ALT, AST, ALP та γGT протягом цього періоду часу (P<0,01 до P<0,05). Larionova et al. [30] повідомили про значне зниження АЛТ і АСТ на 2-му тижні (як P, так < 0,001), а Івашкін та ін [35] повідомили про значне зниження АЛФ і γGT на 2-му тижні (P <0,0001 для обох параметрів).

Таблиця 5

Резюме результатів, пов'язаних із попередньо визначеною біохімією печінки (нерандомізовані дослідження)

Параметр	**Дослідження**	**Хвороби**	**Втручання**	**Базових**	**Після лікування**	**Статистичний метод**	***Значення P***
ALT							
ALT (МО)	Подимова та ін [34], 1998 1	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=32)	AdoMet	109,3 ± 26,4 (середнє ± стандартне відхилення)	74,4 ± 167,0 (17-й день), 40,5 ± 14,5 (33-й день)	НР	*P > 0,1 від вихідного рівня на 17-й день, P >* 0,05 *від* вихідного рівня на 33-й день
ALT (U/L)	Фіореллі [32], 1999	ІНС, що ускладнює хронічне захворювання печінки (*N* = 640)	AdoMet im або iv	IM: 96 ± 6,1, IV: 92 ± 5,6 (середнє значення ± стандартна помилка)	IM: 84 ± 5,3 (7-й день), 76 ± 5,6 (15-й день), IV: 84 ± 4,3 (7-й день), 76 ± 3,6 (15-й день)	Непараметричний тест Фрідмана	*P* <0,01 *порівняно з* вихідним рівнем на 7-й та 15-й дні як для в/м, так і для в/в
ALT (U/L)	Virukalpattigo-palratnam et al. [36], 2013	ІГК на фоні хронічної НАЖХП (*N* = 250)	AdoMet	124.4 (в середньому)	62,1	Знаковий ранговий тест Вілкоксона	*P* <0,05 порівняно з вихідним рівнем на 6-му тижні

Параметр	**Дослідження**	**Хвороби**	**Втручання**	**Базових**	**Після лікування**	**Статистичний метод**	***Значення P***
ALT (U/L)	Pearlutrov et al. [31], 2014	ВОВ з ІНС (*N* = 105)	AdoMet	НР	НР	Коефіцієнт кореляції Спірмена	*P* <0,05 порівняно з вихідним рівнем на 2-му та 6-му тижнях
ALT (U/L)	Larionova et al. [30], 2015 1	БОБ за даними КТ та ІХС (*N* = 99)	AdoMet	137,3 (медіана)	68,5 (14-й день), 55,2 (42-й день)	НР	*P* <0,001 *порівняно* з вихідним рівнем на 14-й та 42-й дні
АСТ							
АСТ (МО)	Подимова та ін [34], 1998 1	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=32)	AdoMet	105,9 ± 21,5 (середнє ± стандартне відхилення)	66,4 ± 13,9 (17-й день), 32,5 ± 10,0 (33-й день)	НР	*P > 0,1 від вихідного рівня на 17-й день P >* 0,01 *від* вихідного рівня на 33-й день
АСТ (У/Л)	Фіореллі [32], 1999	ІНС, що ускладнює хронічне захворювання печінки (*N* = 640)	AdoMet im або iv	IM: 104 ± 4.2, IV: 116 ± 5.7 (середнє значення ± стандартна помилка)	IM: 96 ± 4,4 (7-й день), 88,0 ± 4,8 (15-й день), IV: 100 ± 4,1 (7-й день), 92,0 ± 4,1 (15-й день)	Непараметричний тест Фрідмана	*P* <0,01 *порівняно з* вихідним рівнем на 7-й та 15-й дні як для в/м, так і для в/в
АСТ (У/Л)	Virukalpattigo-palratnam et al. [36], 2013	ІГК на фоні хронічної НАЖХП (*N* = 250)	AdoMet	130,8 (в середньому)	61,6	Знаковий ранговий тест Вілкоксона	*P* <0,05 порівняно з вихідним рівнем на 6-му тижні

Параметр	**Дослідження**	**Хвороби**	**Втручання**	**Базових**	**Після лікування**	**Статистичний метод**	***Значення P***
АСТ (У/Л)	Pearlutrov et al. [31], 2014	ВОВ з ІНС (*N* = 105)	AdoMet	НР	НР	Коефіцієнт кореляції Спірмена	*P* <0,05 порівняно з вихідним рівнем на 2-му та 6-му тижнях
АСТ (У/Л)	Larionova et al. [30], 2015 1	БОБ за даними КТ та ІХС (*N* = 99)	AdoMet	103,3 (медіана)	49.7 (14-й день), 41.0 (42-й день)	НР	*P* <0,001 *порівняно* з вихідним рівнем на 14-й та 42-й дні
АЛП							
ЛФ (Л/Л)	Подимова та ін [34], 1998 1	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=32)	AdoMet	676,9 ± 154,8 (середнє ± стандартне відхилення)	596,5 ± 144,2 (17-й день), 446,2 ± 175,1 (33-й день)	НР	*P > 0,1 від вихідного рівня на 17-й день, P* > 0,1 *від* вихідного рівня на 33-й день
ЛФ (Л/Л)	Фіореллі [32], 1999	ІНС, що ускладнює хронічне захворювання печінки (*N* = 640)	AdoMet im або iv	IM: 259,5 ± 10,8, IV: 276,5 ± 13,7 (середнє значення ± стандартна помилка)	IM: 217,0 ± 10,5 (7-й день), 191,5 ± 10,2 (15-й день), IV: 234,0 ± 14,3 (7-й день), 208,5 ± 13,6 (15-й день)	Непараметричний тест Фрідмана	*P* <0,01 *порівняно з* вихідним рівнем на 7-й та 15-й дні як для в/м, так і для в/в
ЛФ (Л/Л)	Virukalpattigo-palratnam et al. [36], 2013	ІГК на фоні хронічної НАЖХП (*N* = 250)	AdoMet	230,6 (в середньому)	165,3	Знаковий ранговий тест Вілкоксона	*P* <0,05 порівняно з вихідним рівнем на 6-му тижні

