

J. M. Mato¹, J. Cámara², J. F. de Paz³, L. Caballeria⁴, S. Coll⁵,
A. Caballero⁶, L. Garcia-Buey⁷, J. Beltran⁸, V. Benita³, J. Caballeria⁴,
R. Solà⁵, R. Moreno-Otero⁷, F. Barrao⁸, A. Martin-Duce³, J. A. Correa⁷,
A. Parés⁴, E. Barrao⁸, I. Garcia-Magaz², J. L. Puerta², J. Moreno²,
G. Boissard⁹, P. Ortiz², J. Rodes⁴

¹ University of Navarra, Pamplona, Spain

² Medical Department, Europharma, S. A. grupo Boehringer Ingelheim Esparia, S. A., Madrid, Spain

³ Hospital Principe de Asturias, Alcañices de Henares, Madrid, Spain

⁴ Hospital Clinic i Provincial, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁵ Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁶ Hospital Clínico Universitario de Granada, Granada, Spain

⁷ Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

⁸ Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, Zaragoza, Spain

⁹ Knoll Farmaceutici Spa, Liscate, Milan, Italy

Применение S-аденозилметионина при алкогольном циррозе печени: результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования*

Цель — изучить эффективность применения препарата S-аденозилметионина (AdoMet) для лечения пациентов с алкогольным циррозом печени.

Материалы и методы. В рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было включено 123 пациента, которые в течение двух лет принимали AdoMet (1200 мг/сут перорально) или плацебо. У всех пациентов диагностирован алкогольный цирроз печени: у 75 — компенсированный цирроз печени класса А по классификации Чайльда — Пью, у 40 — класса В, у 8 случаях — класса С. Гистологическое подтверждение проведено в 84% случаев. После рандомизации были сформированы группы пациентов, получавших AdoMet (n=62) и плацебо (n=61).

Результаты. Показатель общей смертности и/или необходимости в трансплантации печени в конце исследования снизился с 30% в группе плацебо до 16% в группе AdoMet (p=0,077). После исключения из анализа больных с декомпенсированным циррозом печени (класс С) показатель общей смертности и/или необходимости в трансплантации печени в группе больных, принимавших плацебо, статистически достоверно превысил таковой в группе пациентов, принимавших AdoMet (29% против 12%, p=0,025). Подобные изменения выявлены и для кривых 2-летней выживаемости (время до летального исхода или проведения трансплантации печени) (p=0,046).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что долгосрочное лечение препаратом AdoMet может способствовать улучшению выживаемости или удлинению периода жизни до трансплантации печени у пациентов с алкогольным циррозом печени, особенно у пациентов с компенсированной и субкомпенсированной стадиями заболевания.

Ключевые слова: AdoMet, алкоголь, цирроз печени, S-аденозилметионин.

* S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // Journal of Hepatology. — 1999. — 30. — P. 1081–1089.

Как известно, метаболизм метионина в печени начинается с синтеза S-аденозилметионина (AdoMet). Эта реакция включает перенос аденозильного остатка АТФ на метионин и катализируется ферментом метионин аденозинтрансферазой (МАТ) [1, 2]. AdoMet выполняет роль донора метильных групп в реакциях метилирования, обеспечивает доставку пропиламинной группы для синтеза полиаминов и участвует в синтезе глутатиона (GSH) посредством реакций транссульфурирования [2]. Синтез и метаболизм AdoMet происходят преимущественно в печени (до 85 % реакций метилирования и до 48 % метаболизма метионина) [3].

У млекопитающих выделены два гена, кодирующие МАТ, один из которых экспрессируется исключительно гепатоцитами взрослой особи, в то время как второй представлен во всех тканях, включая клетки печени плода [4]. Молекулярные исследования показали, что МАТ печени существует в двух формах: гомодимера и гомотетрамера одной субъединицы олигомера [5, 6]. Активность изоформ, специфичных для печени, значительно снижена у пациентов с циррозом печени [7–9], вероятно, вследствие взаимодействия со свободными радикалами [10, 11], что может быть основной причиной нарушения метаболизма метионина [12, 13] и снижения уровня печеночного GSH [14] у пациентов этой категории.

Эффективность AdoMet для лечения повреждения печени показана на многих экспериментальных моделях: при химическом (CCl₄, парацетамол, галактозамин) [15–23], ишемически-реперфузионном повреждении печени [24], а также при холестазах (эстроген, циклоспорин А, лейкотриен D₄ и др.) [25–29]. У бабуинов, которым в рацион в течение длительного времени добавляли алкоголь, наблюдали истощение запасов AdoMet в печени, а добавление в пищу AdoMet способствовало восстановлению запасов GSH и уменьшению повреждения печени [30]. У людей прием AdoMet повышал уровень GSH в печени при заболеваниях печени как алкогольной, так и другой этиологии [14]. В некоторых клинических исследованиях установлена эффективность краткосрочного лечения с использованием препарата AdoMet для коррекции холестаза беременных [31, 32] и холестаза при хронических заболеваниях печени [33, 34].

Цель исследования — изучить эффективность применения препарата AdoMet для лечения пациентов с алкогольным циррозом печени на протяжении 24 мес.

Пациенты и методы

Дизайн исследования — двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое.

В исследование были включены 123 больных, злоупотребляющих алкоголем (106 мужчин и 17 женщин), с диагностированным циррозом печени, которые проходили обследование в шести испанских клиниках в период с декабря 1987 по июнь 1995 г. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом каждой клиники. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в данном исследовании. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; диагностированный цирроз печени алкогольной этиологии по данным анамнеза (употребление этанола более 80 г/сут для женщин и более 120 г/сут для мужчин в течение 5 лет и более для обоих полов). В начале исследования всем пациентам проводили объективное обследование и биохимические тесты. У 84 % пациентов диагноз алкогольного цирроза печени был подтвержден гистологическим исследованием биоптата.

Критерии исключения: уровень сывороточного билирубина — 3 мг/дл и больше, наличие рефрактерного асцита или эпизода желудочно-кишечного кровотечения или энцефалопатии в течение недели до включения, использование другой терапии (колхицин, малотилат, силимарин, пеницилламин или кортикостероиды), цирроз печени иной этиологии или наличие признаков гепатоцеллюлярной карциномы.

Поток пациентов в исследование составлял от 3 до 35 человек в год.

