

# Отечественный препарат адеметионина: десять лет применения при алкогольной болезни печени

Л. Ю. Ильченко

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

**Цель статьи:** анализ литературных данных об эффективности применения отечественного препарата адеметионина (Геитор) при алкогольной болезни печени (АБП).

**Основные положения.** В статье представлены основные эпидемиологические, диагностические и терапевтические аспекты проблемы АБП, рассмотрены фармакологические эффекты адеметионина и продемонстрированы результаты применения препарата Геитор при АБП.

**Заключение.** По выраженности гепатопротекторного эффекта Геитор сопоставим с оригинальным препаратом адеметионина (Геитрал).  
*Ключевые слова:* алкогольная болезнь печени, алкогольный цирроз, S-адеметионин.

## Russian Ademetionine Preparation: Ten-Year Experience of Using It in Alcoholic Liver Disease

L. Yu. Ilchenko

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Purpose of the Paper:** To analyze literature data on the effectiveness of a Russian ademetionine preparation (Heptor) in patients with alcoholic liver disease (ALD).

**Key Points:** This paper outlines the main epidemiological, diagnostic and therapeutic issues related to ALD. The authors describe the pharmacological properties of ademetionine and the results of using Heptor in ALD.

**Conclusion:** Heptor's hepatoprotective effect is comparable to that of the original ademetionine medication (Heptral).

*Keywords:* alcoholic liver disease, alcoholic cirrhosis, S-ademetionine.

Алкоголь относят к лидирующим факторам риска плохого состояния здоровья и преждевременной смерти населения трудоспособного возраста (25–60 лет) от таких неинфекционных заболеваний, как злокачественные опухоли и болезни сердечно-сосудистой системы [9, 10]. Прием в течение недели более 21 порции алкоголя (1 порция = 10 г этанола) у мужчин и более 14 порций — у женщин считается злоупотреблением алкоголем [23]. Являясь токсичным веществом, он оказывает прямое или косвенное отрицательное воздействие на многие органы и системы жизнеобеспечения человека и вызывает около 60 заболеваний. Проблемы, связанные с алкоголем, — это колоссальное социальное, медицинское и экономическое бремя для любой страны мира.

Высокие показатели заболеваемости и смертности от цирроза печени (ЦП), зарегистрированные в США и экономически развитых европейских странах, имеют прямую зависимость от уровня потребления алкоголя. Так, в США алкогольный ЦП занимает восьмое место среди всех причин преждевременной смерти и второе — в спектре причин летальных исходов в связи с заболеваниями органов пищеварения [21]. В европейских странах с высоким экономическим уровнем потребление алкоголя в больших дозах также приводит к развитию ЦП алкогольной этиологии, которому принадлежит девятое место в структуре факторов летальности [25].

В России в настоящее время (Росстат, 2013) насчитывается около 5 млн больных хроническим алкоголизмом, от употребления алкоголя сразу после его приема умирают 75 200 человек в год, а ежегодная летальность от причин, связанных с его употреблением, составляет около 500 тыс. случаев.

Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) является прямой или косвенной причиной смерти 15% женщин и трети мужчин. Злоупотребление алкоголем сопровожда-

ется также повышенным риском несчастных случаев, травм, отравлений [4].

Несмотря на психическую и физическую зависимость от алкогольсодержащих напитков, поражение печени развивается в 12–20% случаев [10]. Течение соматической патологии, обусловленной ХАИ, усугубляется при наличии гепатотропной инфекции, вызванной HBV и HCV. Тяжелые поражения печени имеют преимущественно алкогольную этиологию. Значительно реже, по данным А. Н. Боброва и соавт. (2011), ЦП развивается в исходе хронической HBV-инфекции [4]. До 80% летальных исходов связаны с избыточным употреблением алкоголя и его токсичных суррогатов, приводящих к тяжелой соматической патологии (печеночная кома, острая сердечная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения, инфекции и др.) [10].

