Эффективность раннего лечения S-аденозилметионина у пациентов с внутрипеченочным холестазом: систематический обзор

Нуреддин М [1] , Sander-Struckmeier S [2] , Мато JM [3]

Информация об авторе

Всемирный журнал гепатологии , 1 февраля 2020 г. , 12 (2): 46-63

DOI: 10.4254 / wjh.v12.i2.46 PMID: 32184941 PMCID: PMC7061266

Бесплатно цитать статьи Medline Поделиться через facebook Поделиться по почте Поделиться с

Аннотация

Предпосылки: S-аденозилметионин (AdoMet) представляет собой метаболически плейотропную молекулу, используемую для лечения внутрипеченочного холестаза (IHC) и хронических заболеваний печени. Хотя эффективность AdoMet была продемонстрирована ранее, ее систематические исследования в течение первых недель лечения не проводились. ЦЕЛЬ: систематически анализировать эффективность раннего лечения AdoMet у взрослых пациентов с ИГХ. МЕТОДЫ. Были рассмотрены исследования, в которых сообщалось об эффективности внутривенных, внутримышечных или пероральных форм AdoMet в течение 8 недель от начала лечения; три рандомизированных и шесть нерандомизированных исследований соответствовали критериям включения (регистрационный номер PROSPERO CRD42018090936). Из трех рандомизированных исследований два были двойными слепыми и плацебо-контролируемыми, а одно контролировалось компаратором с нечетким слепым методом и относительно высоким риском систематической ошибки. Средние сывороточные уровни аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), щелочной фосфатазы (ALP) и гамма-глутамилтрансферазы (γGT) после лечения AdoMet по сравнению с плацебо, препаратом сравнения или исходным уровнем были суммированы для определения различий в ферментах печени. Также были обобщены изменения клинических симптомов холестаза, о которых сообщают пациенты. РЕЗУЛЬТАТЫ: В обоих плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях сообщалось о значительном снижении уровней АЛТ в сыворотке крови при применении AdoMet по сравнению с плацебо в течение 2 недель. Один из них также сообщил о значительном снижении ЩФ, а другой сообщил о значительном снижении АСТ и γGT в течение 2 недель. В контролируемом компаратором рандомизированном исследовании, имевшем ряд заметных ограничений, сообщалось о значительном снижении уровней АЛТ и АСТ в сыворотке при применении AdoMet по сравнению с аспартатом калия-магния в течение 4 недель, но не в

течение 2 недель. Все нерандомизированные исследования (4/4), в которых изучались ALT, AST, ALP и / или γGT, сообщили о значительном снижении по крайней мере двух из этих параметров в течение 2 недель. Из пяти исследований, в которых оценивалась утомляемость, снижение наблюдалось в течение 2 недель в одном рандомизированном и двух нерандомизированных исследованиях. В оставшихся двух нерандомизированных исследованиях сообщалось об уменьшении утомляемости в течение 6 и 8 недель. Из четырех исследований, сообщающих о симптомах депрессии, в двух нерандомизированных исследованиях наблюдались улучшения в течение 2 недель, а в двух других - в течение 17 дней и 8 недель. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Данные как рандомизированных, так и нерандомизированных исследований показывают, что AdoMet улучшает некоторые биохимические параметры печени и симптомы холестаза в течение 2 недель, с дальнейшими улучшениями, наблюдаемыми в некоторых исследованиях после 4 и 8 недель лечения.

ЗАДНИЙ ПЛАН

S-аденозилметионин (AdoMet) представляет собой метаболически плейотропную молекулу, используемую для лечения внутрипеченочного холестаза (IHC) и хронических заболеваний печени. Хотя эффективность AdoMet была продемонстрирована ранее, ее систематические исследования в течение первых недель лечения не проводились.

Цель

Систематически анализировать эффективность раннего лечения AdoMet у взрослых пациентов с ИГХ.

МЕТОДЫ

Были рассмотрены исследования, сообщающие об эффективности внутривенных, внутримышечных или пероральных форм AdoMet в течение 8 недель от начала лечения; три рандомизированных и шесть нерандомизированных исследований соответствовали критериям включения (регистрационный номер PROSPERO CRD42018090936). Из трех рандомизированных исследований два были двойными слепыми и плацебо-контролируемыми, а одно контролировалось компаратором с нечетким слепым методом и относительно высоким риском систематической ошибки. Средние сывороточные уровни аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), щелочной фосфатазы (ALP) и гамма-глутамилтрансферазы (γGT) после лечения AdoMet по сравнению с плацебо, препаратом сравнения или исходным уровнем были суммированы для определения различий в ферментах печени. Также были обобщены изменения клинических симптомов холестаза, о которых сообщают пациенты.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В обоих плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях сообщалось о значительном снижении уровней АЛТ в сыворотке крови при применении AdoMet по сравнению с плацебо в течение 2 недель. Один из них также сообщил о значительном снижении ЩФ, а другой сообщил о значительном снижении АСТ и γGT в течение 2 недель. В контролируемом компаратором рандомизированном исследовании, имевшем ряд заметных ограничений, сообщалось о значительном снижении уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови при использовании AdoMet по сравнению саспартат калия-магния в течение 4 недель, но не в течение 2 недель. Все нерандомизированные исследования (4/4), в которых изучались ALT, AST, ALP и / или γGT, сообщили о значительном снижении по крайней мере двух из этих параметров в течение 2 недель. Из пяти исследований, в которых оценивалась утомляемость, снижение наблюдалось в течение 2 недель в одном рандомизированном и двух нерандомизированных исследованиях. В оставшихся двух нерандомизированных исследованиях сообщалось об уменьшении утомляемости в течение 6 и 8 недель. Из четырех исследований, сообщающих о симптомах депрессии, в двух нерандомизированных исследованиях наблюдались улучшения в течение 2 недель, а в двух других - в течение 17 дней и 8 недель.

ВЫВОД

Данные как рандомизированных, так и нерандомизированных исследований показывают, что AdoMet улучшает некоторые биохимические параметры печени и симптомы холестаза в течение 2 недель, с дальнейшими улучшениями, наблюдаемыми в некоторых исследованиях после 4 и 8 недель лечения.

Ключевые слова: S-аденозилметионин, Внутрипеченочный холестаз, Хроническая болезнь печени, Ферменты печени, Симптомы холестаза.

Основной совет: хронические заболевания печени связаны со значительной смертностью и заболеваемостью и являются серьезным бременем для здравоохранения. Следовательно, лечение, которое быстро обращает вспять или ингибирует ухудшение функции печени у пациентов с внутрипеченочным холестазом, может быть полезным. В этом исследовании мы даем новое представление об эффективности S-аденозилметионина в лечении этих пациентов, демонстрируя, что S-аденозилметионин улучшает некоторые биохимические параметры печени и симптомы холестаза в течение 2 недель, с дальнейшими улучшениями, наблюдаемыми в некоторых исследованиях через 4 и 8 недель. лечения.

ВВЕДЕНИЕ

Внутрипеченочный холестаз (IHC) - нарушение образования желчи или оттока желчи в результате гепатоцеллюлярных функциональных дефектов или обструктивных поражений внутрипеченочных желчных путей [1]. ИГХ является признаком нескольких хронических заболеваний печени, включая алкогольную болезнь печени (АБП), более поздние стадии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), лекарственное поражение печени

(ЛПП) и другие [2 , 3]. Хронические заболевания печени связаны со значительной смертностью и заболеваемостью и являются серьезным бременем для здравоохранения [1 , 4 , 5].

Клинические признаки и симптомы ИГХ включают зуд, желтуху и утомляемость, которые впоследствии могут быть связаны с депрессией, вегетативной дисфункцией и нарушениями сна [1]. Ферменты печени, такие как аланинаминотрансфераза (ALT), аспартатаминотрансфераза (AST), щелочная фосфатаза (ALP) и гамма-глутамилтрансфераза (γGT), могут быть повышены у пациентов с IHC, и изменения их уровней важны для постановки диагноза и оценки. ответ на лечение [1 , 6]. Например, ALP является ранним маркером, уровень которого часто повышается у бессимптомных пациентов, и уровни, в 1,5 раза превышающие верхний предел нормы, были предложены в качестве порога для дальнейшего диагностического анализа [1]. Действительно, повышение уровня ЩФ считается биомаркером реакции при холестатических заболеваниях печени [7 - 9]. Кроме того, недавно было предложено улучшение АЛТ для прогнозирования ответа на лечение у пациентов с НАЖБП [10]. Кроме того, устойчивое повышение уровня трансаминаз печени более чем в 10 раз свидетельствует о более высоком риске смерти у пациентов с заболеванием печени [6].

S-аденозилметионин (AdoMet, также сокращенно ГЕПТРАЛ и SAM) представляет собой молекулу , которая участвует в нескольких клеточных реакциях (трансметилировании, transsulfuration и aminopropylation; Рисунок Figure1),1), в качестве предшественника для синтеза глутатиона; он является основным донором метила в метилтрансферазных реакциях, модифицирующих ДНК, РНК, гистоны и другие белки [11 - 14]. Известно, что синтез AdoMet снижается при хронических заболеваниях печени, а истощение AdoMet способствует увеличению клеточной пролиферации и роста, что может быть вредным при хронических состояниях [11 , 13 - 15].

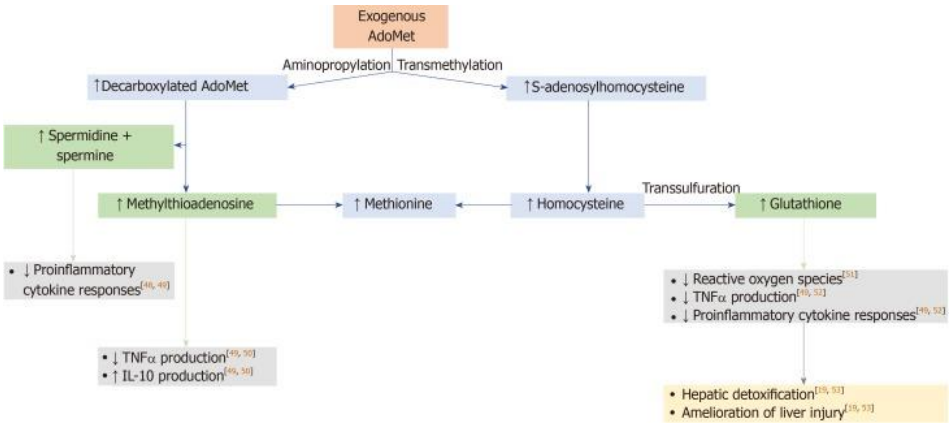

Рисунок 1. Механизм действия S-аденозилметионина [11 , 13 , 47]. S-аденозилметионин (AdoMet) -зависимые реакции метилирования дают S-аденозилгомоцистеин в качестве побочного продукта, а S-аденозилгомоцистеин расщепляется на аденозин и гомоцистеин S-аденозилгомоцистеин гидролазой. Реметилирование гомоцистеина с образованием метионина происходит под действием метионинсинтазы и бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы. В пути транссульфурации гомоцистеин превращается в цистеин, который является предшественником глутатиона,

ограничивающим скорость, посредствомферментативный процесс, катализируемый цистатионин-β-синтазой и цистатионазой. Для синтеза полиаминов AdoMet декарбоксилируется в реакции, катализируемой декарбоксилазой AdoMet. Преобладающими полиаминами в клетках млекопитающих являются спермидин и спермин, которые получают путем последовательного добавления аминопропильных групп из декарбоксилазы AdoMet; метилтиоаденозин является побочным продуктом этих реакций. Эти метаболиты AdoMet имеют биологические эффекты [48 - 52], что может улучшить печеночной детоксикации и амелиорацию поражения печени [19 , 53]. AdoMet: S-аденозилметионин; IL: интерлейкин; TNF: фактор некроза опухоли.