Лечение

После рандомизации пациенты были распределены в две группы: лечение в первой группе включало пероральный прием таблетированной формы препарата AdoMet (Knoll Farmaceutici Spa, Liscate MI, Италия) в дозе 400 мг 3 раза в сутки; во второй группе — прием плацебо, идентичного по внешнему виду, запаху и вкусу изучаемому препарату, с тем же режимом введения. Распределение пациентов в группы было подобным в каждом центре.

Наблюдение

На момент включения в исследование всем пациентам проводили сбор анамнеза, включая количество и частоту употребления алкоголя, а также объективное обследование. Функциональные пробы печени включали общий билирубин, альбумин, аспаратаминотрансферазу (АСТ),

аланинаминотрансферазу (АЛТ), γ -глутамил-трансферазу (ГГТ), щелочную фосфатазу (ЩФ) и протромбиновый индекс (ПИ).

Степень компенсации цирроза печени пациента оценивали по классификации Чайльда–Пью [35]. Изучали такие гематологические показатели, как количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, средний корпускулярный объем (MCV) эритроцитов. Маркеры вирусных гепатитов В и С определены у 58 и 39 % пациентов соответственно, в конце исследования — у 93 и 76 % пациентов.

Объективные данные, количество и частоту употребления алкоголя, комплаенс к лечению и нежелательные явления в течение первых 6 мес мониторируют ежемесячно, а затем каждые 3 мес до завершения исследования (общая продолжительность исследования — 2 года). Всем пациентам рекомендовали воздержаться от употребления алкоголя. Соблюдение этой рекомендации контролировали путем заполнения опросника, бесед с родственниками, определения алкоголя в моче, а также такими сывороточными маркерами, как ГГТ и MCV. Продолжение злоупотребления алкоголем констатировали при выявлении лабораторных признаков или в случае, если сам пациент сообщал о его употреблении. Для оценки комплаенса лечению проводили подсчет неиспользованных таблеток. Биохимические и гематологические тесты выполняли каждые 6 мес всем пациентам.

Анализ эффективности терапии

Эффективность терапии анализировали по показателю смертности от любой причины или необходимости в трансплантации печени в течение 2 лет. С этой целью с пациентами поддерживали контакт, даже если пациент выбыл из исследования. Для определения статуса жив/мертв с пациентами, которые выбыли из исследования, поддерживали персональный или телефонный контакт.

Статистический анализ

Эффективность рассчитывали как период времени от включения в исследование до летального исхода, проведения трансплантации печени или последнего контакта. Было сделано предположение, что в группе плацебо вероятность выжить за данный период наблюдения составляла 50 %, а в группе лечения — 80 %. С учетом данных предположений минимальный объем выборки в каждой группе должен был составлять 58 пациентов. Для оценки взаимосвязи лечения с показателем выживаемости использова-

ли метод Каплана — Мейера и логарифмический ранговый критерий. Показатели общей смертности сравнивали с использованием критерия Пирсона χ^2 . Многофакторный анализ проводили с использованием модели Кокса. Значения лабораторных печеночных тестов в конечной точке (2 года) сравнивали между группами после логарифмической трансформации методом ковариат, рассматривая значения в начале исследования как ковариаты. Результаты представлены как геометрические средние последних значений и их доверительный интервал. Показатели в начале исследования сравнивали между группами с использованием t-теста Стьюдента для количественных переменных и критерия Пирсона χ^2 для категориальных переменных. Статистический анализ проводили с использованием пакета SAS 6.10 (SAS Institute, Inc, США). Значение $p \leq 0,05$ использовали, чтобы констатировать статистическую значимость.

Решение о возможности включения в анализ отдельных пациентов принимали до момента раскрытия препаратов.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов

На момент начала исследования обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, биохимическим показателям и количеству баллов по шкале Чайльда — Пью (табл. 1).

Количество пациентов с наличием в анамнезе осложнений цирроза печени было сопоставимым в обеих группах. На момент рандомизации гистологическое исследование проведено у 49 (80 %) из 61 пациента, получавших плацебо, и у 54 (87 %) из 62 больных, получавших AdoMet. При анализе биоптатов признаки тяжелого алкогольного гепатита не выявлены. Количество и регулярность приема алкоголя были схожими в обеих группах (52 и 50 % пациентов воздерживались от приема алкоголя в группе плацебо и AdoMet соответственно). Среднее количество употребляемого ежедневно алкоголя в подгруппе из 26 пациентов, которые продолжали употреблять алкоголь во время исследования, составляло (42 ± 31) г для принимавших плацебо и (47 ± 39) г для принимавших AdoMet (разница не достоверна). Количество пациентов с позитивными маркерами вирусных гепатитов было сопоставимым в обеих группах: у 2 из 38 пациентов в группе плацебо и у 3 из 33 в группе AdoMet обнаружены маркеры вирусного гепатита В, а у 7 из 24 в группе плацебо и у 5 из 24 в группе AdoMet — вирусного гепатита С. У большинства больных определены сывороточные маркеры ви-

Таблиця 1. Демографічні, клінічні та біохімічні показателі 123 пацієнтів на момент включення в дослідження

Показатель	Плацебо (n = 61)	AdoMet (n = 62)	p
Мужчины	53 (87 %)	53 (85 %)	0,82
Женщины	8 (13 %)	9 (15 %)	
Возраст, годы	51,2 ± 10,2	52,5 ± 10,0	0,49
Алкогольный цирроз печени подтвержден результатом биопсии	49 (80 %)	54 (87 %)	0,31
Анамнез			
Желудочно-кишечные кровотечения	23 (38 %)	30 (48 %)	0,23
Энцефалопатия	7 (12 %)	8 (13 %)	0,86
Асцит	31 (51 %)	36 (58 %)	0,42
Класс по классификации Чайльда – Пью			
А	37 (61 %)	38 (61 %)	0,74
В	21 (34 %)	19 (31 %)	
С	3 (5 %)	5 (8 %)	
Общий билирубин, мг/дл	1,60 (0,3–7,6)	1,35 (0,3–5,7)	0,32
Альбумин, г/дл	3,7 (2,13–5,25)	3,6 (2,10–5,10)	0,35
АСТ, Ед./л	53,0 (16–467)	47,5 (17–271)	0,39
АЛТ, Ед./л	39,0 (12–270)	37,5 (11–363)	0,73
ГГТ, Ед./л	127,0 (18–1116)	76,5 (27–944)	0,11
ЩФ, Ед./л	264 (87–624)	247 (46–599)	0,69
ПИ, %	74 (40–120)	75 (33–117)	0,84

русных гепатитов, количество больных с положительной реакцией на данные маркеры было сопоставимым в обеих группах: у 2 из 58 пациентов, принимавших плацебо, и 3 из 56 больных, принимавших AdoMet, обнаружены маркеры вирусного гепатита В, у 9 из 45 пациентов в группе плацебо и у 11 из 48 пациентов в группе AdoMet – вирусного гепатита С.