По данным ВОЗ, в 2011 г. Россия была четвертой из 188 стран по потреблению алкоголя на душу населения (15,76 литра), уступив по этому показателю только Молдавии, Чехии и Венгрии. В Великобритании, Германии и Франции годовое потребление этанола на человека старше 15 лет составило 13,5 литра [27]. Каждый литр алкоголя, выпитого сверх «нормы» (согласно ВОЗ, допустимый объем абсолютного алкоголя, т. е. чистого этанола, равен 12 литрам в год против регламентированных ранее 8 литров), сокращает жизнь мужчин на 11 месяцев, женщин — на 4 месяца [13].

Злоупотребление алкоголем является одной из наиболее частых причин поражения печени и приводит к развитию алкогольной болезни печени (АБП). В клинической практике выделяют несколько нозологических форм АБП по МКБ-10: алкогольную жировую дистрофию печени (K70.0), алкогольный гепатит (острый или хронический) — АГ (K70.1), фиброз (K70.2) и алкогольный цирроз печени (K70.3). В отечественной литературе традиционно принято выделять острую

Ильченко Людмила Юрьевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

и хроническую форму АГ. Однако в последних рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, 2012) отмечена нецелесообразность применения термина «острый», поскольку АГ представляет собой обострение АБП, имеющей хроническое течение [24]. В настоящее время для определения лечебной тактики важным является выделение лишь двух форм АГ — тяжелой и нетяжелой.

### ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Для выявления ХАИ при массовом обследовании используются хорошо известные в мире опросники GAGE и AUDIT. С целью уточнения этиологии стеатогепатита клиникой Мейо (Mayo Clinic, США) предложен индекс ANI — «алкоголь-не-алкоголь» [35]. В формулу для его расчета входят ИМТ, средний объем эритроцитов, соотношение активностей аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз (АСТ/АЛТ), пол. Калькулятор расчета ANI представлен на сайте клиники Мейо [35]. При положительном значении ANI с высокой вероятностью выставляется диагноз АБП.

Показатели, наиболее часто применяемые в клинической практике и научных лабораториях для выявления ХАИ, представлены в *таблице*.

### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Целью терапии АБП является предотвращение формирования фиброза и ЦП: ингибирование воспаления и фиброза в ткани печени, снижение активности процессов перекисного окисления липидов, выведение токсических метаболитов, уменьшение эндотоксемии, улучшение функционального состояния печени и регенерации гепатоцитов, подавление аутоиммунных и иммунопатологических реакций [6, 9, 10, 24].

Кроме того, решение этих задач направлено на обеспечение выживаемости в случаях тяжелой формы АГ и на повышение качества и продолжительности жизни при развитии стеатогепатита и ЦП алкогольной этиологии. Существенное

значение приобретает также лечение ассоциированных с АБП состояний: хронического холецистита, панкреатита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и др.

Основу лечения при АБП составляет полное прекращение приема алкоголя, которое эффективно на любой стадии заболелания. Именно этот фактор прежде всего определяет длительный позитивный прогноз у пациентов, переживших эпизод тяжелой формы АГ [12, 17, 24].

В многолетних исследованиях профессора А. И. Хазанова убедительно продемонстрирована взаимосвязь приема алкоголя, ЦП и исходов АБП. Было установлено трехкратное снижение летальности, связанной с ЦП, в период ограничения свободной продажи алкоголя в 1985–1989 гг. [19]. Эти данные позволили сделать вывод о том, что безопасных доз алкоголя не существует, а устранение причин и условий ХАИ — основа первичной профилактики ЦП, и особенно ЦП алкогольной этиологии [3, 16].

При АБП целесообразно назначение диеты, богатой белками (не менее 1,0–1,5 г/кг массы тела), с высокой энергетической ценностью (не менее 2000 ккал/сут, 35–40 ккал/кг/сут), с достаточным содержанием витаминов (особенно группы В, фолиевой и липоевой кислот), восполняющей дефицит жирорастворимых витаминов (А, Е) и микроэлементов — магния, селена, цинка. Для восстановления нутритивного статуса предпочтителен энтеральный путь введения лекарственных средств и питательных смесей, поскольку он более экономичен, позволяет стабилизировать целостность слизистой оболочки ЖКТ, снизить риски бактериальной транслокации и инфекционных осложнений.