Параметр	**Дослідження**	**Хвороби**	**Втручання**	**Базових**	**Після лікування**	**Статистичний метод**	***Значення P***
ЛФ (Л/Л)	Pearlutrov et al. [31], 2014	ВОВ з ІНС (*N* = 105)	AdoMet	НР	НР	Коефіцієнт кореляції Спірмена	*P <0,05 від вихідного рівня на 2-му тижні, P* <0,05 *від* вихідного рівня на 6-му тижні
ЛФ (Л/Л)	Івашкін та ін [35], 2018	ІНС через ALD (*N*=72)	AdoMet	241,2	167,9 (2-й тиждень), 152,2 (8-й тиждень)	АНКОВА	*P* <0,0001 порівняно з вихідним рівнем на 2-му та 8-му тижнях
γGT							
γGT (МО)	Подимова та ін [34], 1998 1	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=32)	AdoMet	153,5 ± 36,1 (середнє ± стандартне відхилення)	145,1 ± 50,1 (17-й день), 51,8 ± 16,1 (33-й день)	НР	*P > 0,1 від вихідного рівня на 17-й день, P >* 0,05 *від* вихідного рівня на 33-й день
γGT (U/L)	Фіореллі [32], 1999	ІНС, що ускладнює хронічне захворювання печінки (*N* = 640)	AdoMet im або iv	IM: 240,7 ± 20,0, IV: 303,4 ± 36,1	IM: 195,1 ± 16,0 (7-й день), 160,9 ± 10,0 (15-й день), IV: 218,0 ± 17,7 (7-й день), 189,4 ± 17,3 (15-й день)	Непараметричний тест Фрідмана	*P* <0,01 *порівняно з* вихідним рівнем на 7-й та 15-й дні як для в/м, так і для в/в
γGT (U/L)	Virukalpattigo-palratnam et al. [36], 2013	ІГК на фоні хронічної НАЖХП (*N* = 250)	AdoMet	151,5 (в середньому)	90,8 (в середньому)	Знаковий ранговий тест Вілкоксона	*P* <0,05 порівняно з вихідним рівнем

Параметр	Дослідження	Хвороби	Втручання	Базових	Після лікування	Статистичний метод	*Значення P*
							на 6-му тижні
							P <0,05 від вихідного рівня на 2-му тижні, P <0,05 *від* вихідного рівня на 6-му тижні
γGT (U/L)	Pearlutrov et al. [31], 2014	ВОВ з ІНС (*N* = 105)	AdoMet	НР	НР	Коефіцієнт кореляції Спірмена	
γGT (U/L)	Івашкін та ін [35], 2018	ІНС через ALD (*N*=72)	AdoMet	НР	Середня зміна ± стандартне відхилення: -197,0 ± 403,5 (2-й тиждень), -233,8 ± 407,1 (8-й тиждень)	АНКОВА	*P* <0,0001 порівняно з вихідним рівнем на 2-му та 8-му тижнях

[1] Опубліковані дослідження перекладено англійською мовою з мови оригіналу. AdoMet: S-аденозилметіонін; АЛД: алкогольна хвороба печінки; ЛФ: лужна фосфатаза; АЛТ: аланінамінотрансфераза; ANOVA: дисперсійний аналіз; ANCOVA: коваріаційний аналіз; АСТ: аспартатамінотрансфераза; ДІ - довірчий інтервал; КТ: хіміотерапія; БОБ — медикаментозне ураження печінки; γGT: гамма-глутамілтрансфераза; ІХК: внутрішньопечінковий холестаз; В/м: внутрішньом'язово; IV: внутрішньовенно; НАЖХП: неалкогольна жирова хвороба печінки; Н.Р.: Не повідомляється; SD - стандартне відхилення; SE: Стандартна помилка.

Ефективність через 2-4 тижні.

У жодному з двох плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень не досліджувалися зміни параметрів печінки між2 і 4 тижнями лікування препаратом АдоМет.

У дослідженні, контрольованому порівнянням, повідомлялося про значне зниження рівня АЛТ та АСТ, але не ЛФ, порівняно з аспартатом калію та магнію на 4-му тижні (P <0,05) [37].

У двох нерандомізованих дослідженнях повідомлялося про результати для параметрів печінки через 2-4 тижні лікування препаратом АдоМет (таблиця взаємодії з іншими (табл. 55) [32, 34]. Fiorelli [32] показав значне зниження рівнів АЛТ, АСТ, ЛФ і γGT на 15-й день (всі P < 0,01). На противагу цьому, Podymova et al. [34] повідомили про відсутність значних змін у ALT, AST, ALP або γGT на 17-й день.

Ефективність через 4-8 тижнів. Ні в одному з двох плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень, ні в дослідженні, контрольованому порівнянням, не досліджувалися зміни параметрів печінкипісля 4-8 тижнів лікування препаратом АдоМет.

Чотири з п'яти нерандомізованих досліджень продемонстрували значне зниження двох або більше з чотирьох параметрів печінки після 4-8 тижнів лікування препаратом AdoMet (Table Interaction with Others (Table Interaction with Others (Table Interaction with Others (Table Interaction (Table 55) [30, 31, 35, 36]. Virukalpattigopalratnam et al. [36] та Perlamutrov et al. [31] повідомили про значне зниження АЛТ, АСТ, ЛФ та γGT на 6-му тижні (усі P < 0,05). Larionova et al. [30] спостерігали значне зниження АЛТ і АСТ на 6-му тижні (як P, так < 0,001), в той час як Ivashkin et al. [35] повідомили про значне зниження ЛФ і γGT на 8-му тижні (P <0,0001 для обох параметрів). На противагу цьому, Podymova et al. [34] не спостерігали значних змін АЛТ, АСТ, ЛФ або γGT на 33-й день.

Ефективність раннього лікування препаратом АдоМет: симптоми та наслідки холестазу

В одному рандомізованому дослідженні повідомлялося про вплив лікування AdoMet на втому (таблиця взаємодії з іншими (табл. 66) [33]; Frezza et al. [33] продемонстрували значне зниження порівняно з плацебо на 1-му та 2-му тижнях (обидва P <0,01). З чотирьох нерандомізованих досліджень, в яких повідомлялося про зміни втоми від вихідного рівня, статистично значуще зниження було продемонстровано Virukalpattigopalratnam et al. [36] на 6-му тижні (P<0,0001). І Perlamutrov et al. [31], і Larionova et al. [30] спостерігали зниження втоми на 2 і 6 тижнях, але статистичний аналіз не проводився. Аналогічно, Ivashkin et al. [35] повідомили про зниження втоми на 8-му тижні, але статистичного аналізу не було надано.

Таблиця 6

Узагальнення даних про результати, пов'язані з попередньо визначеними симптомами та наслідками холестазу

Параметр	**Дослідження**	**Шкала/система підрахунку балів**	**Хвороби**	**Втручання**	**Базових**		**Після лікування**		**Статистичний метод**	***Значення P***
					AdoMet	**Контроль**	**AdoMet**	**Контроль**		
Втоми										
Втома (см)	Frezza et al. [33], 1990 1	Візуальна аналогова шкала 10 см: від 0 = відсутність симптомів до 10 = максимальна тяжкість	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=220)	AdoMet (n=110) *порівняно з* плацебо (*n*=110)	5,5 ± 0,3 (середнє значення ± стандартна помилка)	5,3 ± 0,3	3,5 ± 0,2 (1-й тиждень), 2,6 ± 0,2 (2-й тиждень)	5,0 ± 0,3 (1-й тиждень), 4,8 ± 0,3 (2-й тиждень)	Точний тест Фішера	*P* <0,01 *порівняно з* плацебо на 1-му та 2-му тижнях
Втома (% пацієнтів)	Virukalpattigopalratnam et al [36], 2013 2	HP	ІГК на фоні хронічної НАЖХП (*N* = 250)	AdoMet	75,8	-	32,5	-	Тест Макнемари	*P* <0,0001 порівняно з вихід