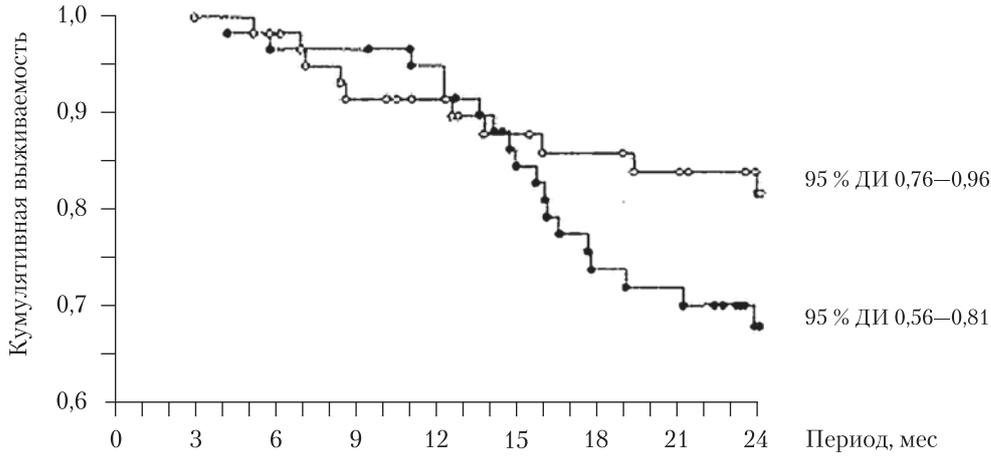
Анализ эффективности

За период проведения исследования общее количество летальных исходов и проведенных трансплантаций печени составило 28 (18 – в группе больных, принимавших плацебо, и 10 – в группе принимавших AdoMet) (табл. 2). Таким образом, показатель смертности и/или необходимости в трансплантации печени снизился с

Таблиця 2. Количество летальных исходов и трансплантаций печени за период исследования

Показатель	Включены все пациенты		Пациенты классов А и В по классификации Чайльда–Пью	
	Плацебо	AdoMet	Плацебо	AdoMet
Количество пациентов	61	62	58	57
Летальный исход	15	9	14	6
Трансплантация печени	3	1	3	1
p	0,077		0,025	

Примечание. При включении в исследование у 3 пациентов из группы больных, принимавших плацебо, и у 5, принимавших AdoMet, наблюдался декомпенсированный цирроз печени (класс С по классификации Чайльда – Пью), поэтому данные об этих пациентах не были включены в анализ.



● Плацебо	61	61	59	59	56	48	40	39	32	Пациенты все еще в группе риска
	–	0	2	2	3	9	15	16	18	Кумулятивное количество событий
○ AdoMet	62	61	59	54	51	47	45	42	37	Пациенты все еще в группе риска
	–	0	1	5	5	7	8	9	10	Кумулятивное количество событий

Рис. 1. Кумулятивна виживаемість 123 пацієнтів з алкогольним циррозом печінки, які отримували плацебо (n = 61) і AdoMet (n = 62). Різниця між групами недостовірна (p = 0,14)

30 % в групі плацебо до 16 % в групі AdoMet, однак дане різниця статистически достовірним не являлось (p = 0,077).

Статистически значимих різниць між групами в отношении 2-річної кумулятивної виживаемості (час до проведення трансплантації або летального исходу) не виявлено (рис. 1).

В групі плацебо 13 пацієнтів умерли внаслідок печеночної недостаточності і/або ускладнень циррозу печінки: причиною смерті одного пацієнта, у якого спостерігалось зниження величини ПІ і кількості тромбоцитів, стало кровоизлияние в мозг. Другий пацієнт, який продовжував вживати алкоголь і у якого в анамнезі було два шлунково-кишкових кровотечень, умер внаслідок травми голови. В групі AdoMet 9 пацієнтів умерли внаслідок печеночної недостаточності і/або ускладнень циррозу печінки (табл. 3).

Результати багаторічного аналізу дозволили виділити наступні фактори, які достовірно впливали на виживаемість (час до трансплантації печінки або летального исходу): лікування, шлунково-кишкове кровотечення в анамнезі, асцит, сировоточна концентрація загального білірубину, ЩФ, альбуміну, маркери вірусних гепатитів і величина співвідношення АСТ/АЛТ (табл. 4).

Лікування AdoMet (p = 0,026), підвищення концентрації альбуміну (p = 0,026) і величини

співвідношення АСТ/АЛТ на 1 одиницю (p = 0,040) були незалежними змінними, підвищуючими ефективність терапії (см. табл. 4). Установленне співвідношення ризиків для смертності або необхідності в трансплантації печінки у пацієнтів, які отримували AdoMet, склало 0,39 (95 % довірительний інтервал (ДІ) 0,17–0,89).

В табл. 5 наведені результати функціональних проб печінки. Кількість пацієнтів, у яких не розвинулись важкі ускладнення цир-

Таблиця 3. Причини летальних исходов

Причина	Плацебо	AdoMet
Шлунково-кишкове кровотечення	6*	6
Гепаторенальний синдром	2	1
Спонтанний бактеріальний перитоніт	1*	1
Печеночна недостаточність (асцит, енцефалопатія)	4	1
Кровоизлияние в мозг	1	–
Травма голови	1	–

Примечание. * У одного пацієнта з умерлих внаслідок шлунково-кишкового кровотечення і у одного, причиною смерті якого послужил перитоніт, була діагностована гепатоцелюлярна карцинома.