Доклинические исследования подтверждают потенциальную роль AdoMet в лечении хронических заболеваний печени [16 - 21]. На мышиных моделях НАЖБП прогрессирование до более тяжелого неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) связано с истощением AdoMet [18], в то время как добавление AdoMet снижает тяжесть НАСГ и улучшает функцию печени [17 , 20]. В модели холестаза на крысах путем перевязки желчных протоков животные, получавшие AdoMet перед перевязкой, показали меньший окислительный стресс и пониженное соотношение окисленного глутатиона к общему глутатиону, а также улучшение биохимических параметров печени [16]. Молекулярные механизмы, с помощью которых AdoMet ослабляет регуляцию синтетических ферментов глутатиона и увеличивает уровни глутатиона во время лигирования желчных протоков, были недавно очерчены, и они, по-видимому, включают индукцию фактора 2, связанного с ядерным фактором и эритроидом 2, и подавление белков Maf [19 , 21] .

Фармакокинетические исследования на здоровых добровольцах показали, что AdoMet имеет короткий конечный период полувыведения [81 мин после внутривенного (в / в) введения 100 мг; 101 мин после внутривенной дозы 500 мг] и быстро выводится (3,7 мл / мин / кг и 3,1 мл / мин / кг для доз 100 мг и 500 мг соответственно) [22]. Время достижения максимальной концентрации (T max) составляет 3-5 часов после перорального приема однократной дозы 400-1000 мг, при этом концентрации снижаются до исходного уровня в течение 24 часов [13]. Это согласуется с предыдущими измерениями лабильного баланса метила у здоровых добровольцев, которые показали, что синтез и катаболизм AdoMet были очень быстрыми [23]. Благодаря значительному эффекту первого прохождения [24] AdoMet легко биодоступен в печени,то есть орган-мишень. Быстрый метаболизм в печени, связанный с пероральным приемом, означает, что биодоступность AdoMet увеличивается при парентеральном введении [13].

Систематический обзор и метаанализ клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность AdoMet для лечения хронических заболеваний печени, продемонстрировали, что лечение AdoMet было связано со значительным улучшением некоторых биохимических параметров печени (общего билирубина и АСТ); однако эффективность AdoMet в первые недели лечения специально не оценивалась [25]. Хотя устойчивая эффективность лечения имеет решающее значение для пациентов с ИГХ, раннее начало эффективности также может быть ключевым фактором, способствующим быстрому улучшению функции печени и, как следствие, уменьшению ослабляющих симптомов холестаза. Основная цель этого систематического обзора заключалась в оценке эффективности AdoMet в улучшении биохимических показателей печени (АЛТ, АСТ, ЩФ и γGT) в течение 8 недель после начала лечения у взрослых пациентов с ИГХ. Вторичной целью было проанализировать эффективность AdoMet в улучшении клинических симптомов холестаза у этих пациентов в течение этого периода времени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Регистрация протокола

Протокол этого систематического обзора зарегистрирован в международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO; регистрационный номер CRD42018090936), и его можно просмотреть по адресу https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/ . Это исследование следовало

рекомендациям Заявления о предпочтительных элементах отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [26].

Критерии приемлемости

Опубликованные клинические испытания, в которых сообщалось об эффективности AdoMet в течение 8 недель от начала лечения, были рассмотрены для включения в этот систематический обзор.

Критериями включения были: (1) полнотекстовые статьи, опубликованные в период с 1 января 1990 г. по 10 июня 2019 г., в которых сообщалось о проспективных, рандомизированных, открытых и наблюдательных исследованиях; (2) Исследования с участием взрослых мужчин и женщин с IHC; (3) исследования, в которых сообщается об эффективности в / в, внутримышечных (в / м) или пероральных форм AdoMet с точки зрения изменений биохимических параметров печени (АЛТ, АСТ, ЩФ и γGT); и (4) исследования, в которых сообщается об эффективности AdoMet в течение первых 8 недель лечения по сравнению с контрольными (компаратор или плацебо) или исходными значениями.

Исследования ИГХ у беременных не соответствовали критериям включения из-за различий в основной патологии у пациенток с ИГХ беременности по сравнению с пациентами с ИГХ, не связанными с беременностью [27]. Обзорные статьи, ретроспективные исследования и исследования на животных также были исключены. Отобранные в короткий список полнотекстовые статьи, опубликованные не на английском языке, были переведены на английский.

Источники информации

В базах данных PubMed и Embase был проведен поиск соответствующих статей, которые отвечали критериям включения, изложенным выше. Дополнительные статьи, которые не были доступны через PubMed или Embase, были определены путем поиска в списках литературы и контактов с авторами этого исследования.

Для поиска в PubMed статей, опубликованных в период с 1 января 1990 г. по 10 июня 2019 г., использовались следующие термины: AdoMet OR samyr OR трансметил OR гептрал OR адеметионин OR саденозил-L-метионин OR S-аденозил-L-метионин 1,4-бутандисульфонат ИЛИ толуолсульфонат, ИЛИ тозилат, ИЛИ тозилатдисульфат, ИЛИ дисульфат моноолеат, И (внутрипеченочный холестаз, ИЛИ алкогольная болезнь печени, ИЛИ неалкогольная болезнь печени, ИЛИ неалкогольный стеатогепатит, ИЛИ лекарственное поражение печени, ИЛИ хроническое заболевание печени) НЕ беременность. Эти условия были адаптированы для поиска в Embase.

Выбор исследования

Первоначальные результаты поиска литературы сравнивались с заранее установленными критериями включения для удаления статей с использованием их названий и аннотаций. Исключенные статьи включали те, которые сообщали об исследованиях у детей, исследованиях, в которых не сообщалось о заранее определенных показателях результатов, представляющих интерес, и тезисах конференций. На этом начальном этапе скрининга были включены все исследования, сообщающие об исходах при хронических заболеваниях печени, чтобы гарантировать, что любые исследования с участием пациентов с ИГХ не были ошибочно исключены. Затем были детально изучены полные тексты остальных статей, чтобы определить их пригодность для включения в обзор; исследования, сообщающие об исходах при хронических заболеваниях печени, которые не включали пациентов с ИГХ, были удалены на этом этапе.

Извлечение данных

Данные были извлечены из включенных статей, и результаты обсуждались между авторами. Запросы относительно данных, представленных в статьях, были решены путем консультаций со статистиками и переписки с исследователями исследования.

Информация, извлеченная из выбранных статей, включала ссылку на ссылку, страну, в которой проводилось исследование, дизайн исследования, популяцию пациентов, подробные сведения об исследованиях, количество пациентов в каждой группе лечения, протокол лечения AdoMet, продолжительность лечения в рамках исследования и данные, касающиеся по заранее определенным критериям исхода (биохимические параметры и симптомы холестаза).

Суммарные меры

Средние сывороточные уровни ALT, AST, ALP и γGT после лечения AdoMet по сравнению с плацебо, компаратором или исходным уровнем были суммированы для оценки эффективности AdoMet в течение первых 8 недель лечения. Кроме того, для определения различий в клинических симптомах холестаза после лечения с помощью AdoMet были суммированы средние значения сообщаемой пациентом усталости и симптомов депрессии по сравнению с плацебо, препаратом сравнения или исходным уровнем. Результаты этого исследования были описаны с использованием субъективных оценок.

Риск предвзятости

Риск систематической ошибки в исследованиях был ограничен путем обеспечения всестороннего поиска всех подходящих опубликованных исследований и независимой оценки исследований, выявленных в результате этих поисков, членами группы обзора.

Для включения в этот обзор подходили как рандомизированные, так и нерандомизированные исследования. Поскольку области, в которых может возникать систематическая ошибка, различаются между рандомизированными и нерандомизированными исследованиями, для этих двух типов исследований был проведен отдельный анализ риска систематической ошибки. Риск систематической ошибки в отдельных рандомизированных исследованиях определялся путем оценки следующих областей в соответствии с Кокрановским инструментом для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях [28].]: (1) адекватность генерации последовательностей; (2) Адекватность сокрытия распределения; (3) адекватность ослепления; (4) Обработка неполных данных о результатах; (5) Выборочная отчетность о результатах; и (6) любой другой источник предвзятости. Риск систематической ошибки в отдельных нерандомизированных исследованиях определялся путем оценки следующих областей в соответствии с инструментом оценки риска систематической ошибки для нерандомизированных исследований (RoBANS) [29]: (1) Адекватность выбора участники; (2) адекватность учета смешивающих переменных; (3) адекватность измерения воздействия; (4) Адекватность оценки результатов ослепления; (5) Обработка неполных данных о результатах; и (6) выборочная отчетность о результатах.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Выбор исследования

Процесс отбора исследования обобщены на рисунке Figure2.2 . Всего в результате поиска в базе данных было получено 115 рефератов (28 из PubMed, 87 из Embase). Десять дополнительных ссылок были обнаружены путем поиска в списках литературы и через контакты с авторами этого исследования. После удаления 12 дублирующих записей осталось 113 рефератов, которые были проверены на соответствие критериям приемлемости; из них 87 были исключены. Полнотекстовые статьи были оценены в оставшихся 26 исследованиях, и еще 17 были исключены. Всего было определено, что 9 исследований могут быть включены в систематический обзор.

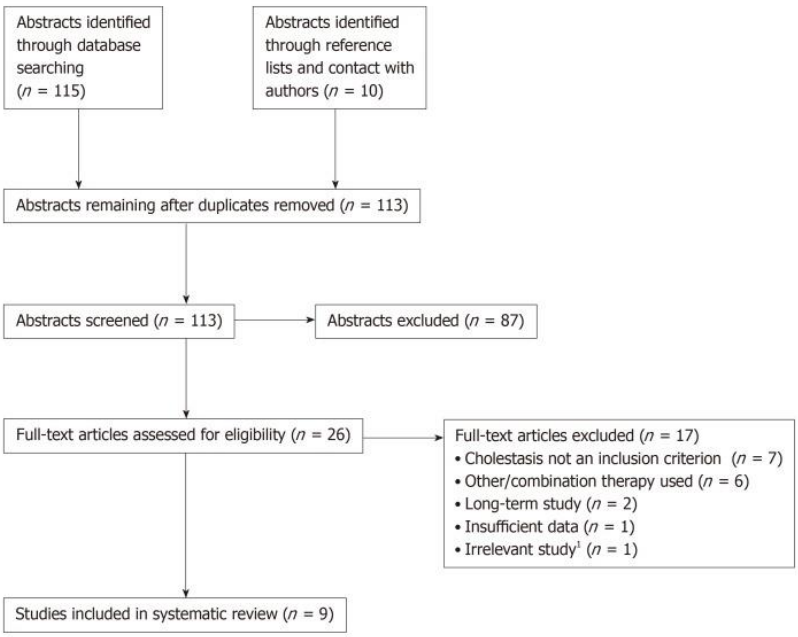

Рисунок 2. Блок-схема процесса отбора исследования. 1 Это исследование оценивало использование AdoMet при псориазе и не включало данных о хронических заболеваниях печени.

Характеристики исследования

Характеристики включенных исследований представлены в таблице 1.