Параметр	Дослідження	Шкала/система підрахунку балів	Хвороби	Втручання	Базових		Після лікування		Статистичний метод	*Значення P*
					AdoMet	Контроль	AdoMet	Контроль		ним рівнем на 6-му тижні
Втома (% пацієнтів)	Перламутр та ін [31], 2014 2	Двоступенева шкала: 0 = немає; 1 = Присутній	ВОВ з ІНС (*N* = 105)	AdoMet	81,0	-	29.5 (14-й день), 11.4 (42-й день)	-	НР	НР
Втома (% пацієнтів)	Larionova et al. [30], 2015 2,3	НР	БОБ за даними КТ та ІХС (*N* = 99)	AdoMet	42,4	-	25.3 (14-й день), 17.2 (42-й день)	-	НР	НР
Втома (% пацієнтів без неї)	Івашкін та ін [35], 2018	Шестибальна шкала: від 0 = відсутність симптомів до 5 = максимум симптомів	ІНС через ALD (*N*=72)	AdoMet	18,1	-	49,2	-	НР	НР
Депресії										
Астенічний синдром 4 (% пацієнтів)	Подимова та ін [34], 1998 2,3	За чотирибальною шкалою: від 0 = відсутній до 3 = важкий.	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=32)	AdoMet	100%	-	50 (17-й день), 46 (33-й день)	-	НР	НР
Пригнічений настрій (% пацієнт	Перламутр та ін [31], 2014 2	За чотирибальною шкалою: від 0 =	ВОВ з ІНС (*N* = 105)	AdoMet	12,4%	-	50,5 (14-й день), 74,3 (42-й день)	-	x^2 тести	*P* <0,001 *порівняно*

Параметр	Дослідження	Шкала/система підрахунку балів	Хвороби	Втручання	Базових		Після лікування		Статистичний метод	*Значення P*
					AdoMet	Контроль	AdoMet	Контроль		
ів без нього)		відсутній до 3 = важкий.								з вихідним рівнем на 14-й та 42-й дні
Погани й настрій (немає пацієнтів)	Larionova et al. [30], 2015 2,3	НР	БОБ за даними КТ та ІХС (*N* = 99)	AdoMet	НР	-	Кількість пацієнті в без поганого настрою збільшувалася на 14-й та 42-й день.	-	НР	НР
Пригнічений настрій (% пацієнтів без нього)	Івашкін та ін [35], 2018 2	Шестибальна шкала: від 0 = відсутність симптомів до 5 = максимум симптомів	ІНС через ALD (*N*=72)	AdoMet	16,7	-	73,0	-	НР	НР
Свербіж										
Свербіж (см)	Frezza et al. [33], 1990 1	Візуальна аналогова шкала 10 см: від 0 = відсутність симптомів до 10 = максимальна тяжкість	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=220)	AdoMet (n=110) *порівняно з* плацебо (*n*=110)	5.3 ± 0.3 (середнє значення ± стандартна помилка)	5,3 ± 0,3	3,5 ± 0,3 (1-й тиждень), 2,7 ± 0,2 (2-й тиждень)	4,8 ± 0,2 (1-й тиждень), 4,1 ± 0,2 (2-й тиждень)	Точний тест Фішера	*P* <0,01 *порівняно з* плацебо на 1-му та 2-му тижнях

Параметр	Дослідження	Шкала/система підрахунку балів	Хвороби	Втручання	Базових		Після лікування		Статистичний метод	*Значення P*
					AdoMet	Контроль	AdoMet	Контроль		
Свербіж (% пацієнтів)	Подимова та ін [34], 1998 2,3	За чотирибальною шкалою: від 0 = відсутній до 3 = важкий.	Хронічне захворювання печінки з ІНС (*N*=32)	AdoMet	63	-	53 (17-й день), 41 (33-й день)	-	НР	НР
Свербіж (% пацієнтів)	Virukalpattigopalratnam et al [36], 2013 2	НР	ІГК на фоні хронічної НАЖХП (*N* = 250)	AdoMet	38,9	-	17,3	-	Тест Макнемари	*P* <0,0001 порівняно з вихідним рівнем на 6-му тижні
Свербіж (% пацієнтів)	Перламутр та ін [31], 2014 2	Двоступенева шкала: 0 = немає; 1 = Присутній	ВОВ з ІНС (*N* = 105)	AdoMet	81,0	-	42.9 (14-й день), 6.7 (42-й день)	-	НР	НР
Свербіж (% пацієнтів)	Larionova et al. [30], 2015 2,3	НР	БОБ за даними КТ та ІХС (*N* = 99)	AdoMet	24,2	-	7.1 (14-й день), 6.1 (42-й день)	-	НР	НР
Свербіж (% пацієнтів без нього)	Івашкін та ін [35], 2018 2	Шестибальна шкала: від 0 = відсутність симптомів до 5 = максимум симптомів	ІНС через ALD (*N*=72)	AdoMet	45,8	-	88,9	-	НР	НР

[1] рандомізоване дослідження;
[2] Обсерваційні дослідження;
[3] Опубліковані дослідження перекладено англійською мовою з мови оригіналу;
[4] Зазвичай проявляється дратівливістю, слабкістю, підвищеною стомлюваністю, нестабільним настроєм. AdoMet: S-аденозилметіонін; АЛД: алкогольна хвороба печінки; КТ: хіміотерапія; БОБ — медикаментозне ураження печінки; ІХК: внутрішньопечінковий холестаз; НАЖХП: неалкогольна жирова хвороба печінки; Н.Р.: Не повідомляється; SE: Стандартна помилка.

У жодному з рандомізованих досліджень не повідомлялося про зміни симптомів депресії (табл. 6). У нерандомізованих дослідженнях Perlamutrov et al. [31] повідомили про значне зниження кількості пацієнтів з пригніченим настроєм порівняно з вихідним рівнем на 2-му та 6-му тижнях (P <0,001 для обох), а Larionova et al. [30] повідомили про аналогічну тенденцію. для покращення поганого настрою на 2 та 6 тижнях, але не повідомляв про будь-який статистичний аналіз. Аналогічно, Podymova et al. [34] спостерігали поліпшення астенічного синдрому (зазвичай з дратівливістю, слабкістю, втомою і нестабільним настроєм) на 17 і 33 день, але статистичного аналізу не повідомлялося. Ivashkin et al. [35] повідомили про зниження пригніченого настрою на 8-му тижні, алестатистичного аналізу не було.

Також повідомлялося про зменшення свербежу та жовтяниці в деяких включених дослідженнях [30, 31, 33–36]. Шість досліджень продемонстрували зменшення свербежу (табл. 66) [30, 31, 33–36], при цьому статистично значуще зниження повідомлялося Frezza et al. [33] на 1-му та 2-му тижнях (обидва P <0,01 порівняно з плацебо) та Virukalpattigopalratnam et al. [36] на 6-му тижні (P <0,0001 порівняно з вихідним рівнем). Зменшення жовтяниці спостерігалося у п'яти дослідженнях (дані не показані) [30, 31, 34–36], хоча статистична значущість була зареєстрована лише в нерандомізованому дослідженні Virukalpattigopalratnam et al. [36] на 6-му тижні (P<0,0001) порівняно з вихідним рівнем).