Таблиця 4. Модель пропорциональных рисков Кокса для оценки выживаемости 123 больных алкогольным циррозом печени

Переменная	Отношение рисков	95 % доверительный интервал	χ^2	p
Лечение	0,39	0,17–0,89	4,96	0,026
Желудочно-кишечное кровотечение	2,37	1,06–5,28	4,41	0,036
ЩФ	1,51	1,12–2,04	7,13	0,008
Общий билирубин	1,59	1,21–2,10	10,79	0,001
Альбумин	0,42	0,20–0,90	4,97	0,026
Асцит	1,84	0,88–3,83	2,63	0,105
Вирус гепатита В	5,62	1,14–27,75	4,49	0,034
Вирус гепатита С	4,50	1,40–14,44	6,41	0,011
Отношение АСТ/АЛТ	0,46	0,22–0,97	4,22	0,040

Таблиця 5. Биохимические показатели пациентов

Показатель	Плацебо			AdoMet			p*
	n	В начале исследования	В конце исследования	n	В начале исследования	В конце исследования	
Общий билирубин, мг/дл	55	1,50 (1,26–1,78)	1,58 (1,30–1,92)	50	1,32 (1,08–1,61)	1,44 (1,16–1,80)	0,965
Альбумин, г/дл	54	3,64 (3,46–3,83)	3,62 (3,40–3,85)	43	3,55 (3,34–3,78)	3,73 (3,48–4,01)	0,302
АСТ, Ед./л	55	53,3 (46,1–61,8)	51,5 (43,5–61,00)	50	51,0 (42,6–61,0)	44,1 (38,3–50,9)	0,166
АЛТ, Ед./л	55	38,0 (32,1–45,1)	41,3 (35,1–48,5)	49	37,6 (30,8–45,9)	34,0 (29,6–39,00)	0,026
ГГТ, Ед./л	53	113,3 (88,6–145,0)	83,1 (65,9–104,8)	48	88,1 (69,3–112,1)	74,4 (56,0–98,8)	0,628
ЩФ, Ед./л	55	254,1 (227,2–284,3)	224,2 (190,4–264,0)	50	238,9 (208,6–273,5)	218,9 (189,5–253,0)	0,805
ПИ, %	52	72,3 (67,9–77,0)	72,6 (67,9–77,7)	48	75,0 (69,9–80,40)	76,2 (68,7–84,6)	0,644

Примечание. * Ковариационный анализ различий между группами. Результаты представлены в виде геометрической средней и 95 % доверительного интервала.

роза печени (желудочно-кишечное кровотечение, асцит, энцефалопатия и сепсис), составило 42 в группе плацебо и 36 в группе AdoMet (разница статистически недостоверна). В ходе наблюдения по количеству пациентов с определенной стадией цирроза согласно классификации Чайльда – Пью группы не отличались. В группе плацебо за период исследования у 2 пациентов

выявлена гепатоцеллюлярная карцинома, в группе AdoMet подобных случаев не было.

Десять (8 %) пациентов были утеряны из наблюдения (3 пациента в группе плацебо и 7 в группе AdoMet), и их состояние на момент завершения исследования неизвестно, хотя 4 из них (по два в каждой группе) были живы на 23–24-м месяце наблюдения.

Анализ эффективности лечения у пациентов в зависимости от степени тяжести цирроза печени: класс А и В по классификации Чайльда – Пью

У 8 пациентов из 123, включенных в исследование, имел место декомпенсированный цирроз печени класса С по классификации Чайльда – Пью, из них 3 принимали плацебо и 5 – AdoMet (см. табл. 1). Для изучения эффективности лечения препаратом AdoMet у пациентов с более благоприятными стадиями цирроза авторы исключили из анализа больных с декомпенсированным циррозом печени. Окончательное количество пациентов составляло 115: 58 из них принимали плацебо и 57 – AdoMet (см. табл. 2). На момент начала исследования часть больных, воздерживающихся от алкоголя, была сопоставимой в обеих группах (данные не представлены).

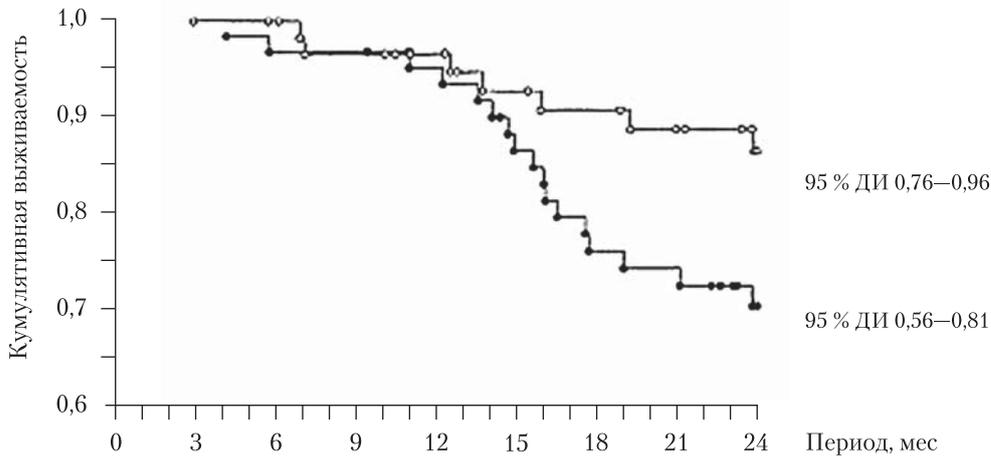
В конце двухлетнего периода наблюдения показатель общей смертности и/или необходимости в трансплантации печени в подгруппе пациентов с циррозом печени класса А и В достоверно снизился с 29 % (17 пациентов) в группе плацебо до 12 % (7) в группе AdoMet ($p = 0,025$) (см. табл. 2). Среди больных с компенсированным циррозом печени показатель летальных исходов и/или трансплантации у пациентов составлял 19 % в группе плацебо и 8 % в группе AdoMet; в то время как у больных с субкомпен-

сированным циррозом печени – 48 и 21 % соответственно. Из 14 летальных исходов в группе плацебо 12 были обусловлены печеночной недостаточностью, 1 – кровоизлиянием в мозг и 1 – травмой головы. В группе AdoMet все 6 летальных исходов были обусловлены печеночной недостаточностью (см. табл. 3). На рис. 2 приведены кривые кумулятивной двухлетней выживаемости (время до летального исхода или трансплантации печени) 115 пациентов с компенсированным и декомпенсированным циррозом печени, принимавших в качестве лечения плацебо или AdoMet. Лечение AdoMet способствовало достоверному снижению смертности или необходимости в трансплантации печени у больных с циррозом класса А и В по классификации Чайльда – Пью ($p = 0,046$).