Исследование	Страна	Дизайн исследования	Болезнь	Вмешательство и доза		Продолжительность лечения	Доступные параметры
Рандомизированные исследования							
Фрезза и др. [33], 1990 г.	Италия	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Хроническая болезнь печени с ИГХ (N = 220)	Адомет 1600 мг перорально ежедневно (n = 110)	Плацебо (n = 110)	2 нед.	ALT, AST, ALP, γGT, усталость
Манзилло и др. [38], 1992 г.	Италия	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	ИГХ (N = 343)	Адомет 800 мг внутривенно ежедневно (n = 180)	Плацебо (n = 163)	2 нед.	АЛТ, АСТ, ЩФ, γGT
Цинь и др. [37], 2000 1	Китай	Рандомизированное исследование в	Внутрипеченочный холестатический	AdoMet 1000 мг внутривенно	Аспартат калия -	4 недели	АЛТ, АСТ, ЩФ

		параллельных группах, контролируемое компаратором	вирусный гепатит (N = 30)	ежедневно (n = 15)	магния 20 мл в день (n = 15)		
Нерандомизированные исследования							
Подымова и др. [34], 1998 1	Россия	Наблюдательное, исходное контролируемое исследование	Хроническая болезнь печени с ИГХ (N = 32)	AdoMet 800 мг внутривенно ежедневно в течение 16 дней (первая фаза), затем 1600 мг перорально ежедневно в течение 16 дней (вторая фаза)	32 дн.	АЛТ, АСТ, ЩФ, γGT, астенический синдром 2	
Фиорелли [32], 1999 г.	Италия	Многоцентровое открытое исследование с исходным контролем	ИГХ, осложняющее хроническое заболевание печени (N = 640)	AdoMet 500 мг внутримышечно (n = 338) или 800 мг внутривенно (n = 302) ежедневно	15 дней	АЛТ, АСТ, ЩФ, γGT	
Вирукалпаттиго-палратнам и др. [36], 2013 г.	Индия	Многоцентровое наблюдательное исследование с исходным контролем	ИГХ на фоне хронической НАЖБП (N = 250)	Адомет 800-1200 мг ежедневно для 239/243 (98,4%) пациентов 3	6 недель	ALT, AST, ALP, γGT, усталость	

1 Опубликованные исследования переведены на английский с языка оригинала;

2 Обычно проявляется раздражительностью, слабостью, утомляемостью и нестабильным настроением;

3 4/243 пациента (1,6%) получали дозы <800 мг / сут. AdoMet: S-аденозилметионин; ALD: алкогольная болезнь печени; ALP: щелочная фосфатаза; АЛТ: аланинаминотрансфераза; AST: аспартатаминотрансфераза; КТ: химиотерапия; ЛПП: лекарственное поражение печени; γGT: гамма-глутамилтрансфераза; ИГХ: внутрипеченочный холестаз; im: внутримышечно; iv: внутривенно; НАЖБП: неалкогольная жировая болезнь печени.

Были включены три рандомизированных исследования и шесть нерандомизированных (наблюдательных) исследований пациентов с ИГХ. Что касается заболеваний печени, в два исследования были включены пациенты с ИГХ и ЛПП [30 , 31], в трех - ИГХ и хронические заболевания печени различной этиологии [32 - 34], в одном - ИГХ с АБП [35], а в одном - ИГХ с НАЖБП [36]. Два оставшихся исследования включали пациентов с ИГХ и вирусным гепатитом [37] и ИГХ, вызванными острым гепатитом или хроническим заболеванием печени [38].

В двух из трех рандомизированных исследований применялось лечение AdoMet по сравнению с плацебо [33 , 38]. Остальное рандомизированное исследование оценивало AdoMet против калия магния аспартат [39 - 41]. В наблюдательных исследованиях не использовались компараторы.

АдоМет вводили внутривенно, внутримышечно или перорально; в / в дозы в основном находились в диапазоне 400-1000 мг / сут; в / м дозы составляли 400-800 мг / сут; и пероральные дозы составляли 800-1600 мг / сут. В нескольких исследованиях лечение Адометом начиналось с внутривенного или внутримышечного введения, а затем через 2-4 недели было переведено на пероральное введение. Общая продолжительность лечения AdoMet варьировала от 2 до 8 недель (8 недель были предварительно определенным верхним пределом включения).

Во всех включенных исследованиях сообщали о биохимических параметрах печени, а в шести также приводились данные о заранее определенных симптомах холестаза. В целом для этого обзора были собраны данные от 1791 пациента, из которых 1503 получали AdoMet, 273 получали плацебо и 15 получали препарат сравнения (аспартат калия-магния).

Риск предвзятости

Рандомизированное исследование: Резюме риски смещения в каждом из трех рандомизированных исследований приведены в таблице Table2.2 . Включенные домены соответствуют Кокрановскому инструменту для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях [28]. Ни в одном из исследований не сообщалось об информации о сокрытии распределения. Схема ослепления была неясна в одном исследовании, и в том же исследовании использовался активный компаратор в контрольной группе, что привело к возможной систематической ошибке [37]. Это исследование также было очень маленьким, только с 15 пациентами в каждой группе лечения, а конечные точки исследования не были четко определены в методологии, что потенциально могло внести дополнительную систематическую ошибку. Таким образом, в систематическом обзоре двум плацебо-контролируемым исследованиям был придан больший вес.

Таблица 2

Оценка риска систематической ошибки для включенных рандомизированных исследований

	Риск предвзятости (домены)					
Исследование	**Генерация неадекватной последовательности**	**Неадекватное сокрытие распределения**	**Неадекватное ослепление**	**Неадекватная обработка неполных данных о результатах**	**Выборочная отчетность о результатах**	**Другая предвзятость**
Фрезза и др. [33], 1990 г.	Низкий	Не понятно	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий

Исследование	Риск предвзятости (домены)					
	Генерация неадекватной последовательности	Неадекватное сокрытие распределения	Неадекватное ослепление	Неадекватная обработка неполных данных о результатах	Выборочная отчетность о результатах	Другая предвзятость
Манзилло и др. [38], 1992 г.	Низкий	Не понятно	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий
Цинь и др. [37], 2000 г.	Низкий	Не понятно	Не понятно	Низкий	Низкий	Высоко

Риск систематической ошибки в каждой области оценивался как низкий, неясный или высокий с использованием Кокрановского инструмента оценки риска систематической ошибки для рандомизированных исследований [28].

Нерандомизированное исследование: Резюме риски смещения в каждом из шести нерандомизированных исследований приведены в таблице Table3.3 . Включенные домены соответствуют инструменту RoBANS для оценки риска систематической ошибки в нерандомизированных исследованиях [29]. В большинстве исследований не сообщалось о смешанных переменных, но в одном из них были выявлены различия в исходных клинических характеристиках между группами лечения [32]. Пять исследований включали результаты, сообщаемые пациентами, и поэтому были оценены как имеющие высокий риск систематической ошибки измерения [30 , 31 , 34 - 36]. Два исследования показали неполные данные об исходах: Virukalpattigopalratnamи др. [36] представили данные для 244 пациентов на исходном уровне и 243 пациентов на визите 1, без объяснения причин пропавшего пациента; и Ларионова и др. [30] сообщили данные для 99, 95 и 73 пациентов на исходном уровне, на 14-й и 42-й день соответственно, без объяснения отсутствующих данных.

Таблица 3

Оценка риска систематической ошибки для включенных нерандомизированных исследований

Исследование	Риск предвзятости (домены)					
	Неадекватный отбор участников	Неадекватный учет смешивающих переменных	Неадекватное измерение воздействия	Неадекватное ослепление оценок результатов	Неадекватная обработка неполных данных о результатах	Выборочная отчетность о результатах
Подымова и др. [34], 1998 1	Не понятно	Не понятно	Высоко	Не понятно	Не понятно	Низкий
Фиорелли [32], 1999 г.	Высоко	Высоко	Низкий	Не понятно	Низкий	Низкий
Вирукалпаттиго-палратнам и др. [36], 2013 г.	Не понятно	Не понятно	Высоко	Не понятно	Высоко	Низкий

	Риск предвзятости (домены)					
Исследование	**Неадекватный отбор участников**	**Неадекватный учет смешивающих переменных**	**Неадекватное измерение воздействия**	**Неадекватное ослепление оценок результатов**	**Неадекватная обработка неполных данных о результатах**	**Выборочная отчетность о результатах**
Перламутров и др. [31], 2014 г.	Не понятно	Не понятно	Высоко	Не понятно	Низкий	Низкий
Ларионова и др. [30], 2015 [1]	Не понятно	Не понятно	Высоко	Не понятно	Высоко	Низкий
Ивашкин и др. [35], 2018 г.	Не понятно	Не понятно	Высоко	Не понятно	Низкий	Низкий

[1] Опубликованные исследования переведены на английский с языка оригинала. Риск систематической ошибки в каждой области оценивался как низкий, неясный или высокий с использованием инструмента оценки риска систематической ошибки для нерандомизированных исследований [29].

Эффективность раннего лечения AdoMet: параметры печени

Эффективность в течение 2 недель: Два рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований сообщили о значительном сокращении в двух или более из четырех параметров печени изучали в течение 2 недель от начала лечения AdoMet (таблица (table44) [33 , 38]. Frezza et al [33] продемонстрировали значительное снижение АЛТ на 2-й неделе (P <0,05) и ЩФ на 1-й неделе (P <0,05) и 2-й неделе (P <0,01), но не наблюдали значительных изменений в AST или γGT на любой из этих временных точек. Manzillo et al [38] продемонстрировали значительное снижение уровней ALT, AST и γGT (P <0,01 доP <0,05) на 2 неделе, но не наблюдали значительных изменений ЩФ.

Таблица 4

Обобщение данных об исходах, относящихся к заранее определенным биохимическим параметрам печени (рандомизированные исследования)

		Исходный уровень		После лечения					
Болезнь	**Вмешательство**	**AdoMet**	**Плацебо / компаратор**	**AdoMet**	**Плацебо / компаратор**	**Статистический метод**	**Значение *P***		
ALT									
АЛТ (мк	Фрезза и др. [33], 1990 г.	Хроническая болезнь печени с	AdoMet (*n* = 110) по *сра*	3,3 ± 0,4 (среднее ±	2,8 ± 0,3	2,3 ± 0,2 (неделя 1), 1,5 ± 0,1	2,4 ± 0,2 (неделя 1),	Сплит-анализ	Не сообщалось на неделе 1, *P* <0,05 по *сравнению с* плацебо на неделе 2

		Исходный уровень		После лечения					
Болезнь	**Вмешательство**	**AdoMet**	**Плацебо / компаратор**	**AdoMet**	**Плацебо / компаратор**	**Статистический метод**	**Значение *P***		
кат / л)		ИГХ (*N* = 220)	*внению с* плацебо (*n* = 110)	стандартная ошибка)		(неделя 2)	2,2 ± 0,2 (неделя 2)		
АЛТ (мккат / л)	Манзилло и др. [38], 1992 г.	ИГХ (*N* = 343)	AdoMet (*n* = 180) по *сравнению с* плацебо (*n* = 163)	1,2 (1,1, 1,4) (среднее, 95% ДИ)	1,2 (1,1, 1,4)	0,8 (0,7, 0,9)	1,0 (0,9, 1,2)	Сплит-анализ (MANOVA)	*P* <0,01 взаимодействие лечения и времени по *сравнению* с плацебо на 2 неделе
ALT (Ед / л)	Цинь и др. [37], 2000 1	Внутрипеченочный холестатический вирусный гепатит (*N* = 30)	AdoMet (*n* = 15) по *сравнению с* аспартатом калия-магния (*n* = 15)	198,5 ± 75,2 (среднее ± стандартное отклонение)	190,6 ± 71,2	127,0 ± 47,5 (неделя 2), 48,2 ± 43,5 (неделя 4)	130,2 ± 47,2 (2 неделя), 67,7 ± 27,2 (4 неделя)	x^2 тест для сравнения ставок ; *t*- тест для сравнения средних	NS на 2 неделе *P* <0,05 по *сравнению с* компаратором на 4 неделе
AST									
АСТ (мккат / л)	Фрезза и др. [33], 1990 г.	Хроническая болезнь печени с ИГХ (*N* = 220)	AdoMet (*n* = 110) по *сравнению с* плацебо (*n* = 110)	2,4 ± 0,2 (среднее ± стандартная ошибка)	2,1 ± 0,2	1,8 ± 0,1 (неделя 1), 1,3 ± 0,1 (неделя 2)	1,8 ± 0,2 (неделя 1), 1,7 ± 0,2 (неделя 2)	Сплит-анализ	NS *против* плацебо на 1-й и 2-й неделях