ОБГОВОРЕННЯ

При лікуванні пацієнтів з ІХС швидкість початку дії препарату АдоМет може бути важливим фактором для клініцистів, оскільки він може визначати швидкість покращення функції печінки, а також допомагати при виснажливих симптомах холестазу (таких як втома та пригнічений настрій). . Однак слід зазначити, що швидкість покращення рівня печінкових ферментів може залежати від підтипу та тяжкості основного хронічного захворювання печінки, і що кожен фермент може дещо по-різному реагувати на терапію AdoMet у цьому контексті.

Ефективність препарату АдоМет у перші тижні лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки була описана у кількох клінічних дослідженнях [30-33, 35-44]. Ці висновки підтверджуються даними, які свідчать про те, що його фармакокінетичні параметри можуть позитивно впливати на показник його клінічної ефективності [22]. Крім того, нещодавній систематичний огляд та мета-аналіз показали, що лікування препаратом АдоМет було пов'язане зі значним покращенням деяких біохімічних показників печінки [25]; однак автори систематично не досліджували ранні ефекти AdoMet протягом 8 тижнів після початку лікування, а також не досліджували важливі симптоми холестазу, такі як втома та депресія.

Плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження, включені до цього огляду, показали значне зниження рівня АЛТ у плазмі крові у пацієнтів, які отримували АдоМет, порівняно з плацебо протягом 2 тижнів [33, 38]. Ці дані контрастують з попереднім метааналізом, який не виявив суттєвих відмінностей у зміні рівнів АЛТ між AdoMet та контрольною групою [25]. Суперечливі результати можуть відображати різні дослідницькі групи: з шести досліджень, включених до попереднього метааналізу, чотири оцінювали вагітних жінок і одну оцінювали дітей, тоді як наш огляд включав лише дослідження за участю невагітних дорослих. Поточний огляд також включав третє рандомізоване дослідження Qin et al. [37], в якому повідомлялося про значне зниження АЛТ

на 4-му тижні, але не на 2-му тижні. Однак це дослідження не було плацебо-контрольованим (засобом порівняння був калій-магнію аспартат), і дослідження було невеликим: лише 15 пацієнтів у кожній групі лікування отримали обмежену здатність виявляти ефекти лікування. Таким чином, результати цього дослідження слід інтерпретувати з обережністю, і тому протягом усього огляду було приділено більше уваги двом плацебо-контрольованим дослідженням.

Попередній мета-аналіз показав, що рівні АСТ були значно знижені при використанні AdoMet порівняно з контролем [25], і це частково підтверджується нашими висновками; В одному з двох подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень у поточному систематичному огляді повідомлялося про значне зниження рівня АСТ порівняно з плацебо або препаратом порівняння протягом 2 тижнів [38]. З трьох нерандомізованих досліджень, які вивчали рівні АСТ протягом 2 тижнів, два повідомили про значне зниження на 2-му тижні [30, 31] і одне повідомило про значне зниження на 1-му тижні [32].

Попередні мета-аналізи не включали лужну фосфатазу або γGT як показники результату [25]. Однак ми виявили, що в одному з двох плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень повідомлялося про значне зниження рівня лужної фосфатази на 1-му та 2-му тижнях [33]. Крім того, в одному з двох плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень повідомлялося про значне зниження γGT через 2 тижні [38].

Загалом слід зазначити, що як у подвійних сліпих, плацебо-контрольованих, рандомізованих дослідженнях [33, 38], так і в усіх нерандомізованих дослідженнях (4/4) [30–32, 35] вивчалися зміни АЛТ, АСТ, ЛФ та/або γGT протягом 2 тижнів після початку лікування препаратом АдоМет повідомлялося про значне зниження принаймні двох із цих параметрів. Однак протягом цього короткого періоду часу не завжди спостерігалося значне зниження всіх чотирьох параметрів у кожному дослідженні, можливо, тому, що специфічне основне захворювання печінки може впливати на вплив та швидкість початку дії препарату АдоМет на ферменти печінки.

Ми також виявили покращення симптомів холестазу. Втома зменшувалася в п'яти дослідженнях, у двох дослідженнях повідомлялося про значне зниження протягом 6 тижнів, а в одному повідомлялося про значне зниження протягом 1 тижня [33, 36]. Симптоми депресії зменшилися в чотирьох дослідженнях [30, 31, 34, 35], хоча статистична значущість була представлена лише в одному (нерандомізованому) дослідженні на 2-му та 6-му тижнях [31]. Свербіж зменшувався у шести дослідженнях [30, 31, 33–36], зі статистичною значущістю у двох із цих досліджень через 6 тижнів, в одному з яких повідомлялося про значне зниження протягом 1 тижня [33, 36].

Хоча ми не проводили систематичного огляду літератури щодо змін рівня білірубіну, обидва подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження повідомляли про значне зниження комбінованих та/або загальних рівнів білірубіну в сироватці крові при застосуванні препарату АдоМет порівняно з плацебо або препаратом порівняння протягом 2 тижнів після початку лікування. [33 , 38]. Крім того, чотири з п'яти нерандомізованих досліджень, які досліджували цей параметр, показали, що AdoMet значно знижував рівень комбінованого та/або загального білірубіну в сироватці крові від вихідного рівня протягом 8 тижнів після початку лікування [30 – 32, 36], а три з них продемонстрували значне зниження. протягом 2 тижнів [30 - 32]. Оскільки рівень білірубіну є показником функціональної здатності печінки [6], покращення рівня білірубіну у пацієнтів, які отримували препарат АдоМет, може відображати відповідне покращення функції печінки; Однак для підтвердження цього спостереження необхідні подальші дослідження.

AdoMet — це природна сполука, яка синтезується та метаболізується переважно в печінці кількома шляхами [24]; ймовірно, що екзогенний AdoMet швидко метаболізується, покращуючи загальний метаболічний гомеостаз печінки [14]. AdoMet може бути розроблений для внутрішньовенного, внутрішньом'язового або перорального введення, при цьому три шляхи мають порівнянну

ефективність протягом 8 тижнів після початку лікування, хоча слід зазначити, що більшість досліджень, проаналізованих тут, безпосередньо не порівнювали різні препарати. Однак дослідження, опубліковане Fiorelli et al. [32], в якому використовувалося як внутрішньовенне, так і в/м введення, показало подібне поліпшення параметрів печінки при застосуванні двох препаратів. У ряді досліджень початкове внутрішньовенне введення супроводжувалося підтримуючим пероральним введенням [30, 31, 34, 35]; Хоча важко порівнювати ефективність двох лікарських форм, можна очікувати, що внутрішньовенне введення призведе до швидшого настання ефективності порівняно з пероральним шляхом через підвищену біодоступність. Ivashkin et al. [35] повідомили, що покращення рівня лужної фосфатази та γGT після 8 тижнів лікування було більшим у пацієнтів, які спочатку отримували внутрішньовенне введення AdoMet, порівняно зі пероральним AdoMet, однак автори підкреслили, що пацієнти, які отримували початкову внутрішньовенну терапію, мали вищі вихідні значення, оскільки початковий шлях лікування ґрунтувався на вихідній тяжкості захворювання. Нарешті, у всіх дослідженнях, включених до цього огляду, використовувався фармацевтичний AdoMet; незрозуміло, чи можна отримати подібні результати за допомогою різних рецептур AdoMet або за допомогою альтернативнихметодів виробництва.