Различия в показателях смертности между двумя группами оставались достоверными, даже при исключении из анализа случаев трансплантации печени ($p = 0,05$), так же, как и при исключении из анализа двух пациентов из группы плацебо, смерть которых была обусловлена кровоизлиянием в мозг и травмой головы ($p = 0,05$).

Комплаенс и переносимость

Достаточный комплаенс лечению (более 75 % принятого препарата) отмечен у 68 и 69 % пациентов в группе плацебо и AdoMet соответ-



● Плацебо	58	58	56	56	53	47	39	38	31	Пациенты все еще в группе риска
	–	0	2	2	3	8	14	15	17	Кумулятивное количество событий
○ AdoMet	57	56	55	52	49	45	43	40	36	Пациенты все еще в группе риска
	–	0	0	2	2	4	5	6	7	Кумулятивное количество событий

Рис. 2. Кумулятивная выживаемость 115 пациентов с алкогольным циррозом печени в стадии компенсации и субкомпенсации (класс А и В по классификации Чайльда – Пью), которые получали плацебо (n = 58) и AdoMet (n = 57). Различия между группами статистически достоверны ($p = 0,046$). Выживаемость – время до летального исхода или проведения трансплантации печени

ственно, низкий комплаенс (менее 25 % принятого препарата) — у 5.

В результате лечения в большинстве случаев отмечена хорошая переносимость препарата AdoMet. Серьезных нежелательных явлений не наблюдали. Из 123 пациентов, включенных в исследование, 6 (1 в группе плацебо и 5 в группе AdoMet) выбыли из исследования вследствие нежелательных явлений от приема препарата. У 4 больных отмечена выраженная тошнота (1 в группе плацебо и 3 в группе AdoMet), у 1 — диарея и еще у 1 — изжога (пациенты с изжогой и диареей принимали AdoMet). Срок, на котором пациенты выбыли из исследования, составлял от 1 до 12 мес ($(5,1 \pm 4,1)$ мес).

Обсуждение

Таким образом, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании больных с алкогольным циррозом печени выживаемость пациентов и необходимость в трансплантации печени достоверно не отличались на фоне лечения AdoMet (1,2 г в сутки перорально), несмотря на наблюдаемую тенденцию к снижению данного показателя в группе активного лечения по сравнению с плацебо. Однако по результатам анализа по методу Каплана — Мейера установлено, что лечение с использованием AdoMet приводило к достоверному снижению показателя смертности и/или необходимости в трансплантации печени у пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени (классы А и В по классификации Чайльда — Пью), что свидетельствует о более высокой эффективности терапии у больных данной группы. Кроме того, результаты настоящего исследования показали, что для получения наибольшей эффективности лечение AdoMet должно проводиться в течение не менее 1 года. В течение первых 12 мес лечения различий в кривых выживаемости пациентов между группами AdoMet и плацебо не наблюдали. Однако через 1 год лечения уровень смертности и необходимость в трансплантации печени в группе получавших терапию AdoMet существенно снизились по сравнению с показателями группы больных, принимавших плацебо.

На момент рандомизации обе группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, функциональным пробам печени, количеству пациентов с серьезными осложнениями цирроза печени и состоянию компенсации (по классификации Чайльда — Пью). Данный баланс между группами сохранялся и при исключении из анализа больных с декомпенсированным циррозом пече-

ни. Поэтому выявленное положительное влияние AdoMet на течение цирроза печени не может быть обусловлено гетерогенностью выборок в начале исследования. Количество и частота употребления алкоголя также были сопоставимы в обеих группах. Несмотря на то, что 50 % пациентов не полностью отказались от употребления алкоголя, употребление алкоголя было ниже, чем в начале исследования и в большинстве случаев было прекращено. Этот факт может объяснить, почему в данном исследовании употребление алкоголя не повлияло на исход пациентов, что противоречит результатам других работ, в которых уровень выживаемости был достоверно выше в группе больных, воздерживающихся от употребления алкоголя [36, 37]. Известно, что у больных циррозом печени, злоупотребляющих алкоголем, и инфицированных вирусом гепатита С наблюдается более выраженная печеночная дисфункция [38] и, соответственно, уровень выживаемости у данных больных достоверно ниже [39]. В настоящем исследовании доля лиц, не полностью отказавшихся от употребления алкоголя, с выявленными антителами к гепатиту С, которые умерли, составила 45 %, то есть была значительно выше по сравнению с общей группой. Однако количество пациентов (отказавшихся от приема алкоголя и продолжающих его употреблять) с положительными антителами к гепатиту С было сопоставимым в обеих группах, и, таким образом, сопутствующее инфицирование вирусом гепатита С не влияло на результаты исследования. В связи с тем, что в начале исследования определение маркеров вирусных гепатитов проводили не всем пациентам, а однозначной взаимосвязи между злоупотреблением алкоголем и течением вирусного гепатита С не выявлено, в анализ были включены больные, инфицированные вирусом гепатита С. Однако авторы полагают, что при проведении дальнейших исследований, посвященных изучению алкогольного цирроза печени, пациенты с положительными антителами к вирусу гепатита С должны быть исключены или, по меньшей мере, рандомизированы в отдельную группу.

На момент начала исследования показатели функциональных проб печени не превышали референсные значения, поскольку в исследование не включали больных с тяжелым алкогольным гепатитом, в связи с чем изменение функциональных проб печени при завершении исследования не было статистически достоверным. Кроме того, в ходе исследования у большинства пациентов из обеих групп течение цирроза печени сохранялось компенсированным.

Статистически значимых различий в количестве пациентов, покинувших исследование в течение периода наблюдения, между группам не выявлено ($p = 0,32$). Более того, 4 из 10 пациентов, выбывших из исследования, были живы на 23–24-м месяце наблюдения, остальные были исключены из анализа выживаемости. Установленное значение является относительно низким для подобного долгосрочного исследования и находится в пределах его нормальных колебаний в других исследованиях, в которых в качестве конечной точки рассматривали летальный исход [40].