		Исходный уровень		После лечения					
Болезнь	**Вмешательство**	**AdoMet**	**Плацебо / компаратор**	**AdoMet**	**Плацебо / компаратор**	**Статистический метод**	**Значение *P***		
АСТ (мккат / л)	Манзилло и др. [38], 1992 г.	ИГХ (*N* = 343)	AdoMet (*n* = 180) по *сравнению с* плацебо (*n* = 163)	1,4 (1,2, 1,6) (среднее, 95% ДИ)	1,3 (1,2, 1,5)	0,9 (0,9, 1,1)	1,0 (0,9, 1,2)	Сплит-анализ (MANOVA)	*P* <0,05 Взаимодействие *между* курсами лечения *и* плацебо на 2 неделе
АСТ (Ед / л)	Цинь и др. [37], 2000 1	Внутрипеченочный холестатический вирусный гепатит (*N* = 30)	AdoMet (*n* = 15) по *сравнению с* аспартатом калия-магния (*n* = 15)	127,0 ± 60,7 (среднее ± стандартное отклонение)	118,2 ± 58,7	84,6 ± 33,8 (2 неделя), 45,6 ± 28,2 (4 неделя)	78,3 ± 38,5 (2 неделя), 52,7 ± 25,3 (4 неделя)	x^2 тест для сравнения ставок; *t*- тест для сравнения средних	NS на 2 неделе *P* <0,05 по *сравнению с* компаратором на 4 неделе
ALP									
ЩФ (мккат / л)	Фрезза и др. [33], 1990 г.	Хроническая болезнь печени с ИГХ (*N* = 220)	AdoMet (*n* = 110) по *сравнению с* плацебо (*n* = 110)	4,5 ± 0,3 (среднее ± стандартная ошибка)	4,7 ± 0,3	3,7 ± 0,3 (неделя 1), 3,2 ± 0,2 (неделя 2)	4,6 ± 0,3 (неделя 1), 4,4 ± 0,3 (неделя 2)	Сплит-анализ	*P* <0,05 по *сравнению с* плацебо на неделе 1, *P* <0,01 по *сравнению с* плацебо на неделе 2
ЩФ (мккат / л)	Манзилло и др. [38], 1992 г.	ИГХ (*N* = 343)	AdoMet (*n* = 180) по *сравнению с* плац	4,8 (4,2, 5,5) (среднее, 95% ДИ)	4,9 (4,3, 5,7)	3,9 (3,4, 4,4)	4,0 (3,4, 4,7)	Сплит-анализ (MANOVA)	NS *против* плацебо на 2 неделе

		Исходный уровень		После лечения					
Болезнь	**Вмешательство**	**AdoMet**	**Плацебо / компаратор**	**AdoMet**	**Плацебо / компаратор**	**Статистический метод**	**Значение *P***		
			ебо (*n* = 163)						
ALP (Ед / л)	Цинь и др. [37], 2000 [1]	Внутрипеченочный холестатический вирусный гепатит (*N* = 30)	AdoMet (*n* = 15) по *сравнению с* аспартатом калия-магния (*n* = 15)	203,2 ± 39,5 (среднее ± стандартное отклонение)	202,8 ± 39,4	93,5 ± 33,7 (неделя 2), 85,6 ± 20,6 (неделя 4)	97,5 ± 33,0 (2 неделя), 89,1 ± 27,8 (4 неделя)	x^2 тест для сравнения ставок; *t*- тест для сравнения средних	NS *против* компаратора на 2-й и 4-й неделях
γGT									
γGT (мккат / л)	Фрезза и др. [33], 1990 г.	Хроническая болезнь печени с ИГХ (*N* = 220)	AdoMet (*n* = 110) по *сравнению с* плацебо (*n* = 110)	2,5 ± 0,3 (среднее ± стандартная ошибка)	2,2 ± 0,2	1,9 ± 0,3 (неделя 1), 1,5 ± 0,2 (неделя 2)	1,9 ± 0,1 (неделя 1), 1,7 ± 0,1 (неделя 2)	Сплит-анализ	NS на неделе 1 или неделе 2
γGT (мккат / л)	Манзилло и др. [38], 1992 г.	ИГХ (*N* = 343)	AdoMet (*n* = 180) по *сравнению с* плацебо (*n* = 163)	1,9 (1,6, 2,2) (среднее, 95% ДИ)	1,8 (1,6, 2,2)	1,2 (1,0, 1,3)	1,3 (1,1, 1,6)	Сплит-анализ (MANOVA)	*P* <0,05 лечение-к-времени взаимодействия *V* сек плацебо на 2 -й неделе

[1] Опубликованные исследования переведены на английский с языка оригинала. AdoMet: S-аденозилметионин; ALP: щелочная фосфатаза; АЛТ: аланинаминотрансфераза; AST: аспартатаминотрансфераза; CI: доверительный интервал; γGT: гамма-глутамилтрансфераза; ИГХ:

внутрипеченочный холестаз; MANOVA: многомерный дисперсионный анализ; NS: Не имеет значения; SD: стандартное отклонение; SE: Стандартная ошибка.

Напротив, небольшое исследование, контролируемое компаратором, не сообщило о значительном снижении АЛТ, АСТ или ЩФ по сравнению с аспартатом калия и магния на 2 неделе [37].

Все четыре нерандомизированных исследований , в которых изменения в исследованных АЛТ, АСТ, ЩФ, и / или γGT в течение 2 недель начала лечения AdoMet сообщили значительное снижение по меньшей мере , двух из этих параметров (табл (Table55) [30 - 32 , 35]. Fiorelli [32] и Perlamutrov et al [31] сообщили о значительном снижении ALT, AST, ALP и γGT в течение этого периода времени (P < 0,01 до P < 0,05). Larionova et al [30] сообщили о значительном сокращении АЛТ и АСТ на 2 неделе (оба P < 0,001) и Ивашкин и др. [35] сообщил о значительном снижении ALP и γGT на 2 неделе (P <0,0001 для обоих параметров).

Таблица 5

Сводные данные об исходах, относящиеся к заранее определенным биохимическим параметрам печени (нерандомизированные исследования)

Параметр	**Исследование**	**Болезнь**	**Вмешательство**	**Исходный уровень**	**После лечения**	**Статистический метод**	**Значение *P***
ALT							
АЛТ (ME)	Подымова и др. [34], 1998 1	Хроническая болезнь печени с ИГХ (*N* = 32)	AdoMet	109,3 ± 26,4 (среднее ± стандартное отклонение)	74,4 ± 167,0 (день 17), 40,5 ± 14,5 (день 33)	NR	*P* > 0,1 по *сравнению с* исходным уровнем на 17-й день, *P* > 0,05 по *сравнению с* исходным уровнем на 33-й день
ALT (Ед / л)	Фиорелли [32], 1999 г.	ИГХ, осложняющее хроническое заболевание печени (*N* = 640)	AdoMet im или iv	im: 96 ± 6,1, iv: 92 ± 5,6 (среднее ± стандартная ошибка)	в / м: 84 ± 5,3 (день 7), 76 ± 5,6 (день 15), в / в: 84 ± 4,3 (день 7), 76 ± 3,6 (день 15)	Непараметрический тест Фридмана	*P* <0,01 по *сравнению с* исходным уровнем на 7 и 15 дни как для в / м, так и для в / в
ALT (Ед / л)	Вирукалпатиго-палратнам и	ИГХ на фоне хроническо	AdoMet	124,4 (среднее)	62,1	Знаковый ранговый тест Вилкоксона	*P* <0,05 по *сравнению*

Параметр	Исследование	Болезнь	Вмешательство	Исходный уровень	После лечения	Статистический метод	Значение *P*
	др. [36], 2013 г.	й НАЖБП (*N* = 250)					*с* исходным уровнем на 6 неделе
ALT (Ед / л)	Перламутров и др. [31], 2014 г.	ЛПП с ИГХ (*N* = 105)	AdoMet	NR	NR	Коэффициент корреляции Спирмена	*P* <0,05 по *сравнению с* исходным уровнем на 2-й и 6-й неделях
ALT (Ед / л)	Ларионова и др. [30], 2015 1	ЛПП вследствие КТ и доказательства ИГХ (*N* = 99)	AdoMet	137,3 (медиана)	68,5 (день 14), 55,2 (день 42)	NR	*P* <0,001 по *сравнению с* исходным уровнем на 14 и 42 день
AST							
АСТ (МЕ)	Подымова и др. [34], 1998 1	Хроническая болезнь печени с ИГХ (*N* = 32)	AdoMet	105,9 ± 21,5 (среднее ± стандартное отклонение)	66,4 ± 13,9 (день 17), 32,5 ± 10,0 (день 33)	NR	*P* > 0,1 по *сравнению с* исходным уровнем на 17-й день *P* > 0,01 по *сравнению с* исходным уровнем на 33-й день
АСТ (Ед / л)	Фиорелли [32], 1999 г.	ИГХ, осложняющее хроническое заболевание печени (*N* = 640)	AdoMet im или iv	im: 104 ± 4,2, iv: 116 ± 5,7 (среднее ± стандартная ошибка)	в / м: 96 ± 4,4 (день 7), 88,0 ± 4,8 (день 15), в / в: 100 ± 4,1 (день 7), 92,0 ± 4,1 (день 15)	Непараметрический тест Фридмана	*P* <0,01 по *сравнению с* исходным уровнем на 7 и 15 дни как для в / м, так и для в / в

Параметр	Исследование	Болезнь	Вмешательство	Исходный уровень	После лечения	Статистический метод	Значение *P*
АСТ (Ед / л)	Вирукалпатт иго-палратнам и др. [36], 2013 г.	ИГХ на фоне хронической НАЖБП (*N* = 250)	AdoMet	130,8 (среднее)	61,6	Знаковый ранговый тест Вилкоксона	*P* <0,05 по *сравнению с* исходным уровнем на 6 неделе
АСТ (Ед / л)	Перламутров и др. [31], 2014 г.	ЛПП с ИГХ (*N* = 105)	AdoMet	NR	NR	Коэффициент корреляции Спирмена	*P* <0,05 по *сравнению с* исходным уровнем на 2-й и 6-й неделях
АСТ (Ед / л)	Ларионова и др. [30], 2015 1	ЛПП вследствие КТ и доказательства ИГХ (*N* = 99)	AdoMet	103,3 (медиана)	49,7 (день 14), 41,0 (день 42)	NR	*P* <0,001 по *сравнению с* исходным уровнем на 14 и 42 день
ALP							
ALP (Ед / л)	Подымова и др. [34], 1998 1	Хроническая болезнь печени с ИГХ (*N* = 32)	AdoMet	676,9 ± 154,8 (среднее ± стандартное отклонение)	596,5 ± 144,2 (день 17), 446,2 ± 175,1 (день 33)	NR	*P* > 0,1 по *сравнению с* исходным уровнем на 17-й день, *P* > 0,1 по *сравнению с* исходным уровнем на 33-й день
ALP (Ед / л)	Фиорелли [32], 1999 г.	ИГХ, осложняющее хроническое заболевание печени (*N* = 640)	AdoMet im или iv	im: 259,5 ± 10,8, iv: 276,5 ± 13,7 (среднее ± стандартная ошибка)	в / м: 217,0 ± 10,5 (день 7), 191,5 ± 10,2 (день 15), в / в: 234,0 ± 14,3 (день	Непараметрический тест Фридмана	*P* <0,01 по *сравнению с* исходным уровнем на 7 и 15 дни как для в / м,