Незважаючи на те, що цей систематичний огляд не включав оцінку побічних явищ, AdoMet має сприятливий профіль переносимості, який був встановлений у кількох клінічних дослідженнях та ґрунтується на багаторічному маркетинговому досвіді [45]. Швидка ефективність AdoMet у поєднанні з його сприятливим профілем переносимості робить його привабливим варіантом лікуваннядля широкого кола пацієнтів.

Ми усвідомлюємо, що цей огляд має кілька обмежень. По-перше, у цьому дослідженні ретроспективно оцінювалися дані проспективних клінічних випробувань, які не були розроблені для оцінки частоти настання терапевтичного ефекту AdoMet. По-друге, ми включили нерандомізовані дослідження, які посилювали упередженість. Примітно, що загалом нерандомізовані дослідження повідомляли про більш суттєве та швидке покращення вимірюваних результатів, ніж рандомізовані дослідження. Відсутність контрольної групи в нерандомізованих дослідженнях є значним фактором, що збиває з пантелику; тому, хоча результати цих досліджень підтверджують швидку ефективність AdoMet, більше уваги слід приділити даним двох подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень. По-третє, для того, щоб усі релевантні дослідження були включені до огляду, ми не обмежували пошук по базі даних англомовними анотаціями. В результаті, деякі з включених досліджень були перекладені на англійську мову з інших мов. По-четверте, ми включили дослідження пацієнтів з широким спектром основних хронічних захворювань печінки, і ми визнаємо, що гетерогенність досліджуваних популяцій була змішаним фактором, який може маскувати справжні наслідки лікування при конкретних основних захворюваннях. Наприклад, можливо, що варіації тяжкості та тривалості ІНС у різних пацієнтів могли впливати на клінічні результати, і можливо, що не всі пацієнти з ІНС мали дефіцит синтезу AdoMet. По-п'яте, ми визнаємо, що відносно обмежена кількість досліджень відповідала критеріям включення (три рандомізовані та шість нерандомізованих досліджень). і що розміри вибірки в деяких включених дослідженнях були невеликими. Нарешті, ми визнаємо, що мета-аналіз забезпечив би більш надійну оцінку раннього впливу AdoMet на ферменти печінки, але це було неможливо через різноманітністьдоступних досліджень.

Наскільки нам відомо, це перший систематичний огляд, який вивчає ефективність AdoMet у перші тижні лікування у дорослих з ІНС. Клінічні дані рандомізованих та нерандомізованих досліджень свідчать про те, що AdoMet значно знижує плазмові рівні АЛТ, АСТ, ЛФ та γGT, а також клінічні симптоми холестазу протягом перших 8 тижнів лікування. Крім того, AdoMet має клінічну ефективність протягом перших 2 тижнів лікування, оскільки деякі дослідження показали, що він знижує ферменти печінки та покращує клінічні симптоми холестазу протягом цього короткого періоду часу. Також було показано, що AdoMet має довгострокову ефективність при захворюваннях печінки [46], що додатково підтверджує використання AdoMet у цій популяції пацієнтів. Однак для

встановлення частоти виникнення ефективності препарату АдоМет та подальшого клінічного впливу на результати лікування конкретних захворювань печінки необхідні проспективні рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні дослідження.

Підсумовуючи, цей систематичний огляд дає нове уявлення про ефективність AdoMet у лікуванні ІНС і демонструє, що більшість досліджень, які досліджували ефективність AdoMet протягом 2 тижнів після початку лікування, показали покращення деяких біохімічних показників печінки та симптомів холестазу (таких як втома та симптоми депресії) за цей короткий проміжок часу; Подальші покращення спостерігалися в деяких дослідженняхпісля 4 та 8 тижнів лікування.

ОСОБЛИВОСТІ СТАТТІ

Передумови дослідження

Внутрішньопечінковий холестаз (ІХС) є ключовою ознакою кількох хронічних захворювань печінки та пов'язаний із клінічними ознаками та симптомами, такими як свербіж, жовтяниця та втома, які згодом можуть бути пов'язані з депресією, вегетативною дисфункцією та порушеннями сну. S-аденозилметіонін (AdoMet) – це метаболічна плейотропна молекула, яка використовуєтьсядля лікування ІХК.

Мотивація до навчання

Ефективність AdoMet була продемонстрована кількома клінічними дослідженнями та попереднім систематичним оглядом і метааналізом; однак ефективність AdoMet у перші тижні лікуваннятематично не вивчалася.

Цілі досліджень і розробок

Основною метою цього систематичного огляду була оцінка ефективності AdoMet у покращенні біохімічних показників печінки [аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ) та гамма-глутамілтрансфераза (γGT)] у дорослих пацієнтів. з ІХК протягом 8 тижнів після початку лікування. Другорядною метою була оцінка ефективності AdoMet у покращенні клінічних симптомів холестазу протягом цього періоду часу.

ДОСЛІДЖЕННЯ

Опубліковані клінічні дослідження, в яких повідомлялося про ефективність препарату АдоМет (внутрішньовенно, внутрішньом'язово або перорально) протягом 8 тижнів після початку лікування у дорослих пацієнтів з ІГК, розглядалися для включення в огляд. Середні рівні АЛТ, АСТ, ЛФ та γГТ у сироватці крові після лікування препаратом АдоМет порівняно з плацебо, препаратом порівняння або вихідним рівнем були узагальнені. Також вивчалися зміни клінічних симптомів холестазу, про які повідомляли пацієнти (такіяк втома та депресія).

Результати дослідження

Загалом до систематичного огляду було включено три рандомізовані та шість нерандомізованих (обсерваційних) досліджень пацієнтів з ІГК. З трьох рандомізованих досліджень два були подвійними сліпими та плацебо-контрольованими, а одне контролювалося нечітким сліпим компаратором з відносно високим ризиком упередженості. Як у подвійних сліпих, плацебо-контрольованих, рандомізованих дослідженнях та у всіх нерандомізованих дослідженнях (4/4), у яких вивчалися зміни АЛТ, АСТ, ЛФ та/або γGT протягом 2 тижнів після початку лікування препаратом АдоМет, повідомлялося про значне зниження принаймні двох із цих параметрів. Деякі дослідження також повідомляли про зменшення втоми та депресії протягом 2 тижнів.

Висновки дослідження

Клінічні дані рандомізованих та нерандомізованих досліджень, включених до цього систематичного огляду, показують, що AdoMet демонструє клінічну ефективність протягом перших 2 тижнів лікування, оскільки деякі дослідження повідомляють про зниження активності печінкових ферментів та покращення клінічних симптомів холестазу зацей короткий проміжок часу.