Как известно, у больных циррозом печени наблюдаются существенные нарушения метаболизма метионина: нормальные или повышенные концентрации метионина, сниженный его плазменный клиренс, что свидетельствует об инактивации аденозилтрансферазы и препятствует синтезу AdoMet, приводя к истощению запасов GSH в печени [13, 41]. Авторами показано, что у пациентов с алкогольным циррозом печени долгосрочное дополнительное назначение AdoMet нормализует метаболизм метионина и восстанавливает концентрацию GSH в печени, что отчасти ингибирует перекисное окисление липидов и, как следствие, уменьшает повреждение печени. Данный механизм подтвержден результатами экспериментальной работы, посвященной изучению алкогольного поражения печени у бабуинов. Полученные данные показали, что хроническое добавление в пищу этанола ассоциировано со значительным истощением запасов AdoMet, тогда как добавление в пищу AdoMet способствовало уменьшению повреждения печени, о чем свидетельствовало менее выраженное истощение запасов GSH и повышение активности АЛТ и глутаматдегидрогеназы [30]. Таким образом, путем уменьшения повреждения печени AdoMet может предотвратить развитие печеночной недостаточности, что может объяснить большую его эффективность у пациентов с компенсированными и субкомпенсированными стадиями цирроза печени, у которых функция печени относительно сохранена.

До настоящего момента AdoMet использовали главным образом для лечения внутрипеченочного холестаза. Метаанализ проведенных контролируемых исследований показал, что терапия AdoMet, назначаемым как перорально, так и парентерально, способна уменьшить зуд,

улучшить биохимические маркеры холестаза, такие как концентрация билирубина в сыворотке крови, ЩФ, ГГТ [34]. Пероральное назначение AdoMet в дозе 1200 мг/сут в течение 6 мес способствовало достоверному повышению концентрации GSH в печени как у больных алкогольной, так и неалкогольной болезнью печени [14]. Однако в проведенных ранее исследованиях изучали лишь краткосрочные курсы лечения AdoMet. Настоящая работа представляет собой первое долгосрочное клиническое исследование большой группы пациентов с алкогольным циррозом печени.

Полученные результаты свидетельствуют, что AdoMet, даже при длительном применении (в течение 2 лет), обладает хорошей переносимостью и является безопасным лекарственным средством без серьезных побочных реакций. Лишь несколько пациентов самостоятельно прекратили лечение вследствие умеренно выраженных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как тошнота, изжога и диарея.

В последнее десятилетие было предложено много подходов к лечению алкогольного цирроза печени, но ни один из них не показал явный положительный эффект [42]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что AdoMet является многообещающим средством для лечения алкогольного цирроза печени, особенно у пациентов с циррозом печени класса А и В по классификации Чайльда – Пью. Однако данные факты следует подтвердить в более масштабных клинических исследованиях с более гомогенной выборкой пациентов.

Благодарности

Данное исследование было проведено при поддержке Laboratories Europharma, S. A. grupo Boeringer Ingelheim Espana, S. A., Мадрид, Испания; Laboratories Knoll farmaceutici spa, Лискат, Милан, Италия; на данное исследование был получен грант от the Comision Asesora de Investigation Cientifica y Tecnica (SAF 96/0108), и (SAF98/0132), Ministerio de Educacion y Ciencia, Испания; грант от the Fondo de Investigaciones sanitarias (FIS 94/0231), Испания. Авторы также выражают благодарность д-ру Carlo di Padova (Knoll Farmaceutici Spa, Лискат, Милан, Италия) за экспертную оценку данной рукописи и госпоже Rosa Martinez за помощь в оформлении документации.