У больных с тяжелыми формами АГ при использовании кортикостероидов и пентоксифиллина достигается 50%-я выживаемость [24]. Однако на сегодня существует острая необходимость в разработке новых, более эффективных, медикаментозных средств лечения АБП, направленных на восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишечника, активацию неспецифического иммунитета в печени, ингибиторов апоптоза, некроза и дистрофии гепатоцитов [28, 30, 33].

В связи с ограниченностью специфических средств и их недостаточной эффективностью особое значение приобретает вторичная профилактика АБП, направленная на прекращение прогрессирования хронического поражения печени, развития цирроза и его осложнений [3, 16]. В российской клинической практике ведения АБП нашли применение различные метаболитические препараты, относенные к группе гепатопротекторов, с которыми связывают возможность уменьшать образование высокоактивных повреждающих соединений и воспаление, подавлять фиброгенез, стимулировать регенерацию гепатоцитов и др. Их список уже превышает 40 наименований. Однако большая часть этих средств не имеет подтверждения эффективности и безопасности результатами рандомизированных мультицентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. В то же время многие из них представляют собой биологически активные добавки или средства растительного происхождения. Для разрешения их применения не требуется тщательно спланированных клинических исследований, в связи с чем их эффективность и безопасность изучались в основном в экспериментальных условиях.

Среди гепатопротекторов с доказанной эффективностью при АБП одно из первых мест занимает адеметионин. В настоящее время получены сведения о повышении выживаемости больных компенсированным и субкомпенсированным ЦП при его применении [20].

Таблица

#### Лабораторные маркеры хронического злоупотребления алкоголем

Показатели	Встречаемость, %
Макроцитарная анемия	50–60
Нейтрофильный лейкоцитоз	40–60
Рост активности гамма-глутамил-транспептидазы	70–80
АСТ/АЛТ 1,5–2	60–70
Повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови	30–40
Выявление безуглеводистого трансферрина (десиалотрансферрина)	70–90
Выявление ацетальдегидмодифицированного гемоглобина	70–80
Увеличение содержания иммуноглобулина А	60–70
Выявление этилглюкуронида в биологических субстратах	более 90

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АДЕМЕТИОНИНА

S-аденозил-L-метионин (адеметионин) образуется в печени из метионина и аденозина при помощи фермента метионаденозилтрансферазы. Адеметионин обнаруживается во всех живых клетках и играет центральную роль в клеточных реакциях. Химическая структура адеметионина впервые была описана в 1952 г. В странах Европы в качестве коммерческого препарата он доступен с 1975 г. и сначала использовался для терапии артритов и депрессии.

Адеметионин имеет ключевое значение в обмене по трем метаболическим направлениям [11, 34]. Это *трансметилирование* — биосинтез фосфолипидов, определяющих состояние клеточной мембраны; *транссульфуривание* — синтез глутатиона, таурина, сульфатов, играющих основную роль в выполнении антиоксидантной, антиоксидантной функций, и *аминопропилирование*, необходимое для образования путресцина, спермина, которые важны для формирования рибосом, осуществления регенерации гепатоцитов.

Адеметионин является предшественником глутатиона, участвующего во всех механизмах клеточной защиты, и основным донатором метильной группы. Низкие уровни глутатиона, в свою очередь, ведут к снижению защиты от окислительного стресса, увеличивающего синтез провоспалительных цитокинов и, таким образом, усугубляющего поражение печени. Наряду с этим при хронических заболеваниях печени также угнетается синтез адеметионина, что может усилить повреждение гепатоцитов.

В экспериментальных работах на животных адеметионин продемонстрировал способность модулировать баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, ингибировать апоптоз в нормальных гепатоцитах и индуцировать его в линиях раковых клеток. На этом основании было предложено применять адеметионин в качестве терапевтического средства при различной патологии печени с целью снижения накопления и ослабления отрицательного воздействия токсических метаболитов на печень, стабилизации вязкости клеточных мембран, повышения активности связанных с ними ферментов, предотвращения внутрипеченочного канцерогенеза. Эффективность адеметионина показана не только *in vitro* или в экспериментальных моделях на лабораторных животных [26, 29], но и в ходе клинических исследований у пациентов с поражениями печени [20, 32].