Перспективи дослідження

Стійка ефективність лікування має вирішальне значення для пацієнтів з ІГК, але ранній початок ефективності також може бути ключовим фактором, що сприяє швидкому поліпшенню функції печінки, що призводить до швидкого зменшення тривожних симптомів холестазу. Для майбутніх досліджень необхідні подальші цілеспрямовані клінічні дослідження для визначення частоти початку клінічної експозиції AdoMet у пацієнтів ізхронічними захворюваннями печінки.

ВДЯЧНІСТЬ

Автори дякують доктору Шеллі Лу за критичну рецензію на рукопис. Редакційну підтримку надав Джош Ліллі з Alpharmaxim Healthcare Communicationsза фінансової підтримки компанії Abbott.

Виноски

Заява про конфлікт інтересів: Нуреддін М. був членом консультативної ради або спікером у компаніях Allergan, Gilead, Intercept, Pfizer, Novartis, Blade, EchoSens North America, OWL, Simply Speaking та Abbott. Він також отримав дослідницьку підтримку від Allergan, BMS, Gilead, Galmed, Galectin, Genfit, Conatus, Enanta, Novartis, Shire та Zydus. Він є міноритарним акціонером компаній Anaetos і Viking. Сандер-Стракмайєр С. є співробітником компанії Abbott. Мато Дж. Він працював у консультативних радах компаній Abbott, Galmed і OWL Metabolomics, а також єакціонером OWL Metabolomics.

Заява про контрольний список PRISMA 2009: Рукопис підготовлено та відредаговано відповідно доСписку рецензій PRISMA 2009.

Джерело рукопису: рукопис без запрошення.

Початокперегляду: 11 вересня 2019 р.

Перше рішення: 2 листопада 2019 року

Повідомлення для преси: 13 грудня 2019 року

Тип спеціальності: астроентерологія та гепатологія.

Країна походження: Іспанія

Класифікація звітів про рецензування

Оцінка А (відмінно): 0

Про ціну В (дуже добре): В, В, В

Оцінка С (добре): С

Про ціну D (справедлива): 0

Оцінка Е (погано): 0

Р-Рецензент: Бейлі С.М., Ель-Шабраві М.Ф., Муса Н., Пеллікано Р. С-Редактор: Ма Р.Р . Редактор: Електронний редактор: Xing YX

Інформація для авторів

Мазен Нуреддін, Відділ захворювань органів травлення та печінки, Центр комплексної трансплантації, Медичний центр Cedars-Sinai,Лос-А-Нгелес, Каліфорнія 90048, США.

Сунтьє Сандер-Стракмайєр, гастроентерологія/гепатологія, Abbott Laboratories GmbH, Ганновер 30173, Німеччина.

Хосе М. Мато, CIC bioGUNE, Баскський науково-технологічний альянс (BRTA), CIBERehd, Derio 48160, Біскайя, Іспанія.se.enugoibcic @ rotcerid .

Посилання

1. Європейська асоціація з вивчення печінки. Клінічна настанова EASL: Лікування холестатичного захворювання печінки. Ж. Гепатол. 2009; 51 : 237–267. [Анотація] [Google Академія]

2. Юнгст С., Берг Т., Ченг Дж., Грін Р.М., Цзя Дж., Мейсон А.Л., Ламмерт Ф. Внутрішньопечінковий холестаз при прогресуючому хронічному захворюванні печінки. Eur J Clin Invest. 2013; 43 : 1069–1083. [Анотація] [Google Академія]

3. Хенкель С.А., Сквайрс Дж. Х., Айерс М., Ганоса А., Маккірнан П., Сквайрс Дж. Е. Поширення етіології прогресуючого сімейного внутрішньопечінкового холестазу. Світ Дж. 2019; 11 : 450–463. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

4. Коен Дж. К., Хортон Дж. Д., Хоббс Х. Х. Жирова хвороба печінки людини: старі проблеми та нові погляди. Наука. 2011; 332 : 1519–1523. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

5. Рем Й., Самохвалов А.В., Щить К.Д. Глобальний тягар алкогольних захворювань печінки. Ж. Гепатол. 2013; 59 : 160–168. [Анотація] [Google Академія]

6. Холл П., Кеш Дж. Яка реальна функція «функціональних» печінкових проб? Ольстер Мед Дж. 2012; 81 : 30–36. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

7. Ламмерс, В.Дж., ван Бюрен, Х.Р., Хіршфілд, Г.М., Янссен, Х.Л., Інверніцці, П., Мейсон, А.Л., Понсіоен, С.Й., Флореані, А., Корпечо, С., Мейо, М.Дж., Баттеццаті, П.М., Парес, А., Невенс, Ф., Берроуз, А.К., Каудлі, К.В., Тріведі, П.Дж. , Кумагі Т, Чунг А, Ллео А, Імам М.Х., Бунстра К., Каззагон Н., Франческет І., Пупон Р., Кабальєрія Л., П'єрі Г., Канвар П.С., Ліндор К.Д., Хансен Б.Е. Глобальна дослідницька група PBC. Рівні лужної фосфатази та білірубіну є кінцевими точками сурогатного результату для пацієнтів з первинним біліарним цирозом: міжнародне подальше дослідження. Гастроентерології. 2014; 147 : 1338–1349.e5; Вікторина E15. [Анотація] [Google Академія]

8. Рупп, С., Рьосслер, А., Халібашич, Е., Зауер, П., Вайс, К. Х., Фрідріх, К., Ваннхофф, А., Штіль, А., Штреммель, В., Траунер, М., Готтард, Д. Н. Зниження лужної фосфатази пов'язане з більш тривалою виживаністю при первинному склерозуючому холангіті, незалежно від переважного стенозу. Аліменти Фармакол Тер. 2014; 40 : 1292–1301. [Анотація] [Google Академія]

9. Аль Мамарі С., Джорджевич Дж., Холлідей Дж. С., Чепмен Р. В. Підвищення лужної фосфатази в сироватці крові до <1,5 верхньої межі норми пророкує кращий результат і знижує ризик холангіокарциноми при первинному склерозуючому холангіті. Ж. Гепатол. 2013; 58 : 329–334. [Анотація] [Google Академія]

10. Лумба, Р., Саньял, А.Дж., Каудлі, К.В., Терро, Н., Чаласані, Н.П., Абдельмалек, М.Ф., Маккалоу, А.Дж., Шрінгарпур, Р., Фергюсон, Б., Лі, Л., Чен, Дж., Ліберман, А., Шапіро, Д., Нойшвандер-Тетрі, Б.А. Фактори, пов'язані з гістологічною відповіддю у дорослих пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом. Гастроентерології. 2019; 156 : 88–95.e5. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

11. Anstee QM, День КП. Терапія S-аденозилметіоніном (SAMe) при захворюваннях печінки: огляд сучасних даних та клінічна застосовність. Ж. Гепатол. 2012; 57 : 1097–1109. [Анотація] [Google Академія]

12. Лоенен В.А. S-аденозилметіонін: майстер на всі руки та майстер усього? Biochem Soc Trans. 2006; 34 : 330–333. [Анотація] [Google Академія]