Подготовила Е. Г. Куринная

Список літератури

- Kotb M., Mudd S.H., Matoet J.M. et al. Consensus nomenclature for the mammalian methionine adenosyltransferase genes and gene products // *Trends Genet (Engl.)*.— 1977.— Vol. 13.— P. 51—52.
- Mato J.M., Alvarez L., Ortiz P. et al. S-adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications // *Pharmacol. Ther.*— 1997.— Vol. 73.— P. 265—280.
- Mudd S.H., Poole J.P. Labile methyl balances for normal humans on various dietary regimens // *Metabolism*.— 1975.— Vol. 24.— P. 721—735.
- Gil B., Casado M., Pajareset M.A. et al. Differential expression pattern of S-adenosylmethionine synthetase isoenzymes during rat liver development // *Hepatology*.— 1996.— Vol. 24.— P. 876—881.
- Cabrero C., Puerta J., Alemany S. Purification and comparison of two forms of S-adenosyl-L-methionine synthetase from rat liver // *Eur. J. Biochem.*— 1987.— Vol. 170.— P. 299—304.
- Alvarez L., Mingorance J., Pajares M.A. et al. Expression of rat liver S-adenosylmethionine synthetase in *Escherichia coli* results in two active oligomeric forms // *Biochem J.*— 1994.— P. 557—561.
- Martin Duce A., Ortiz P., Cabrero C. et al. S-Adenosyl-L-methionine synthetase and phospholipid methyltransferase are inhibited in human cirrhosis // *Hepatology*.— 1988.— N8.— P. 65—68.
- Cabrero C., Martin Duce A., Ortiz P. Specific loss of the high-molecular-weight form of S-adenosyl-L-methionine synthetase in human liver cirrhosis // *Hepatology*.— 1988.— N8.— P. 1530—1534.
- Gaul1 G.E., Tallan H.H., Lonsdale D. et al. Hypermethioninemia associated with methionine adenosyltransferase deficiency: clinical, morphological and biochemical observations on four patients // *J. Pediatr.*— 1981.— Vol. 98.— P. 734—741.
- Avila M.A., Mingorance J., Martinez-Chantar M.L. et al. Regulation of rat liver S-adenosylmethionine synthetase during septic shock: role of nitric oxide // *Hepatology*.— 1997.— Vol. 25.— P. 391—396.
- Sanchez-Gongora E., Ruiz F., Mingorance J. et al. Interaction of liver methionine adenosyl transferase with hydroxyl radicals // *FASEB J.*— 1997.— P. 1013—1019.
- Kinsell L.W., Harper H.A., Marton H.C. et al. Rate of disappearance from plasma of intravenously administered methionine in patients with liver damage // *Science*.— 1947.— Vol. 106.— P. 589—590.
- Horowitz J.H., Rypins E.B., Henderson J.M. et al. Evidence for impairment of transsulfuration pathway in cirrhosis // *Gastroenterology*.— 1981.— Vol. 81.— P. 668—675.
- Vendemiale G., Altomare E., Trizio T. et al. Effect of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease // *Stand. J. Gastroenterol.*— 1989.— Vol. 24.— P. 407—415.
- Corrales E., Gimenez A., Alvarez L. et al. S-adenosylmethionine treatment prevents CCL4-induced S-adenosylmethionine synthetase inactivation and attenuates liver injury // *Hepatology*.— 1992.— Vol. 16.— P. 1022—1227.
- Varela-Moreiras G., Alonso-Aperte E., Rubio M. et al. Carbon tetrachloride-induced hepatic injury is associated with global DNA hypomethylation and homocysteinemia: effect of S-adenosylmethionine treatment // *Hepatology*.— 1995.— Vol. 22.— P. 1310—1315.
- Gasso M., Rubio M., Varela-Moreiras G. et al. Effects of S-adenosylmethionine on lipid peroxidation and liver fibrogenesis in carbon tetrachloride-induced cirrhosis // *J. Hepatol.*— 1996.— Vol. 25.— P. 200—205.
- Stramentinoli G., Pezzoli C., Galli-Kienle M. Protective role of S-adenosyl-L-methionine against acetaminophen-induced mortality and hepatotoxicity in mice // *Biochem. Pharmacol.*— 1979.— Vol. 28.— P. 3567—3571.
- Bray G.P., Tredger M., Williams R. S-Adenosylmethionine protects against acetaminophen hepatotoxicity in two mouse models // *Hepatology*.— 1992.— Vol. 15.— P. 297—301.
- Stramentinoli G., Gulano M., Ideo G. Protective role of S-adenosyl-L-methionine on liver damage induced by D-galactosamine in rats // *Biochem Pharmacol.*— 1978.— Vol. 27.— P. 1431—1433.
- Feo F., Pascale R., Garcea R. et al. Effect of the variations of S-adenosyl-L-methionine liver content on fat accumulation and ethanol metabolism in ethanol-intoxicated rats // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 1986.— Vol. 83.— P. 331—341.
- Pascale R., Daino L., Garcea R. et al. Inhibition by ethanol of rat liver plasma membrane (Na⁺, K⁺) ATPase. Protective effect of S-adenosyl-L-methionine, and N-acetylcysteine // *Toxicol Appl Pharmacol.*— 1989.— Vol. 97.— P. 216—229.
- Garcia-Ruiz C., Morales A., Colell A. et al. Feeding S-adenosyl-L-methionine attenuates both ethanol-induced depletion of mitochondrial glutathione and mitochondrial dysfunction in periportal and perivenous rat hepatocytes // *Hepatology*.— 1995.— Vol. 21.— P. 207—214.
- Dunne J.B., Davenport M., Williams R. et al. Evidence that S-adenosylmethionine and N-acetylcysteine reduce injury from sequential cold and warm ischaemia in the isolated perfused rat liver // *Transplantation*.— 1994.— Vol. 57.— P. 1161—1168.
- Stramentinoli G., Di Padova C., Gualano M. et al. Ethynyl-estradiol-induced impairment of bile secretion in the rat: protective effects of S-adenosyl-L-methionine and its implication in estrogen metabolism // *Gastroenterology*.— 1981.— Vol. 80.— P. 154—158.
- Di Padova C., Di Padova F., Tritapepe R. et al. S-adenosyl-L-methionine protection against alfa-naphthyl-isothiocyanate-induced cholestasis in the rat // *Toxicol. Lett.*— 1985.— Vol. 29.— P. 131—136.
- Osada J., Aylagds J., Sinchez-Vegdzo I. et al. Effect of S-adenosyl-L-methionine on thioacetamide-induced liver damage in rats // *Toxicol. Lett.*— 1986.— Vol. 32.— P. 97—106.
- Fernandez E., Galan A.I., Moran D. et al. Reversal of cyclosporine A-induced alterations in biliary secretion by S-adenosyl-L-methionine in rats // *J. Pharmacol. Ther.*— 1995.— Vol. 275.— P. 114—119.
- Cincu R.N., Rodriguez-Ortigosa C.M., Vesperinas L. et al. S-Adenosyl-L-methionine protects the liver against the cholestatic, cytotoxic, and vasoactive effects of leukotriene D4.— P. a study with isolated and perfused rat liver // *Hepatology*.— 1997.— Vol. 26.— P. 330—335.
- Lieber C.S., Casini A., DeCarli L.M. et al. S-adenosyl-L-methionine attenuates alcohol-induced liver injury in the baboon // *Hepatology*.— 1990.— Vol. 11.— P. 165—172.
- Frezza M., Tritapepe R., Pozzato G. et al. Prevention by S-adenosylmethionine of estrogen-induced hepatobiliary toxicity in women // *Am. J. Gastroenterol.*— 1988.— Vol. 83.— P. 1098—1102.
- Ribalta J., Reyes H., Gonzalez M.C. et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results // *Hepatology*.— 1991.— Vol. 13.— P. 1084—1089.
- Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intradhepatic cholestasis: a double-blind, placebo controlled study // *Gastroenterology*.— 1990.— Vol. 99.— P. 211—215.
- Giudici G.A. The use of ademetionin-S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis ne (SAME) in the treatment of cholestatic liver disorders. Meta-analysis of clinical trials // Ed. by J.M. Mato, C. Lieber, N. Kaplowitz, A. Caballero. Methionine Metabolism: Molecular Mechanism and Clinical Implications.— Madrid: CSIC Press; 1992.— P. 67—79.
- Pugh R.N.H., Murray-Lyon M., Dawson J.L. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices // *Br. J. Surg.*— 1973.— Vol. 60.— P. 646—649.
- Caballeria L., Pares A., Montull S. et al. Prognostic value of the aminopyrine breath test and abstinence in severe alcoholic liver disease // *J. Hepatol.*— 1994.— Vol. 21 (suppl. 1).— P. S81.
- Borowsky S.A., Strome S., Lott E. Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics // *Gastroenterology*.— 1981.— Vol. 80.— P. 1405—1409.
- Pares A., Barrera J.M., Caballeria J. et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholics. Association with the severity of liver disease // *Hepatology*.— 1990.— Vol. 12.— P. 1295—1299.
- Takase S., Tsutsumi M., Kawahara H. et al. The alcohol-related membrane antibody and hepatitis C virus infection in the

- progression of alcoholic liver disease // *Hepatology*. — 1993. — Vol. 17. — P. 9—13.
40. Boyer J.L., Ransohoff D.E. Is colchicine effective therapy for cirrhosis? // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 318. — P. 1751—1752.
41. Marchesini G., Bugianesi E., Bianchi G. et al. Defective methionine metabolism in cirrhosis: relation to severity of liver disease // *Hepatology*. — 1992. — Vol. 16. — P. 149—155.
42. Mezey E. Treatment of alcoholic liver disease // *Semin. Liver Dis.* — 1993. — Vol. 13. — P. 21—26.