Адеметионин занимает особое место в комплексном лечении пациентов с АБП. Это обусловлено тем, что механизм токсического действия ацетальдегида как продукта метаболизма этанола тесно связан с метаболизмом адеметионина. Препарат восполняет дефицит эндогенного адеметионина, стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени (месте образования) и мозге (основном месте потребления) — главных органах-мишенях, которые поражаются при АБП.

Так, J. M. Mato и соавт. в мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с алкогольным ЦП, принимавших в течение 2 лет адеметионин (1200 мг/сут), получили статистически значимое снижение смертности от причин, связанных с поражением печени, в сравнении с таковой у больных, получавших плацебо (29% vs 12%;  $p = 0,025$ ). При этом число пациентов, прекративших и продолживших употреблять алкоголь, в обеих группах было сопоставимым [31].

Нарушения процесса адеметионинзависимого метилирования могут вызвать метаболические и структурные

изменения, способные иметь серьезные функциональные последствия для ЦНС. Кроме того, в результате аминопропилирования, в котором участвует адеметионин, синтезируются полиамины, представляющие собой важные метаболиты для регенерации нервов. Адеметионин обладает антинейротоксическими свойствами и, проникая через гематоэнцефалический барьер, способствует улучшению функции рецепторного аппарата нейронов, а также стабилизации миелиновой оболочки и росту активности фосфолинергических и серотонинергических систем. Сочетание гепатопротективных и антидепрессантных свойств позволяет эффективно применять его при депрессивных расстройствах [22].

Глутатион, синтезируемый из цистеина, источником которого является адеметионин, в качестве одной из ферментных систем печени участвует в метаболизме лекарственных веществ, обмене тиосульфида, хранении и переносе цистеина, конъюгации и нейтрализации реактивных электрофильных метаболитов при биотрансформации ксенобиотиков. Напротив, нарушение транссульфуривания приводит к дефициту глутатиона, что снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов, постоянно образующихся вследствие метаболизма экзогенных и эндогенных веществ. В связи с этим целесообразным является использование адеметионина при лекарственно индуцированных поражениях печени, связанных с токсическим действием метаболитов, а также при дефиците глутатиона, возникающем в случаях токсического поражения печени [20, 32].

Для получения быстрого «гепатотропного» эффекта первоначально рекомендуется парентеральное введение препарата в насыщающей дозе (не менее 800 мг/сут в течение 10–14 дней), в последующем — длительный прием *per os* (1600 мг/сут). Поступление в организм избыточного количества метионина с пищей не оказывает терапевтического воздействия, но обладает токсическим влиянием у пациентов с ЦП.

## ПРИМЕНЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АДЕМЕТИОНИНА (ГЕПТОР) ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

С 2005 г. в клинической практике у больных с различными формами АБП применяется отечественный препарат адеметионина Гептор (ЗАО «Верофарм»).

В ЦНИИ гастроэнтерологии (г. Москва) было проведено первое открытое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Гептор (второй этап терапии: 1600 мг/сут *per os* 18 дней) у пациентов с АБП. На первом этапе терапии пациенты получали оригинальное лекарственное средство — Гептрал внутривенно капельно (800 мг/сут 10 дней). После завершения курса терапии, составившего 4 недели, получены уменьшение клинических проявлений и снижение показателей биохимической активности, значения которых практически приблизились к нормальным. Гептор и Гептрал имели сходный профиль безопасности. Нежелательные явления (НЯ) — единичные случаи головной боли и невыраженной тошноты после приема Гептора — не требовали снижения дозы или отмены препарата. Частота НЯ, зарегистрированных при использовании Гептора, не отличалась от таковой при терапии Гептралом. Хорошая переносимость позволяла рекомендовать его повторные курсы [6, 11].