Параметр	Исследование	Болезнь	Вмешательство	Исходный уровень	После лечения	Статистический метод	Значение *P*
					7), 208,5 ± 13,6 (день 15)		так и для в / в
ALP (Ед / л)	Вирукалпатт иго-палратнам и др. [36], 2013 г.	ИГХ на фоне хронического НАЖБП (*N* = 250)	AdoMet	230,6 (среднее)	165,3	Знаковый ранговый тест Вилкоксона	*P* <0,05 по *сравнению с* исходным уровнем на 6 неделе
ALP (Ед / л)	Перламутров и др. [31], 2014 г.	ЛПП с ИГХ (*N* = 105)	AdoMet	NR	NR	Коэффициент корреляции Спирмена	*P* <0,05 по *сравнению с* исходным уровнем на неделе 2, *P* <0,05 по *сравнению с* исходным уровнем на неделе 6
ALP (Ед / л)	Ивашкин и др. [35], 2018 г.	IHC из-за ALD (*N* = 72)	AdoMet	241,2	167,9 (неделя 2), 152,2 (неделя 8)	ANCOVA	*P* <0,0001 по *сравнению с* исходным уровнем на 2-й и 8-й неделях
γGT							
γGT (ME)	Подымова и др. [34], 1998 1	Хроническая болезнь печени с ИГХ (*N* = 32)	AdoMet	153,5 ± 36,1 (среднее ± стандартное отклонение)	145,1 ± 50,1 (день 17), 51,8 ± 16,1 (день 33)	NR	*P* > 0,1 по *сравнению с* исходным уровнем на 17-й день, *P* > 0,05 по *сравнению с* исходным уровнем на 33-й день

Параметр	Исследование	Болезнь	Вмешательство	Исходный уровень	После лечения	Статистический метод	Значение *P*
γGT (Ед / л)	Фиорелли [32], 1999 г.	ИГХ, осложняющее хроническое заболевание печени (*N* = 640)	AdoMet im или iv	im: 240,7 ± 20,0, iv: 303,4 ± 36,1	в / м: 195,1 ± 16,0 (день 7), 160,9 ± 10,0 (день 15), в / в: 218,0 ± 17,7 (день 7), 189,4 ± 17,3 (день 15)	Непараметрический тест Фридмана	*P* <0,01 по *сравнению с* исходным уровнем на 7 и 15 дни как для в / м, так и для в / в
γGT (Ед / л)	Вирукалпатт иго-палратнам и др. [36], 2013 г.	ИГХ на фоне хронической НАЖБП (*N* = 250)	AdoMet	151,5 (среднее)	90,8 (среднее)	Знаковый ранговый тест Вилкоксона	*P* <0,05 по *сравнению с* исходным уровнем на 6 неделе
γGT (Ед / л)	Перламутров и др. [31], 2014 г.	ЛПП с ИГХ (*N* = 105)	AdoMet	NR	NR	Коэффициент корреляции Спирмена	*P* <0,05 по *сравнению с* исходным уровнем на неделе 2, *P* <0,05 по *сравнению с* исходным уровнем на неделе 6
γGT (Ед / л)	Ивашкин и др. [35], 2018 г.	IHC из-за ALD (*N* = 72)	AdoMet	NR	Среднее изменение ± стандартное отклонение: -197,0 ± 403,5 (неделя 2), -233,8 ± 407,1 (неделя 8)	ANCOVA	*P* <0,0001 по *сравнению с* исходным уровнем на 2-й и 8-й неделях

[1] Опубликованные исследования переведены на английский с языка оригинала. AdoMet: S-аденозилметионин; ALD: алкогольная болезнь печени; ALP: щелочная фосфатаза; АЛТ: аланинаминотрансфераза; ANOVA: дисперсионный анализ; ANCOVA: ковариационный анализ; AST: аспартатаминотрансфераза; CI: доверительный интервал; КТ: химиотерапия; ЛПП: лекарственное поражение печени; γGT: гамма-глутамилтрансфераза; ИГХ: внутрипеченочный холестаз; im: внутримышечно; iv: внутривенно; НАЖБП: неалкогольная жировая болезнь печени; NR: не сообщается; SD: стандартное отклонение; SE: Стандартная ошибка.

Эффективность через 2–4 недели.

Ни в одном из двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследований не изучались изменения параметров печени между 2–4 неделями лечения AdoMet.

В исследовании, контролируемом компаратором, сообщалось о значительном снижении АЛТ и АСТ, но не ЩФ, по сравнению с аспартатом калия и магния на 4 неделе (P <0,05) [37].

Два нерандомизированных исследования сообщили об исходах для параметров печени после 2-4 недель лечения AdoMet (таблица Взаимодействие с другими людьми(Таблица 55) [32 , 34]. Fiorelli [32] показал значительное снижение уровней ALT, AST, ALP и γGT на 15-й день (все P < 0,01). Напротив, Podymova и др. [34] не сообщили о значительных изменениях ALT, AST, ALP или γGT на 17 день.

Эффективность через 4-8 недель. Ни в одном из двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, ни в исследовании, контролируемом компаратором, не изучали изменения параметров печени через 4-8 недель лечения AdoMet.

Четыре из пяти нерандомизированных исследований продемонстрировали значительное снижение двух или более из четырех параметров печени через 4-8 недель лечения AdoMet (Таблица Взаимодействие с другими людьми(Таблица 55) [30 , 31 , 35 , 36]. Вирукалпаттигопалратнам и др. [36] и Перламутров и др. [31] сообщили о значительном снижении АЛТ, АСТ, ЩФ и γGT на 6 неделе (все P < 0,05). Ларионова и др. [30] наблюдали значительное снижение АЛТ и АСТ на 6-й неделе (оба P < 0,001), в то время как Ивашкин и др. [35] сообщили о значительном снижении ALP и γGT на 8-й неделе (P <0,0001 для обоих параметров). Напротив, Подымова и др. [34] не наблюдали значительных изменений в ALT, AST, ALP или γGT на 33-й день.

Эффективность раннего лечения AdoMet: симптомы и последствия холестаза

В одном из рандомизированных исследований сообщалось о влиянии лечения AdoMet на утомляемость (таблица Взаимодействие с другими людьми(Таблица 66) [33]; Frezza и др. [33] продемонстрировали значительное снижение по сравнению с плацебо на 1-й и 2-й неделях (оба P <0,01). Из четырех нерандомизированных исследований, в которых сообщалось об изменениях утомляемости по сравнению с исходным уровнем, статистически значимое снижение было продемонстрировано Virukalpattigopalratnam et al [36] на 6 неделе (P <0,0001). И Перламутров и др. [31], и Ларионова и др. [30] наблюдали снижение утомляемости на 2-й и 6-й неделях, но статистический анализ не проводился. Точно так же Ивашкин и др. [35] сообщили о снижении утомляемости на 8 неделе, но статистический анализ не был предоставлен.

Таблица 6

Обобщение данных об исходах, относящихся к заранее определенным симптомам и последствиям холестаза

Параметр	Исследование	Шкала / система подсчета очков	Болезнь	Вмешательство	Исходный уровень		После лечения		Статистический метод	Значение *P*
					AdoMet	Контроль	AdoMet	Контроль		
Усталость										
Усталость (см)	Frezza et al [33], 1990 1	10-сантиметровая визуальная аналоговая шкала: от 0 = отсутствие симптома до 10 = максимальная степень тяжести	Хроническая болезнь печени с ИГХ (*N* = 220)	AdoMet (*n* = 110) по *сравнению с* плацебо (*n* = 110)	5,5 ± 0,3 (среднее ± стандартная ошибка)	5,3 ± 0,3	3,5 ± 0,2 (неделя 1), 2,6 ± 0,2 (неделя 2)	5,0 ± 0,3 (неделя 1), 4,8 ± 0,3 (неделя 2)	Точный тест Фишера	*P* <0,01 по *сравнению с* плацебо на 1-й и 2-й неделях
Утомляемость (% пациентов)	Virukalpattigopalratnam et al [36], 2013 2	NR	ИГХ на фоне хронической НАЖБП (*N* = 250)	AdoMet	75,8	-	32,5	-	Тест Макнемара	*P* <0,0001 по *сравнению с* исходным уровнем на 6 неделе
Утомляемость (% пациентов)	Перламутров и др. [31], 2014 2	Двухступенчатая шкала: 0 = отсутствует; 1 = присутствует	ЛПП с ИГХ (*N* = 105)	AdoMet	81,0	-	29,5 (день 14), 11,4 (день 42)	-	NR	NR
Утомляемость (% пациентов)	Ларионова и др. [30], 2015 2,3	NR	ЛПП вследствие КТ и доказательства ИГХ (*N* = 99)	AdoMet	42,4	-	25,3 (день 14), 17,2 (день 42)	-	NR	NR

Параметр	Исследование	Шкала / система подсчета очков	Болезнь	Вмешательство	Исходный уровень		После лечения		Статистический метод	Значение *P*
					AdoMet	Контроль	AdoMet	Контроль		
Усталость (% пациентов без)	Ивашкин и др. [35], 2018 г.	Шестибалльная шкала: от 0 = нет симптомов до 5 = максимальные симптомы	IHC из-за ALD (*N* = 72)	AdoMet	18,1	-	49,2	-	NR	NR
В депрессии										
Астенический синдром 4 (% больных)	Подымова и др. [34], 1998 г. 2,3	По четырехбалльной шкале: от 0 = отсутствует до 3 = тяжелая.	Хроническая болезнь печени с ИГХ (*N* = 32)	AdoMet	100%	-	50 (день 17), 46 (день 33)	-	NR	NR
Подавленное настроение (% пациентов без)	Перламутров и др. [31], 2014 2	По четырехбалльной шкале: от 0 = отсутствует до 3 = тяжелая.	ЛПП с ИГХ (*N* = 105)	AdoMet	12,4%	-	50,5 (день 14), 74,3 (день 42)	-	x^2 теста	*P* <0,001 по *сравнению с* исходным уровнем на 14 и 42 день
Низкое настроение (нет пациентов)	Ларионова и др. [30], 2015 2,3	NR	ЛПП вследствие КТ и доказательства ИГХ (*N* = 99)	AdoMet	NR	-	Количество пациентов без плохого настроения увеличилось на 14	-	NR	NR

Параметр	Исследование	Шкала / система подсчета очков	Болезнь	Вмешательство	Исходный уровень		После лечения		Статистический метод	Значение *P*
					AdoMet	Контроль	AdoMet	Контроль		
							и 42 дни.			
Подавленное настроение (% пациентов без)	Ивашкин и др. [35], 2018 2	Шестибалльная шкала: от 0 = нет симптомов до 5 = максимальные симптомы	IHC из-за ALD (*N* = 72)	AdoMet	16,7	-	73,0	-	NR	NR
Зуд										
Зуд (см)	Frezza et al [33], 1990 1	10-сантиметровая визуальная аналоговая шкала: от 0 = отсутствие симптома до 10 = максимальная степень тяжести	Хроническая болезнь печени с ИГХ (*N* = 220)	AdoMet (*n* = 110) по *сравнению с* плацебо (*n* = 110)	5,3 ± 0,3 (среднее ± стандартная ошибка)	5,3 ± 0,3	3,5 ± 0,3 (неделя 1), 2,7 ± 0,2 (неделя 2)	4,8 ± 0,2 (неделя 1), 4,1 ± 0,2 (неделя 2)	Точный тест Фишера	*P* <0,01 по *сравнению с* плацебо на 1-й и 2-й неделях
Зуд (% пациентов)	Подымова и др. [34], 1998 г. 2,3	По четырехбалльной шкале: от 0 = отсутствует до 3 = тяжелая.	Хроническая болезнь печени с ИГХ (*N* = 32)	AdoMet	63	-	53 (день 17), 41 (день 33)	-	NR	NR
Зуд (% пациентов)	Virukalpattigopalratnam et al [36], 2013 2	NR	ИГХ на фоне хронической	AdoMet	38,9	-	17,3	-	Тест Макнемара	*P* <0,0001 по *сравнению*

Параметр	Исследование	Шкала / система подсчета очков	Болезнь	Вмешательство	Исходный уровень		После лечения		Статистический метод	Значение *P*
					AdoMet	Контроль	AdoMet	Контроль		*с* исходным уровнем на 6 неделе
			НАЖБП (*N* = 250)							
Зуд (% пациентов)	Перламутров и др. [31], 2014 2	Двухступенчатая шкала: 0 = отсутствует; 1 = присутствует	ЛПП с ИГХ (*N* = 105)	AdoMet	81,0	-	42,9 (день 14), 6,7 (день 42)	-	NR	NR
Зуд (% пациентов)	Ларионова и др. [30], 2015 2,3	NR	ЛПП вследствие КТ и доказательства ИГХ (*N* = 99)	AdoMet	24,2	-	7.1 (день 14), 6.1 (день 42)	-	NR	NR
Зуд (% пациентов без)	Ивашкин и др. [35], 2018 2	Шестибалльная шкала: от 0 = нет симптомов до 5 = максимальные симптомы	IHC из-за ALD (*N* = 72)	AdoMet	45,8	-	88,9	-	NR	NR

[1] рандомизированное исследование;
[2] Наблюдательные исследования;
[3] Опубликованные исследования переведены на английский с языка оригинала;
[4] Обычно проявляется раздражительностью, слабостью, утомляемостью и нестабильным настроением. AdoMet: S-аденозилметионин; ALD: алкогольная болезнь печени; КТ: химиотерапия; ЛПП: лекарственное поражение печени; ИГХ: внутрипеченочный холестаз; НАЖБП: неалкогольная жировая болезнь печени; NR: не сообщается; SE: Стандартная ошибка.