J. M. Mato¹, J. Cámara², J. F. de Paz³, L. Caballeria⁴, S. Coll⁵,
A. Caballero⁶, L. Garcia-Buey⁷, J. Beltran⁸, V. Benita³, J. Caballeria⁴,
R. Solà⁵, R. Moreno-Otero⁷, F. Barrao⁸, A. Martin-Duce³, J. A. Correa⁷,
A. Parés⁴, E. Barrao⁸, I. Garcia-Magaz², J. L. Puerta², J. Moreno²,
G. Boissard⁹, P. Ortiz², J. Rodes⁴

¹University of Navarra, Pamplona, Spain

²Medical Department, Europharma, S.A. grupo Boehringer Ingelheim España, S.A., Madrid, Spain

³Hospital Principe de Asturias, Alcala de Henares, Madrid, Spain

⁴Hospital Clinic i Provincial, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁶Hospital Clinico Universitario de Granada, Granada, Spain

⁷Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

⁸Hospital Clinico Universitario de Zaragoza, Zaragoza, Spain

⁹Knoll Farmaceutici Spa, Liscate, Milan, Italy

Застосування S-аденозилметіоніну при алкогольному цирозі печінки: результати багатоцентрового рандомізованого плацебоконтрольованого клінічного дослідження

Мета — вивчити ефективність застосування препарату S-аденозилметіоніну (AdoMet) для лікування пацієнтів з алкогольним цирозом печінки.

Матеріали та методи. У рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження залучено 123 пацієнтів, які впродовж двох років приймали AdoMet (1200 мг/добу перорально) або плацебо. В усіх пацієнтів діагностовано алкогольний цироз печінки: у 75 — компенсований цироз печінки класу А за класифікацією Чайльда — Пью, у 40 — класу В, у 8 — класу С. Гістологічне підтвердження проведено у 84% випадків. Після рандомізації сформовано групи пацієнтів, які отримували AdoMet (n=62) і плацебо (n=61).

Результати. Показник загальної смертності і/або необхідності в трансплантації печінки у кінці дослідження знизився з 30% у групі плацебо до 16% у групі AdoMet (p=0,077). Після виключення з аналізу хворих з декомпенованим цирозом печінки (клас С) показник загальної смертності і/або необхідності в трансплантації печінки у групі хворих, які приймали плацебо, статистично достовірно перевищив такий у групі пацієнтів, які приймали AdoMet (29% проти 12%, p=0,025). Подібні зміни виявлено також для кривих 2-річної виживаності (час до летального кінця або проведення трансплантації печінки) (p=0,046).

Висновки. Отримані результати свідчать про те, що тривале лікування препаратом AdoMet може сприяти поліпшенню виживаності або подовженню періоду життя до трансплантації печінки у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки, особливо у пацієнтів з компенсованою і субкомпенсованою стадією захворювання.

Ключові слова: AdoMet, алкоголь, цироз печінки, S-аденозилметіонін.

J. M. Mato¹, J. Cámara², J. F. de Paz³, L. Caballeria⁴, S. Coll⁵,
A. Caballero⁶, L. Garcia-Buey⁷, J. Beltran⁸, V. Benita³, J. Caballeria⁴,
R. Solà⁵, R. Moreno-Otero⁷, F. Barrao⁸, A. Martin-Duce³, J. A. Correa⁷,
A. Parés⁴, E. Barrao⁸, I. Garcia-Magaz², J. L. Puerta², J. Moreno²,
G. Boissard⁹, P. Ortiz², J. Rodes⁴

¹University of Navarra, Pamplona, Spain

²Medical Department, Europharma, S.A. grupo Boehringer Ingelheim Esparia, S.A., Madrid, Spain

³Hospital Principe de Asturias, Alcañices de Henares, Madrid, Spain

⁴Hospital Clinic i Provincial, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁶Hospital Clinico Universitario de Granada, Granada, Spain

⁷Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

⁸Hospital Clinico Universitario de Zaragoza, Zaragoza, Spain

⁹Knoll Farmaceutici Spa, Liscate, Milan, Italy

S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial

The aim of this study was to investigate the effects of S-adenosylmethionine (AdoMet) treatment in human alcoholic liver cirrhosis.

Materials and methods. A randomized, double-blind trial was performed in 123 patients treated with AdoMet (1200 mg/day, orally) or placebo for 2 years. All patients had alcoholic cirrhosis, and histologic confirmation of the diagnosis was available in 84% of the cases. Seventy-five patients were in Child class A, 40 in class B, and 8 in class C. Sixty-two patients received AdoMet and 61 received placebo.

Results. At inclusion into the trial no significant differences were observed between the two groups with respect to sex, age, previous episodes of major complications of cirrhosis, Child classification and liver function tests. The overall mortality/liver transplantation at the end of the trial decreased from 30% in the placebo group to 16% in the AdoMet group, although the difference was not statistically significant ($p=0.077$). When patients in Child C class were excluded from the analysis, the overall mortality/liver transplantation was significantly greater in the placebo group than in the AdoMet group (29% vs. 12%, $p=0.025$), and differences between the two groups in the 2-year survival curves (defined as the time to death or liver transplantation) were also statistically significant ($p=0.046$).

Conclusions. The present results indicate that long-term treatment with AdoMet may improve survival or delay liver transplantation in patients with alcoholic liver cirrhosis, especially in those with less advanced liver disease.

Key words: AdoMet, alcohol, liver cirrhosis, S-adenosylmethionine.