13. Лу С.К., Мато Дж.М. S-аденозилметіонін при здоров'ї, травмах і раку печінки. Фізіол Рев.2012 ; 92 : 1515–1542. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

14. Тестіно Г., Леоне С., Фагуні С., Пеллікано Р. Роль аденозилметіоніну в алкогольній хворобі печінки та внутрішньопечінковому холестазі. Мінерва Гастроентерол Дітол. 2018; 64 : 187–189. [Анотація] [Google Академія]

15. Нуреддін М., Мато Дж. М., Лу С.К. Неалкогольна жирова хвороба печінки: оновлена інформація про патогенез, діагностику, лікування та роль S-аденозилметіоніну. Exp Biol Med (Мейвуд) 2015; 240 : 809–820. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

16. Гонсалес-Корреа Я.А., Де Ла Крус Дж.П., Мартін-Ауріолес Е., Лопес-Егеа М.А., Ортіс П., Санчес де ла Куеста Ф. Вплив S-аденозил-L-метіоніну на окислювальний стрес печінки та нирок в експериментальній моделі гострої обструкції жовчовивідних шляхів у щурів. Гепатологія. 1997; 26 : 121–127. [Анотація] [Google Академія]

17. Оз Г.С., Ім Х.Дж., Чен Т.С., Де Вільєрс В.Дж., Макклейн С.Дж. Засоби, що підвищують рівень глутатіону, захищають від стеатогепатиту в дієтичному харчуванні. J Biochem Mol Toxicol. 2006; 20 : 39–47. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

18. Вортам М., Хе Л., Г'ямфі М., Коппл Б.Л., Ван Ю.Дж. Перехід від жирової дистрофії печінки до НАСГ пов'язаний зі виснаженням SAMe у мишей, яких годували метіоніном і холін-дефіцитною дієтою. Dig Dis Sci. 2008; 53 : 2761–2774. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

19. Ян Х., Рамані К., Ся М., Ко К.С., Лі Т.В., О П., Лі Дж., Лу С.К. Порушення регуляції синтезу глутатіону під час холестазу у мишей: молекулярні механізми та терапевтичні наслідки. Гепатологія. 2009; 49 : 1982–1991. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

20. Алонсо, К., Фернандес-Рамос, Д., Варела-Рей, М., Мартінес-Арранс, І., Наваса, Н., Ван Лімпд, С.М., Лавін Труба, Д.Л., Мейо, Р., Ілісо, С.П., де Хуан, В.Г., Іруаррізага-Лехаррета, М., Дела Крус-Віллар, Л., Мінчіоле І, Робінсон, А., Креспо, Ж., Мартін-Дуче, А., Ромеро-Гомес, М., Санн, Х., Платон, Дж., Ван Ейк, Дж., Аспікуета, П., Нуреддін, М., Фалькон-Перес, Ж. М., Ангіта Дж., Арансей А.М., Мартінес-Чантар М.Л., Лу С.К., Мато Дж. М.. Метаболомічна ідентифікація підтипів неалкогольного стеатогепатиту. Гастроентерології. 2017; 152 : 1449–1461.E7. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

21. Лю Т, Ян Х, Фан В, Ту Дж, Лі ТВХ, Ван Дж, Шень Х, Ян Дж, Сюн Т, Стеггерда Дж, Лю З, Нуреддін М, Мальдонадо С, С, Аннамалай А, Секі Е, Мато Дж. М., Лу С.К. Механізми дисрегуляції МАФГ при холестатичному ураженні печінки та розвитку раку печінки. Гастроентерології. 2018; 155 : 557–571.E14. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

22. Джулідорі П., Кортелларо М., Морео Дж., Страментінолі Г. Фармакокінетика S-аденозил-L-метіоніну у здорових добровольців. Eur J Clin Pharmacol. 1984; 27 : 119–121. [Анотація] [Google Академія]

23. Mudd S, Varnell ED, Engelstein J. Вплив неспецифічної імунної стимуляції на частоту рецидивів герпетичного кератиту у кроликів. Інвестуйте в офтальмол. 1975; 14 : 469–471. [Анотація] [Google Академія]

24. Мато Дж.М., Лу С.К. Роль S-аденозил-L-метіоніну у здоров'ї та пошкодженні печінки. Гепатологія. 2007; 45 : 1306–1312. [Анотація] [Google Академія]

25. Го Т, Чан Л, Сяо Юй, Лю К. S-аденозил-L-метіонін для лікування хронічних захворювань печінки: систематичний огляд та метааналіз. PLoS перший. 2015; 10 : e0122124. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

26. Мохер Д., Ліберати А., Тетцлафф Дж., Альтман Д. Г. Группа ПРИЗМА. Бажані елементи звітності для систематичних оглядів та мета-аналізів: заява PRISMA. PLoS Med. 2009; 6 : e1000097. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

27. Пусл Т., Бойерс У. Внутрішньопечінковий холестаз вагітності. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2 : 26. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

28. Хіггінс Дж. П., Альтман, Д. Г., Гетцше, П. К., Юні, П., Мохер, Д., Оксман, А. Д., Савовіч, Й., Шульц, К. Ф., Вікс, Л., Штерн, Дж. А. Кокранівська група методів упередження; Кокранівська група статистичних методів. Кокранівський інструмент співпраці для оцінки ризику упередженості в рандомізованих дослідженнях. BMJ. 2011; 343 : Д5928. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

29. Кім С.І., Пак Дж. Е., Лі Ю.Дж., Со Х.Дж., Шин С.С., Хан С., Чан Б.Х., Сон Х.Дж. Тестування інструменту оцінки ризику упередженості для нерандомізованих досліджень показало помірну надійність та багатообіцяючу валідність. J Clin Epidemiol. 2013; 66 : 408–414. [Анотація] [Google Академія]

30. Ларіонова В.Б., Зейналова П.А., Снєговий А.В., Манзук Л.В., Крейніна Ю.М., Когонія Л.М. Попередні результати проспективної багатоцентрової програми спостереження для оцінки популяцій хворих з медикаментозним ураженням печінки в результаті хіміотерапії, які отримували лікування гептралом в Російській Федерації. Вісник Федеральної державної бюджетної установи Російського наукового центру імені Н. Н. Блохіна. 2015; 26 : 41–50. [Google Академія]

31. Перламутров Ю., Бакулев А., Корсунська І., Орлов О., Болотнінова Н. Адеметіонін в леченіе другового лесленіе печінки: обсерваториное исследование у российскіх хворих, учащщих імуносупресивних терапій псоріаза [Ademethionine in the drug damage in liver: a a observational study in Russian Earmovo Leslenie pliveri: observatorynoe issledovanie u rossiyskih patientov, uchashchikh immunosupresivnий терапії псоріаза]. ІЖПСР. 2014; 5 : 5163–5169. [Google Академія]

32. Фіореллі Г. S-аденозилметіонін у лікуванні внутрішньопечінкового холестазу хронічних захворювань печінки: польові випробування. Сучасні терапевтичні дослідження. 1999; 60 : 335–348. [Google Академія]

33. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, Fiaccadori F, Bortolini M, Di Padova C. Пероральний S-аденозилметіонін у симптоматичному лікуванні внутрішньопечінкового холестазу. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження. Гастроентерології. 1990; 99 : 211–215. [Анотація] [Google Академія]

34. Подимова С.Д., Надінська М.І. [Клінічне випробування гептралу у хворих на хронічне дифузне захворювання печінки з синдромом внутрішньопечінкового холестазу], Клин Мед (Москва), 1998; 76 : 45–48. [Анотація] [Google Академія]

35. Івашкін В.Т., Маєвська М.В., Кобалава З.Д., Успенський Ю.П., Фоміних Ю.А., Розанов А.В., Толкачова В.В., Сотнікова Т.І., Аліханов Б.А., Горбачова І.А., Єршова О.Б., Знагиренко А.А., Соколов К.А., Сандер-Стракмаєр С. Адеметіонін для лікування внутрішньопечінкового холестазу, асоційованого з алкогольною хворобою печінки. Мінерва Гастроентерол Дітол. 2018; 64 : 208–219. [Анотація] [Google Академія]

36. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AF Гептрал (адеметіонін) у пацієнтів з внутрішньопечінковим холестазом при хронічному захворюванні печінки внаслідок неалкогольної хвороби печінки: результати багатоцентрового обсерваційного дослідження в Індії. J Indian Med Assoc. 2013; 111 : 856–859. [Анотація] [Google Академія]

37. Цинь Б., Го С., Чжао Ю., Цзоу С., Чжан К., Ван Цз., Цзен В., Чжан Д. Випробування адеметіоніну в лікуванні вірусних гепатитів внутрішньопечінкового біліарного застою. Чжунхуа ган цан бін за чжі. 2000; 8 : 158–160. [Анотація] [Google Академія]

38. Манзілло Г., Піччініно Ф., Сурренті С., Фрецца М., Джудічі Г.А., Ле Граці С. Багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження внутрішньовенного та перорального S-аденозил-1-метіоніну (SAMe) у холестатичних пацієнтів із захворюваннями печінки. Розслідування наркотиків. 1992; 4 : 90–100. [Google Академія]

39. Ван Б. Адеметіонін-1,4-бутандисульфонат в порівнянні з традиційною китайською медициною для лікування гепатоцелюлярної жовтяниці, що ускладнює хронічний вірусний гепатит. Клін Наркотик Інвест. 2001; 21 : 765–773. [Google Академія]

40. Ляо Б. Спостереження за ефективністю адеметіоніну в лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки. Ганзанг. 2011; 16 : 1-2. [Google Академія]

41. Ма Л. Спостереження за ефективністю лікування неалкогольного стеатогепатиту S-аденозил-метіоніном. Ганзанг. 2011; 16 : 1–4. [Google Академія]

42. Сантіні Д., Вінченці Б., Массачезі С, Пікарді А., Джентілуччі УФ, Еспозіто В., Ліуцці Г., Ла Чеза А., Роччі Л., Маркуччі Ф., Монтесарчіо В., Грогер А.М., Бонсіньорі М., Тоніні Г. Добавка S-аденозилметіоніну (AdoMet) для лікування ураження печінки, спричиненого хіміотерапією. Anticancer Res. 2003; 23 : 5173–5179. [Анотація] [Google Академія]

43. Ді Перрі Т, Сакко Т, Фесті Д. Адеметіонін у лікуванні хронічних захворювань печінки: багатоцентрове дослідження. Міжнародна гастероентерологія. 1999; 12 : 62–68. [Google Академія]

44. Горбаков В.В., Галік В.П., Кирилов С.М. [Досвід гептрального лікування дифузних захворювань печінки] Тер Арх. 1998; 70 : 82–86. [Анотація] [Google Академія]

45. Компанія Abbott створила фармацевтичний підрозділТрансметил 500 мг таблетки-вкладиші, 2017 р. [Google Scholar]

46. Мато Дж.М., Камара Ж., Фернандес де Пас Ж., Кабальєрія Л., Колл С., Кабальєро А., Гарсія-Буї Л., Бельтран Ж., Беніта В., Кабальєрія Дж., Сола Р., Морено-Отеро Р., Баррао Ф., Мартін-Дуче А., Корреа Я.А., Парес А., Баррао Е., Гарсія-Магаз І, Пуерта Дж., Морено Дж., Буассар Г., Ортіс П., Родес Ж. С-аденозилметіонін при алкогольному цирозі: рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, багатоцентрове клінічне дослідження. Ж. Гепатол. 1999; 30 : 1081–1089. [Анотація] [Google Академія]

47. Боттільєрі Т. S-аденозил-L-метіонін (SAMe): Молекулярна основа плейотрофної молекули. Am J Clin Nutr. 2002;76 : 1151S – 1157S. [анотація] [Google Scholar]

48. Чжан М., Карагін Т., Ван Х, Коен П.С., Ботчкіна Г., Сода К., Б'янкі М., Ульріх П., Керамі А., Шеррі Б., Трейсі К.Дж. Спермін пригнічує синтез прозапальних цитокінів у мононуклеарах людини: контррегуляторний механізм, який пригнічує імунну відповідь. J Exp Med. 1997; 185 : 1759–1768. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

49. Пфальцер А.С., Чой С.В., Таммен С.А., Парк Л.К., Боттіглієрі Т., Парнелл Л.Д., Ламон-Фава С. S-аденозилметіонін опосередковує пригнічення запальної реакції та зміни метилювання ДНК у макрофагах людини. Фізіолова геноміка. 2014; 46 : 617–623. [Анотація] [Google Академія]

50. Хевія Х., Варела-Рей М., Корралес Ф.Дж., Берасейн С., Мартінес-Шантар М.Л., Латаса М.І., Лу С.К., Мато Дж. М., Гарсія-Тревіджано Е. Р., Авіла М. А. 5’-метилтіоаденозин модулює запальну реакцію на ендотоксин у мишей щурів та гепатоцитів. Гепатологія. 2004; 39 : 1088–1098. [Анотація] [Google Академія]

51. Жуге Дж., Седербаум А.І. Виснаження S-аденозил-1-метіоніну циклолейцином підвищує токсичність цитохрому P450 2E1 у первинних гепатоцитах щурів. Arch Biochem Biophys. 2007; 466 : 177–185. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]

52. Сонг З, Уріарте С, Саху Р, Чен Т, Барве С, Хілл Д, Макклейн С. S-аденозилметіонін (SAMe) модулює вироблення інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-6, але не ФНП, через аденозиновий (A2) рецептор. . Біохім Біофіз Акта. 2005; 1743 : 205–213. [Анотація] [Google Академія]

53. Ко К., Ян Х., Нуреддін М., Іглесія-Ара А., Ся М., Вагнер С., Лука З., Мато Дж. М., Лу С. Зміни гомеостазу S-аденозилметіоніну та GSH при ендотоксемії у мишей. Лабораторія Інвест. 2008; 88 : 1121–1129. [Безкоштовна стаття від PMC for Europe] [Анотація] [Google Академія]