Ни в одном из рандомизированных исследований не сообщалось об изменении симптомов депрессии (табл. Взаимодействие с другими людьми(Таблица 6).6). Из нерандомизированных

исследований Перламутров и др. [31] сообщили о значительном сокращении количества пациентов с депрессивным настроением по сравнению с исходным уровнем на 2-й и 6-й неделях (P <0,001 для обеих), а Ларионова и др. [30] сообщили о сходной тенденции. для улучшения плохого настроения на 2-й и 6-й неделях, но не сообщал о каком-либо статистическом анализе. Точно так же Подымова и др. [34] наблюдали улучшение астенического синдрома (обычно включающего раздражительность, слабость, утомляемость и нестабильное настроение) на 17-й и 33-й дни, но статистического анализа не сообщалось. Ивашкин и др. [35] сообщили о снижении депрессивного настроения на 8-й неделе, но статистического анализа не было.

В некоторых из включенных исследований также сообщалось об уменьшении зуда и желтухи [30 , 31 , 33 - 36]. Шесть исследований продемонстрировали уменьшение зуда (таблицаВзаимодействие с другими людьми(Таблица 66) [30 , 31 , 33 - 36], со статистически значимым снижением, о котором сообщали Frezza et al [33] на 1-й и 2-й неделе (оба P <0,01 по сравнению с плацебо) и Virukalpattigopalratnam et al [36] на 6-й неделе (P <0,0001). по сравнению с исходным уровнем). Уменьшение желтухи наблюдалось в пяти исследованиях (данные не показаны) [30 , 31 , 34 - 36], хотя статистическая значимость была сообщена только в нерандомизированном исследовании Virukalpattigopalratnam et al [36] на 6 неделе (P <0,0001).по сравнению с исходным уровнем).

ОБСУЖДЕНИЕ

При лечении пациентов с ИГХ скорость начала действия AdoMet может быть важным фактором для клиницистов, поскольку она может определять скорость улучшения функции печени, а также помогать с ослабляющими симптомами холестаза (такими как усталость и подавленное настроение). . Однако следует отметить, что скорость улучшения ферментов печени может зависеть от подтипа и тяжести основного хронического заболевания печени, и что каждый фермент может немного по-разному реагировать на терапию AdoMet в этом контексте.

Эффективность AdoMet в первые недели лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени была описана в нескольких клинических исследованиях [30 - 33 , 35 - 44]. Эти данные подтверждаются данными, свидетельствующими о том, что его фармакокинетические параметры могут положительно влиять на скорость его клинической эффективности [22]. Кроме того, недавний систематический обзор и метаанализ показали, что лечение AdoMet было связано со значительным улучшением некоторых биохимических параметров печени [25]; однако авторы не исследовали систематически ранние эффекты AdoMet в течение 8 недель от начала лечения, а также не исследовали важные симптомы холестаза, такие как усталость и депрессия.

Плацебо-контролируемые рандомизированные исследования, включенные в этот обзор, показали значительное снижение уровней АЛТ в плазме у пациентов, получавших AdoMet, по сравнению с плацебо в течение 2 недель [33 , 38]. Эти данные контрастируют с предыдущим метаанализом, который не выявил существенных различий в изменении уровней ALT между AdoMet и контролями [25]. Противоречивые результаты могут отражать разные исследуемые группы: из шести исследований, включенных в предыдущий метаанализ, четыре оценивали беременных женщин и одно оценивали детей, тогда как наш обзор включал исследования только у небеременных взрослых. Текущий обзор также включал третье рандомизированное исследование Qin et al [37], в котором сообщалось о значительном снижении АЛТ на 4-й неделе, но не на 2-й неделе. Однако это исследование не было плацебо-контролируемым (компаратором был аспартат калия-магния), и исследование было небольшим: только 15 пациентов в каждой группе лечения получали ограниченная способность обнаруживать эффекты лечения. Таким образом, результаты этого исследования следует интерпретировать с осторожностью, и поэтому на протяжении всего обзора двум плацебо-контролируемым исследованиям уделялось большее внимание.

Предыдущий метаанализ показал, что уровни AST были значительно снижены при использовании AdoMet по сравнению с контролем [25], и это частично подтверждается нашими выводами; в одном из двух двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований в текущем систематическом обзоре сообщалось о значительном снижении уровня АСТ по сравнению с плацебо или препаратом сравнения в течение 2 недель [38]. Из трех нерандомизированных исследований, в которых изучали уровни АСТ в течение 2 недель, два сообщили о значительном снижении на 2-й неделе [30 , 31], а в одном - о значительном снижении на 1-й неделе [32].

Предыдущий метаанализ не включал ALP или γGT в качестве критериев исхода [25]. Однако мы обнаружили, что в одном из двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследований сообщалось о значительном снижении уровней ЩФ на 1-й и 2-й неделе [33]. Кроме того, в одном из двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследований сообщалось о значительном снижении γGT в течение 2 недель [38].

В целом примечательно, что как в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях [33 , 38], так и во всех нерандомизированных исследованиях (4/4) [30 - 32 , 35] изучались изменения АЛТ, АСТ, ALP и / или γGT в течение 2 недель от начала лечения AdoMet сообщили о значительном снижении по крайней мере двух из этих параметров. Однако значительное снижение не всегда наблюдалось для всех четырех параметров в рамках каждого исследования в течение этого короткого периода времени, возможно, потому, что конкретные лежащие в основе заболевания печени могут влиять на эффект и скорость начала действия AdoMet на ферменты печени.

Мы также выявили улучшение симптомов холестаза. Утомляемость снизилась в пяти исследованиях, в двух исследованиях сообщалось о значительном снижении в течение 6 недель, в одном из которых сообщалось о значительном снижении в течение 1 недели [33 , 36]. Симптомы депрессии были уменьшены в четырех исследованиях [30 , 31 , 34 , 35], хотя статистическая значимость была представлена только в одном (нерандомизированном) исследовании на 2-й и 6-й неделе [31]. Зуд уменьшился в шести исследованиях [30 , 31 , 33 - 36].], со статистической значимостью в двух из этих исследований в течение 6 недель, в одном из которых сообщалось о значительном снижении в течение 1 недели [33 , 36].

Хотя мы не проводили систематический обзор литературы по изменениям уровней билирубина, в обоих двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях сообщалось о значительном снижении комбинированного и / или общего уровней билирубина в сыворотке крови с помощью AdoMet по сравнению с плацебо или препаратом сравнения в течение 2 недель от начала лечения. [33 , 38]. Кроме того, четыре из пяти нерандомизированных исследований, изучающих этот параметр, показали, что AdoMet значительно снижает уровни комбинированного и / или общего билирубина в сыворотке по сравнению с исходным уровнем в течение 8 недель от начала лечения [30 - 32 , 36], и три из них продемонстрировали значительное снижение. в течение 2 недель [30 - 32]. Поскольку уровень билирубина является показателем функциональной способности печени [6], улучшение уровня билирубина у пациентов, получавших лечение AdoMet, может отражать соответствующее улучшение функции печени; однако для подтверждения этого наблюдения необходимы дальнейшие исследования.

AdoMet представляет собой природное соединение, синтезировала и метаболизируется в основном в печени через множественные пути [24]; вполне вероятно, что экзогенный AdoMet быстро метаболизируется, улучшая общий метаболический гомеостаз печени [14]. AdoMet может быть разработан для внутривенного, внутримышечного или перорального введения, причем три пути, по-видимому, имеют сопоставимую эффективность в течение 8 недель от начала лечения, хотя следует отметить, что в большинстве проанализированных здесь исследований не проводилось прямое сравнение различных препаратов. Однако в исследовании, опубликованном Fiorelli et al [32], в котором использовалась как в / в, так и в / м доставка, показали сходные улучшения параметров

печени с двумя препаратами. В нескольких исследованиях за первоначальным в / в введением следовало поддерживающее пероральное введение [30 , 31 , 34 , 35]; хотя сравнение эффективности двух составов затруднено, можно было ожидать, что внутривенное введение приведет к более быстрому наступлению эффективности по сравнению с пероральным путем из-за повышенной биодоступности. Ивашкин и др. [35] сообщили, что улучшение ЩФ и γGT после 8 недель лечения было больше у пациентов, первоначально получавших внутривенное лечение AdoMet, по сравнению спероральный AdoMet, однако авторы подчеркнули, что пациенты, получавшие начальное внутривенное лечение, имели более высокие исходные значения, поскольку первоначальный путь лечения основывался на исходной тяжести заболевания. Наконец, все исследования, включенные в этот обзор, использовали AdoMet фармацевтического класса; неясно, можно ли получить аналогичные результаты при использовании составов AdoMet различного качества или при использовании альтернативных технологий производства.

Хотя этот систематический обзор не включал оценку нежелательных явлений, AdoMet имеет благоприятный профиль переносимости, который был установлен в нескольких клинических исследованиях и на основе длительного опыта маркетинга [45]. Быстрая эффективность AdoMet в сочетании с его благоприятным профилем переносимости делает его привлекательным вариантом лечения для широкого круга пациентов.

Мы признаем, что этот обзор имеет несколько ограничений. Во-первых, в этом исследовании ретроспективно оценивались данные проспективных клинических исследований, которые не были предназначены для оценки скорости начала лечебного эффекта AdoMet. Во-вторых, мы включили нерандомизированные исследования, которые увеличили систематическую ошибку. Примечательно, что в целом в нерандомизированных исследованиях сообщалось о более существенных и быстрых улучшениях измеряемых результатов, чем в рандомизированных исследованиях. Отсутствие контрольной группы в нерандомизированных исследованиях является значительным смешивающим фактором; поэтому, хотя результаты этих исследований подтверждают быструю эффективность AdoMet, следует придать больший вес данным, полученным в двух двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях. В-третьих, чтобы гарантировать, что все подходящие исследования были включены в обзор, мы не ограничивали поиск по базе данных англоязычными рефератами. В результате некоторые из включенных исследований были переведены на английский с других языков. В-четвертых, мы включили исследования пациентов с широким спектром основных хронических заболеваний печени, и мы признаем, что неоднородность изучаемых популяций была смешивающим фактором, который может маскировать истинные эффекты лечения при конкретных основных заболеваниях. Например, возможно, что вариации тяжести и продолжительности ИГХ у разных пациентов могли повлиять на клинические исходы, и возможно, что не у всех пациентов с ИГХ был дефицит синтеза AdoMet. В-пятых, мы признаем, что относительно ограниченное количество исследований соответствовало критериям включения (три рандомизированных и шесть нерандомизированных исследований). и что размеры выборки в некоторых из включенных исследований были небольшими. Наконец, мы признаем, что метаанализ обеспечил бы более надежную оценку ранних эффектов AdoMet на ферменты печени, но это было невозможно из-за неоднородности имеющихся исследований.