В 2012 г. на базе трех клинических центров проводилось открытое сравнительное рандомизированное исследование

(IV фаза) эффективности и безопасности препарата Гептор (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; ООО «ЛЭНС-Фарм», Россия) и препарата Гептрал (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; Abbott/Hospira S.p.A., Италия) у больных АБП. В исследовании приняли участие 84 пациента с АБП на стадии алкогольного стеатогепатита и ЦП (класс А–В по Чайлду — Пью; дискриминантная функция Маддрейамеене32), которые были рандомизированы в две группы. В течение 14 дней первая группа больных получала Гептор (800 мг/сут внутривенно капельно), а вторая группа — Гептрал (800 мг/сут внутривенно капельно).

В качестве критериев эффективности лечения изучали динамику выраженности клинических проявлений, а также депрессии по шкале Бека; проводили мониторинг функционального состояния печени по изменению основных биохимических показателей: активности АЛТ, АСТ, ЩФ и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержания билирубина и протромбинового индекса (ПИ). В процессе исследования оценивали профиль безопасности и фиксировали все НЯ.

После завершения курса терапии АБП в группе больных, получавших Гептор, и в группе больных, лечившихся Гептралом, выявлено статистически значимое снижение выраженности и частоты патологических клинических симптомов. В обеих группах достоверно улучшилось общее состояние пациентов, снизилась интенсивность желтушности кожи и склер, а также уменьшились или исчезли диспепсические проявления (чувство тяжести в правом подреберье, боли в верхней половине живота, метеоризм, анорексия, тошнота).

У пациентов обеих групп отмечено статистически значимое снижение уровней лабораторных показателей в динамике (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина) и повышение изначально сниженного ПИ. Причем более чем в 40% случаев зарегистрировано уменьшение активности ферментов цитолиза (АЛТ и АСТ) (рис. 1).

Кроме того, в результате проведенного лечения АБП у пациентов обеих групп зарегистрировано достоверное снижение выраженности депрессии. При анализе шкалы Бека статистически значимое уменьшение показателей отмечено по всей выборке по пунктам 1, 4, 5, 8, 10–13, 15–18, 21, а также по общей сумме баллов (рис. 2). В течение 14-дневного курса внутривенных инфузий Гептора и Гептрала в дозе 800 мг/сут не было зарегистрировано ни одного случая НЯ, у обоих препаратов отмечен хороший профиль безопасности.

Таким образом, результаты статистического анализа показали наличие выраженных гепатопротективного и антидепрессивного механизмов у отечественного препарата гептор, сопоставимых по эффективности с аналогичными механизмами Гептрала. Проведенное исследование продемонстрировало эквивалентность отечественного адеметионина (Гептор) оригинальному препарату адеметионина (Гептрал).

В ряде исследований проводился анализ качества жизни больных АБП. Так, Е. И. Ткаченко и соавт. (2008) оценивали качество жизни у пациентов с алкогольным стеатогепатитом, получавших лечение препаратом Гептор, с помощью анкеты SF-36 [18]. Анализ выявил улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: рост уровня физического функционирования, снижение интенсивности болевого синдрома. Повысился уровень ролевого функцио-

Рис. 1. Динамика биохимических показателей крови.

\*  $P < 0,02$ .

\*\*  $P < 0,001$ .