Насколько нам известно, это первый систематический обзор, посвященный изучению эффективности AdoMet в первые недели лечения у взрослых с ИГХ. Клинические данные рандомизированных и нерандомизированных исследований показывают, что AdoMet значительно снижает уровни АЛТ, АСТ, ЩФ и γGT в плазме, а также клинические симптомы холестаза в течение первых 8 недель лечения. Кроме того, AdoMet обладает клинической эффективностью в течение первых 2 недель лечения, поскольку некоторые исследования показали, что он снижает уровень ферментов печени и улучшает клинические симптомы холестаза в течение этого короткого периода времени. Также было показано, что AdoMet имеет долгосрочную эффективность при заболеваниях

печени [46], дополнительно поддерживая использование AdoMet в этой популяции пациентов. Тем не менее, необходимы проспективные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, чтобы установить скорость появления эффективности AdoMet и последующее клиническое влияние на исходы лечения пациентов при лечении конкретных заболеваний печени.

Таким образом, этот систематический обзор дает новое представление об эффективности AdoMet при лечении ИГХ и демонстрирует, что большинство исследований, в которых изучалась эффективность AdoMet в течение 2 недель от начала лечения, показали улучшение некоторых биохимических параметров печени и симптомов холестаза (таких как усталость и симптомы депрессии) в этот короткий промежуток времени; Дальнейшие улучшения наблюдались в некоторых исследованиях после 4 и 8 недель лечения.

ОСОБЕННОСТИ СТАТЬИ

Предпосылки исследования

Внутрипеченочный холестаз (IHC) является ключевым признаком нескольких хронических заболеваний печени и связан с такими клиническими признаками и симптомами, как зуд, желтуха и усталость, которые впоследствии могут быть связаны с депрессией, вегетативной дисфункцией и нарушениями сна. S-аденозилметионин (AdoMet) представляет собой метаболически плейотропную молекулу, которая используется для лечения ИГХ.

Мотивация исследования

Эффективность AdoMet была продемонстрирована несколькими клиническими исследованиями и предыдущим систематическим обзором и метаанализом; однако эффективность AdoMet в первые недели лечения систематически не исследовалась.

Научно-исследовательские цели

Основная цель этого систематического обзора заключалась в оценке эффективности AdoMet в улучшении биохимических параметров печени [аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), щелочной фосфатазы (ALP) и гамма-глутамилтрансферазы (γGT)] у взрослых пациентов. с ИГХ в течение 8 недель от начала лечения. Вторичной целью было оценить эффективность AdoMet в улучшении клинических симптомов холестаза в течение этого периода времени.

Методы исследования

Опубликованные клинические испытания, в которых сообщалось об эффективности AdoMet (внутривенные, внутримышечные или пероральные формы) в течение 8 недель от начала лечения у взрослых пациентов с ИГХ, были рассмотрены для включения в обзор. Были суммированы средние сывороточные уровни ALT, AST, ALP и γGT после лечения AdoMet по сравнению с плацебо, препаратом сравнения или исходным уровнем. Также были рассмотрены изменения клинических симптомов холестаза, сообщаемых пациентами (таких как усталость и депрессия).

Результаты исследований

Всего в систематический обзор были включены три рандомизированных и шесть нерандомизированных (наблюдательных) исследований пациентов с ИГХ. Из трех рандомизированных исследований два были двойными слепыми и плацебо-контролируемыми, а одно контролировалось компаратором с нечетким слепым методом и относительно высоким риском систематической ошибки. Как в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях, так и во всех нерандомизированных исследованиях (4/4), в которых изучались изменения АЛТ, АСТ, ЩФ и / или γGT в течение 2 недель от начала лечения AdoMet, сообщалось

о значительном снижении минимум два из этих параметров. В некоторых исследованиях также сообщалось о снижении утомляемости и депрессии в течение 2 недель.

Выводы исследования

Клинические данные рандомизированных и нерандомизированных исследований, включенных в этот систематический обзор, показывают, что AdoMet демонстрирует клиническую эффективность в течение первых 2 недель лечения, поскольку в некоторых исследованиях сообщалось о снижении активности ферментов печени и улучшении клинических симптомов холестаза за этот короткий период времени.

Перспективы исследований

Устойчивая эффективность лечения имеет решающее значение для пациентов с ИГХ, но раннее начало эффективности также может быть ключевым фактором, способствующим быстрому улучшению функции печени, ведущему к быстрому уменьшению тревожных симптомов холестаза. Что касается будущих исследований, необходимы дальнейшие целевые клинические исследования для определения скорости начала клинического воздействия AdoMet на пациентов с конкретными заболеваниями печени.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят доктора Шелли Лу за ее критический обзор рукописи. Редакционная поддержка была предоставлена Джошем Лилли из Alpharmaxim Healthcare Communications при финансовой поддержке Abbott.

Сноски

Заявление о конфликте интересов: Нуреддин М. был членом консультативного совета или докладчиком в компаниях Allergan, Gilead, Intercept, Pfizer, Novartis, Blade, EchoSens North America, OWL, Simply Speaking и Abbott. Он также получил исследовательскую поддержку от Allergan, BMS, Gilead, Galmed, Galectin, Genfit, Conatus, Enanta, Novartis, Shire и Zydus. Он является миноритарным акционером Anaetos and Viking. Sander-Struckmeier S - сотрудник Abbott. Мато Дж. М. работал в консультативных советах компаний Abbott, Galmed и OWL Metabolomics, а также является акционером OWL Metabolomics.

Положение о контрольном списке PRISMA 2009: Рукопись подготовлена и отредактирована в соответствии с контрольным списком PRISMA 2009.

Источник рукописи: незапрашиваемая рукопись.

Начало рецензирования: 11 сентября 2019 г.

Первое решение: 2 ноября 2019 г.

Статья в прессе: 13 декабря 2019 г.

Тип специальности: Гастроэнтерология и гепатология.

Страна происхождения: Испания

Классификация отчетов о рецензировании

Оценка A (Отлично): 0

Оценка B (очень хорошо): B, B, B

Оценка C (хорошо): C

Оценка D (удовлетворительная): 0

Оценка E (Плохо): 0

P-рецензент: Bailey SM, El-Shabrawi MHF, Mousa N, Pellicano R S-редактор: Ma RY L-редактор: E-редактор: Xing YX

Информация для авторов

Мазен Нуреддин, Отделение болезней органов пищеварения и печени, Центр комплексной трансплантации, Медицинский центр Сидарс-Синай, Лос-Анджелес, Калифорния 90048, США.

Suntje Sander-Struckmeier, гастроэнтерология / гепатология, Abbott Laboratories GmbH, Ганновер 30173, Германия.

Хосе М. Мато, CIC bioGUNE, Баскский исследовательский и технологический альянс (BRTA), CIBERehd, Derio 48160, Bizkaia, Испания. .se.enugoibcic @ rotcerid .

Ссылки

1. Европейская ассоциация изучения печени. Руководство EASL по клинической практике: лечение холестатических заболеваний печени. J Hepatol. 2009; 51 : 237–267. [Аннотация] [Google Scholar]

2. Jüngst C, Berg T., Cheng J, Green RM, Jia J, Mason AL, Lammert F. Внутрипеченочный холестаз при распространенных хронических заболеваниях печени. Eur J Clin Invest. 2013; 43 : 1069–1083. [Аннотация] [Google Scholar]

3. Хенкель С.А., Сквайрс Дж. Х., Эйерс М., Ганоза А., Маккирнан П., Сквайрс Дж. Э. Расширение этиологии прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза. Мир J Hepatol. 2019; 11 : 450–463. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

4. Коэн Дж. К., Хортон Дж. Д., Хоббс Х. Х. Жировая болезнь печени человека: старые вопросы и новые взгляды. Наука. 2011; 332 : 1519–1523. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

5. Рем Дж., Самохвалов А.В., Щит К.Д. Глобальное бремя алкогольных заболеваний печени. J Hepatol. 2013; 59 : 160–168. [Аннотация] [Google Scholar]

6. Холл П., Кэш Дж. Какова реальная функция «функциональных» тестов печени? Ольстер Мед Дж. 2012; 81 : 30–36. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

7. Ламмерс В.Дж., ван Бюрен Х.Р., Хиршфилд Г.М., Янссен Х.Л., Инверницци П., Мейсон А.Л., Понсиоен С.Ю., Флореани А., Корпечо С., Майо М.Дж., Баттеццати П.М., Парес А., Невенс Ф., Берроуз А.К., Каудли К.В., Триведи П.Дж. , Kumagi T, Cheung A, Lleo A, Imam MH, Boonstra K, Cazzagon N, Franceschet I., Poupon R, Caballeria L, Pieri G, Kanwar PS, Lindor KD, Hansen BE Global PBC Study Group. Уровни щелочной фосфатазы и билирубина являются суррогатными конечными точками исходов пациентов с первичным билиарным циррозом: международное последующее исследование. Гастроэнтерология. 2014; 147 : 1338–1349.e5; викторина e15. [Аннотация] [Академия Google]

8. Рупп С., Рёсслер А., Халибасич Э., Зауэр П., Вайс К. Х., Фридрих К., Ваннхофф А., Штиль А., Стреммель В., Траунер М., Готтхард Д. Н.. Снижение щелочной фосфатазы связано с более длительной выживаемостью при первичном склерозирующем холангите, независимо от преобладающего стеноза. Алимент Pharmacol Ther. 2014; 40 : 1292–1301. [Аннотация] [Академия Google]

9. Аль Мамари С., Джорджевич Дж., Халлидей Дж. С., Чепмен Р. В.. Повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке до <1,5 верхнего предела нормы предсказывает лучший результат и снижает риск холангиокарциномы при первичном склерозирующем холангите. J Hepatol. 2013; 58 : 329–334. [Аннотация] [Академия Google]

10. Лумба Р., Саньял А.Дж., Каудли К.В., Терро Н., Чаласани Н.П., Абдельмалек М.Ф., Маккаллоу А.Дж., Шрингарпур Р., Фергюсон Б., Ли Л., Чен Дж., Либерман А., Шапиро Д., Нойшвандер-Тетри Б.А. Факторы, связанные с гистологическим ответом у взрослых пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Гастроэнтерология. 2019; 156 : 88–95.e5. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

11. Anstee QM, День CP. Терапия S-аденозилметионином (SAMe) при заболеваниях печени: обзор текущих данных и клинической применимости. J Hepatol. 2012; 57 : 1097–1109. [Аннотация] [Google Scholar]

12. Лоенен WA. S-аденозилметионин: мастер на все руки и мастер всего? Biochem Soc Trans. 2006; 34 : 330–333. [Аннотация] [Google Scholar]

13. Лу SC, Mato JM. S-аденозилметионин при здоровье, травмах и раке печени. Physiol Rev.2012 ; 92 : 1515–1542. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

14. Testino G, Leone S, Fagoonee S, Pellicano R. Роль аденозилметионина при алкогольной болезни печени и внутрипеченочном холестазе. Минерва Гастроэнтерол Диетол. 2018; 64 : 187–189. [Аннотация] [Google Scholar]

15. Нуреддин М., Мато Дж. М., Лу С.К. Неалкогольная жировая болезнь печени: обновленная информация о патогенезе, диагностике, лечении и роли S-аденозилметионина. Exp Biol Med (Maywood) 2015; 240 : 809–820. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