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ЩФ — щелочная фосфатаза

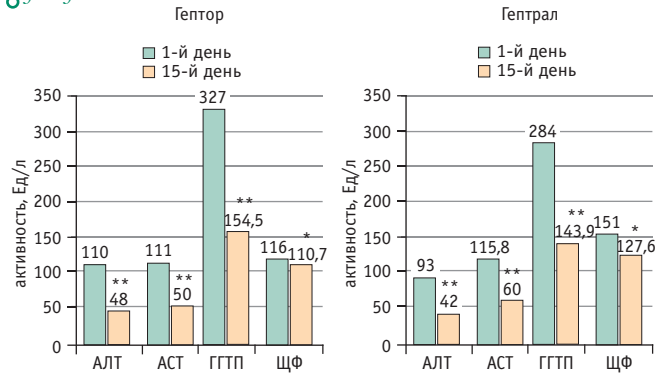
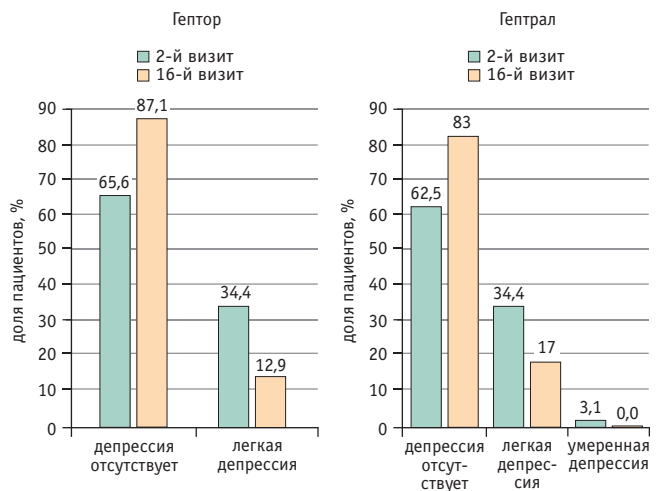


Рис. 2. Динамика уровня депрессии по шкале Бека.

Примечание. Сравнение эффективности лечения в группах исследования проведено при помощи критерия  $\chi^2$ . Для второго визита  $p = 0,058$ , для 16-го визита  $p = 0,195$



нирования, обусловленного физическим состоянием, и, соответственно, улучшилось общее состояние здоровья. Кроме того, была получена положительная динамика по шкалам, характеризующим психологический компонент здоровья: возросли показатели жизненной активности, социального и ролевого функционирования, психического здоровья.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гептор обладает уникальными поливалентными свойствами: гепатотропностью с антиоксидантным эффектом в сочетании с антидепрессивной активностью, антиоксидантным воздействием (благодаря повышению содержания глутатиона в гепатоцитах), — а также хорошим профилем безопасности, что позволяет широко применять препарат в обеих его формах (пероральной и парентеральной) в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени [5, 7, 8, 14, 15, 18], лекарственными [1] и токсическими поражениями печени [2].



## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д. Т., Моисеев С. В. Лекарственные поражения печени // Фарматека. 2011. № 17. С. 67–73.
2. Бабанина Н. В. Опыт применения адеметионина у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение // Лечащий врач. 2013. № 2. С. 62–64.
3. Белякин С. А., Плюснин С. В., Бобров А. Н. Первичная и вторичная профилактика алкогольного цирроза печени // Воен.-мед. журн. 2013. № 3. С. 15–19.
4. Бобров А. Н., Белякин С. А., Плюснин С. В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2011. № 1. С. 76–81.
5. Брезгин А. Г., Бакулин И. Г. Тяжелый алкогольный гепатит у больных алкогольным циррозом печени // Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2014. Т. 43. № 3. С. 8–15.
6. Винницкая Е. В. Алкогольная болезнь печени: клиническое течение, терапия // Фарматека. 2007. № 13. С. 53–58.
7. Винницкая Е. В., Киселева А. В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта // Эффектив. фармакотерапия. Спецвыпуск. 2014. Т. 7. № 1. С. 18–24.
8. Голованова Е. В. Опыт применения отечественного гепатопротектора Гептор (адеметионин) у больных алкогольной болезнью печени // Фарматека. 2010. № 12. С. 94–99.
9. Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтерра, 2007. 160 с.
10. Ильченко Л. Ю. Алкогольный гепатит: клинические особенности, диагностика и лечение // Лечащ. врач. 2007. № 6. С. 14–19.
11. Ильченко Л. Ю., Винницкая Е. В. Пути метаболизма и применение Гептрала при хронических заболеваниях печени // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2002. Т. 2. № 2. С. 62–64.
12. Ильченко Л. Ю., Пожарицкая Е. И., Федоров И. Г., Косюра С. Д. и др. Влияние абстиненции на течение алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 5. Прил. 36. С. 77.
13. Немцов А. В. Алкогольная ситуация в России: Доклад по политике в области общественного здоровья № 2 // Серия «Здоровье для всех — все для здоровья в России» / Под ред. А. К. Демина. Рос. ассоциация обществен. здоровья, Фонд «Здоровье и окружающая среда». М., 1995. 126 с.
14. Павлов А. И. Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение в многопрофильном стационаре // Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2013. Т. 41. № 4. С. 30–37.
15. Павлов А. И., Белякин С. А. Алкогольная болезнь печени: возможности диагностики, лечения и реабилитации в многопрофильном стационаре // Воен.-мед. журн. 2014. Т. 335. № 3. С. 39–46.
16. Плюснин С. В., Ивашкин В. Т., Бобров А. Н., Белякин С. А. и др. Алкогольная болезнь печени: первичная и вторичная профилактика // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015. Т. 25. № 3. С. 42–48.
17. Сторожаков Г. И., Пожарицкая Е. И., Федоров И. Г., Косюра С. Д. и др. Влияние абстиненции на течение и исход алкогольного гепатита тяжелого течения // Лечеб. дело. 2011. № 1. С. 105–114.
18. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Скворцова Т. Э. Клинические возможности препарата адеметионина Гептор в лечении больных с алкогольной болезнью печени // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2008. № 2. С. 106–112.
19. Хазанов А. И. Из полувекового опыта наблюдения за больными циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1998. Т. 8. № 2. С. 50–60.
20. Anstee Q. M., Day C. P. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility // J. Hepatol. 2012. Vol. 57. N 5. P. 1097–1109.
21. Asrani S. K., Kamath P. S., Pedersen R., St. Sauver J. et al. Liver related mortality in the US is underestimated // Hepatol. 2010. Vol. 52. P. 408A.
22. Bressa G. M. S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies // Acta Neurol. Scand. Suppl. 1994. N 154. P. 7–14.
23. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., Diehl A. M. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. 2012. Vol. 55. N 6. P. 2005–2023.
24. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease // J. Hepatol. 2012. Vol. 57. N 2. P. 399–420.
25. European Detailed Mortality Database. URL: <http://date.euro.who.int/dmdb> (дата обращения — 09.07.2015).
26. Garcia-Ruiz C., Morales A., Ballesta A., Rodés J. et al. Effect of chronic ethanol feeding on glutathione and functional integrity of mitochondria in periportal and perivenous rat hepatocytes // J. Clin. Invest. 1994. Vol. 94. N 1. P. 193–201.
27. Global Status Report on Alcohol and Health 2014. URL: <http://www.who.int> (дата обращения — 09.07.2015).
28. Hartmann P., Seebauer C. T., Schnabl B. Alcoholic liver disease: the gut microbiome and liver cross talk // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2015. Vol. 39. N 5. P. 763–775.
29. Lieber C. S. S-Adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models: implications for early intervention in human beings // Alcohol. 2002. Vol. 27. N 3. P. 173–177.
30. Louvet A., Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 12. N 4. P. 231–242.
31. Mato J. M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería L. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // J. Hepatol. 1999. Vol. 30. N 6. P. 1081–1089.
32. Mato J. M., Martínez-Chantar M. L., Lu S. C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease // Ann. Hepatol. 2013. Vol. 12. N 2. P. 183–189.
33. Singal A. K., Kamath P. S., Gores G. J., Shah V. H. Alcoholic hepatitis: current challenges and future directions // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 12. N 4. P. 555–564.
34. Stramentinoli G. Pharmacologic aspects of S-adenosylmethionine. Pharmacokinetics and pharmacodynamics // Am. J. Med. 1987. Vol. 83. Suppl. 5A. P. S35–42.
35. URL: <http://www.mayoclinic.org/gi-rst/may-omodel10.html> (дата обращения — 04.07.2015). ■

Библиографическая ссылка:

Ильченко Л. Ю. Отечественный препарат адеметионина: десять лет применения при алкогольной болезни печени // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 14–18.