16. Gonzalez-Correa JA, De La Cruz JP, Martin-Aurioles E, Lopez-Egea MA, Ortiz P, Sanchez de la Cuesta F. Влияние S-аденозил-L-метионина на окислительный стресс печени и почек в экспериментальной модели острой непроходимости желчевыводящих путей у крыс. Гепатология. 1997; 26 : 121–127. [Аннотация] [Google Scholar]

17. Оз Х.С., Им Х.Дж., Чен Т.С., де Вильерс В.Дж., Макклейн С.Дж. Агенты, усиливающие глутатион, защищают от стеатогепатита в модели питания. J Biochem Mol Toxicol. 2006; 20 : 39–47. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

18. Wortham M, He L, Gyamfi M, Copple BL, Wan YJ. Переход от ожирения печени к НАСГ связан с истощением SAMe у мышей db / db, получавших диету с дефицитом метионина и холина. Dig Dis Sci. 2008; 53 : 2761–2774. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

19. Ян Х, Рамани К., Ся М, Ко К.С., Ли Т.В., О П, Ли Дж., Лу С.К. Нарушение регуляции синтеза глутатиона во время холестаза у мышей: молекулярные механизмы и терапевтические последствия. Гепатология. 2009; 49 : 1982–1991. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

20. Алонсо К., Фернандес-Рамос Д., Варела-Рей М., Мартинес-Арранс И., Наваса Н., Ван Лимпд С.М., Лавин Труба Д.Л., Майо Р., Илиссо С.П., де Хуан В.Г., Ируаррисага-Лехаррета М., ДелаКрус-Вильяр Л. , Минчоле I, Робинсон А., Креспо Дж., Мартин-Дуче А., Ромеро-Гомес М., Санн Х., Платон Дж., Ван Эйк Дж., Аспичуэта П., Нуреддин М., Фалькон-Перес Дж. М., Ангита Дж., Арансай А. М., Мартинес-Чантар М.Л., Лу СК, Мато Дж. М.. Метаболомическая идентификация подтипов неалкогольного стеатогепатита. Гастроэнтерология. 2017; 152 : 1449–1461.e7. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

21. Лю Т., Ян Х., Фан В, Ту Дж, Ли ТВХ, Ван Дж, Шен Х, Ян Дж, Сюн Т., Стеггерда Дж., Лю З., Нуреддин М., Мальдонадо С.С., Аннамалай А., Секи Е., Мато Дж. М., Лу SC. Механизмы дисрегуляции MAFG при холестатическом поражении печени и развитии рака печени. Гастроэнтерология. 2018; 155 : 557–571.e14. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

22. Джулидори П., Кортелларо М., Морео Дж., Страментиноли Г. Фармакокинетика S-аденозил-L-метионина у здоровых добровольцев. Eur J Clin Pharmacol. 1984; 27 : 119–121. [Аннотация] [Google Scholar]

23. Mudd S, Varnell ED, Engelstein J. Влияние неспецифической иммунной стимуляции на частоту рецидивов герпетического кератита у кроликов. Инвестируйте офтальмол. 1975; 14 : 469–471. [Аннотация] [Google Scholar]

24. Mato JM, Lu SC. Роль S-аденозил-L-метионина в здоровье и повреждении печени. Гепатология. 2007; 45 : 1306–1312. [Аннотация] [Google Scholar]

25. Го Т., Чанг Л., Сяо Ю., Лю К. S-аденозил-L-метионин для лечения хронических заболеваний печени: систематический обзор и метаанализ. PLoS One. 2015; 10 : e0122124. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

26. Мохер Д., Либерати А., Тецлафф Дж., Альтман Д. Г. Группа ПРИЗМА. Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов: заявление PRISMA. PLoS Med. 2009; 6 : e1000097. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

27. Пусл Т., Бойерс У. Внутрипеченочный холестаз беременности. Orphanet J Rare Dis. 2007; 2 : 26. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

28. Хиггинс Дж. П., Альтман Д. Г., Гётше П. К., Юни П., Мохер Д., Оксман А. Д., Савович Дж., Шульц К. Ф., Уикс Л., Стерн Дж. А. Группа методов Кокрановской предвзятости; Кокрановская группа статистических методов. Инструмент Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях. BMJ. 2011; 343 : d5928. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

29. Ким С.И., Пак Дж. Э., Ли Й. Дж., Со Х. Дж., Шин С. С., Хан С., Джанг Б. Х., Сон Х. Дж. Тестирование инструмента для оценки риска систематической ошибки для нерандомизированных исследований показало умеренную надежность и многообещающую валидность. J Clin Epidemiol. 2013; 66 : 408–414. [Аннотация] [Google Scholar]

30. Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Снеговой А.В., Манзук Л.В., Крейнина Ю.М., Когония Л.М. Предварительные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы по оценке популяций пациентов с лекарственным поражением печени в результате химиотерапии, получавших лечение гептралом в РФ. Вестник ФГБУ РНЦ им. Н. Н. Блохина. 2015; 26 : 41–50. [Google Scholar]

31. Перламутров Ю., Бакулев А., Корсунская И., Орлов Э., Болотникова Н. Адеметионин в лечении лекарственного поражения печени: обсервационное исследование у российских пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию псориаза. IJPSR. 2014; 5 : 5163–5169. [Google Scholar]

32. Fiorelli G. S-аденозилметионин в лечении внутрипеченочного холестаза хронического заболевания печени: полевые испытания. Текущие терапевтические исследования. 1999; 60 : 335–348. [Google Scholar]

33. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, Fiaccadori F, Bortolini M, Di Padova C. Пероральный S-аденозилметионин в симптоматическом лечении внутрипеченочного холестаза. Двойное слепое

плацебо-контролируемое исследование. Гастроэнтерология. 1990; 99 : 211–215. [Аннотация] [Google Scholar]

34. Подымова С.Д., Надинская М.И. [Клиническое испытание гептрала у пациентов с хроническим диффузным заболеванием печени с синдромом внутрипеченочного холестаза] Клин Мед (Моск) 1998; 76 : 45–48. [Аннотация] [Google Scholar]

35. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Кобалава З.Д., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Розанов А.В., Толкачева В.В., Сотникова Т.И., Алиханов Б.А., Горбачева И.А., Ершова О.Б., Знахыренко А.А., Соколов К.А., Sander-Struckmeier S. адеметионина для лечения внутрипеченочного холестаза, связанного с алкогольной болезнью печени. Минерва Гастроэнтерол Диетол. 2018; 64 : 208–219. [Аннотация] [Академия Google]

36. Вирукалпаттигопалратнам М.П., Сингх Т., Равишанкар А.С. Гептрал (адеметионин) у пациентов с внутрипеченочным холестазом при хроническом заболевании печени из-за неалкогольной болезни печени: результаты многоцентрового обсервационного исследования в Индии. J Indian Med Assoc. 2013; 111 : 856–859. [Аннотация] [Google Scholar]

37. Qin B, Guo S, Zhao Y, Zou S, Zhang Q, Wang Z, Zeng W, Zhang D. Испытание адеметионина при лечении вирусного гепатита внутрипеченочного билиарного застоя. Чжунхуа Ган Цзанг Бинг За Чжи. 2000; 8 : 158–160. [Аннотация] [Google Scholar]

38. Manzillo G, Piccinino F, Surrenti C, Frezza M, Giudici GA, Le Grazie C. Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование внутривенного и перорального S-аденозил-1-метионина (SAMe) у холестатических пациентов с заболеванием печени. Расследование наркотиков. 1992; 4 : 90–100. [Google Scholar]

39. Ван Б. Адеметионин-1,4-бутанедисульфонат в сравнении с традиционной китайской медициной для лечения гепатоцеллюлярной желтухи, осложняющей хронический вирусный гепатит. Clin Drug Invest. 2001; 21 : 765–773. [Google Scholar]

40. Ляо Б. Наблюдение за эффективностью адеметионина при лечении неалкогольной жировой болезни печени. Ганзанг. 2011; 16 : 1-2. [Google Scholar]

41. Ма Л. Наблюдение за эффективностью лечения неалкогольного стеатогепатита S-аденозил-метионином. Ганзанг. 2011; 16 : 1–4. [Google Scholar]

42. Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, Picardi A, Gentilucci UV, Esposito V, Liuzzi G, La Cesa A, Rocci L, Marcucci F, Montesarchio V, Groeger AM, Bonsignori M, Tonini G. S-аденозилметионин (AdoMet) добавка для лечения повреждения печени, вызванного химиотерапией. Anticancer Res. 2003; 23 : 5173–5179. [Аннотация] [Google Scholar]

43. Ди Перри Т., Сакко Т., Фести Д. Адеметионин в лечении хронических заболеваний печени: многоцентровое исследование. Gasteroenterology International. 1999; 12 : 62–68. [Google Scholar]

44. Горбаков В.В., Галик В.П., Кириллов С.М. [Опыт гептрального лечения диффузных заболеваний печени] Тер Арх. 1998; 70 : 82–86. [Аннотация] [Google Scholar]

45. Компания Abbott создала фармацевтическое подразделение.Вкладыш в таблетку Трансметил 500 мг, 2017 г. [Google Scholar]

46. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, García-Buey L., Beltrán J, Benita V, Caballería J, Solà R, Moreno-Otero R, Barrao F, Martín-Duce A, Correa JA, Parés A, Barrao E, García-Magaz I, Puerta JL, Moreno J, Boissard G, Ortiz P, Rodés J. S-аденозилметионин при алкогольном циррозе печени: рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое

исследование многоцентровое клиническое исследование. J Hepatol. 1999; 30 : 1081–1089. [Аннотация] [Академия Google]

47. Боттильери Т. S-аденозил-L-метионин (SAMe): от скамейки к постели - молекулярная основа плейотрофной молекулы. Am J Clin Nutr. 2002; 76 : 1151S – 1157S. [Аннотация] [Google Scholar]

48. Zhang M, Caragine T., Wang H, Cohen PS, Botchkina G, Soda K, Bianchi M, Ulrich P, Cerami A, Sherry B, Tracey KJ. Спермин подавляет синтез провоспалительных цитокинов в мононуклеарных клетках человека: контррегуляторный механизм, сдерживающий иммунный ответ. J Exp Med. 1997; 185 : 1759–1768. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

49. Pfalzer AC, Choi SW, Tammen SA, Park LK, Bottiglieri T, Parnell LD, Lamon-Fava S. S-аденозилметионин опосредует подавление воспалительной реакции и изменения метилирования ДНК в макрофагах человека. Physiol Genomics. 2014; 46 : 617–623. [Аннотация] [Google Scholar]

50. Хевиа Х., Варела-Рей М., Корралес Ф. Дж., Берасайн С., Мартинес-Чантар М.Л., Латаса М.Ю., Лу С.К., Мато Дж. М., Гарсиа-Тревихано Е. Р., Авила М. А.. 5'-метилтиоаденозин модулирует воспалительную реакцию на эндотоксин у мышей и гепатоцитов крыс. Гепатология. 2004; 39 : 1088–1098. [Аннотация] [Google Scholar]

51. Чжугэ Дж., Седербаум А.И.. Истощение S-аденозил-1-метионина циклолейцином усиливает токсичность цитохрома P450 2E1 в первичных гепатоцитах крысы. Arch Biochem Biophys. 2007; 466 : 177–185. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]

52. Song Z, Uriarte S, Sahoo R, Chen T, Barve S, Hill D, McClain C. S-аденозилметионин (SAMe) модулирует выработку интерлейкина-10 и интерлейкина-6, но не TNF, через рецептор аденозина (A2). . Biochim Biophys Acta. 2005; 1743 : 205–213. [Аннотация] [Google Scholar]

53. Ко К., Ян Х., Нуреддин М., Иглесиа-Ара А., Ся М., Вагнер С., Лука З., Мато Дж. М., Лу С. Изменения гомеостаза S-аденозилметионина и GSH при эндотоксемии у мышей. Lab Invest. 2008; 88 : 1121–1129. [Бесплатная статья от PMC для Европы] [Аннотация] [Google Scholar]