

Терапевтические возможности адеметионина («ГепталНАН», «Академфарм») в лечении заболеваний печени с внутрипеченочным холестазом

Захаренко А.Г.¹, Кравченко Е.В.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Беларусь

Zaharenko A.¹, Kravchenko H.²

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

²State Enterprise «Academpharm», Minsk, Belarus

Therapeutic potential of ademetionine ("HeptalNAN", "Academpharm") in the treatment of liver disease with intrahepatic cholestasis

Резюме. Данные медицинской статистики указывают на «омоложение» популяции с заболеваниями печени, в том числе на многократное увеличение за последнее десятилетие частоты случаев цирроза печени в возрастной группе 35–55 лет. Адеметионин оказывает выраженный клинический эффект при лечении заболеваний печени с внутрипеченочным холестазом. Белорусское импортозамещающее лекарственное средство «ГепталНАН» (производства «Академфарм») является современным высокотехнологичным генериком адеметионина.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, внутрипеченочный холестаз, адеметионин, «ГепталНАН».

Медицинские новости. – 2016. – №11. – С. 28–32.

Summary. Health statistics indicate a "rejuvenation" of the population with liver disease, including multiple increases over the last decade, the incidence of liver cirrhosis in the age group 35–55 years. Ademetionine has a pronounced clinical effect in the treatment of liver disease with intrahepatic cholestasis. Belarusian import-substituting drug "HeptalNAN" (produced by «Academpharm») is a modern high-tech generic form of ademetionine.

Keywords: chronic liver disease, intrahepatic cholestasis, ademetionine, "HeptalNAN".

Meditsinskie novosti. – 2016. – N11. – P. 28–32.

Данные медицинской статистики указывают на неблагоприятные тенденции, связанные с патологией печени: «омоложение» заболеваний данной локализации, в том числе увеличение в 5 раз за последние 10 лет частоты случаев цирроза печени в возрастной группе 35–55 лет. Такие пациенты умирают молодыми: если средний возраст умерших в результате инфаркта или инсульта составляет 84 года, то умерших вследствие заболеваний печени – 59 лет [9]. Большинство заболеваний печени сопровождается гибелью гепатоцитов, что обусловлено повреждением клеточных мембран, нарушением оттока желчи из них, влиянием свободных радикалов. Важную роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности гепатоцитов играет адеметионин, способствующий регенерации гепатоцитов, уменьшению фиброзированию, транспорту жирных кислот и оттоку желчи из гепатоцитов [9].

Применение адеметионина (в частности, лекарственного средства «ГепталНАН» производства Государственного предприятия «Академфарм», Республика Беларусь) регламентировано Клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» (утвержден Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21 июля 2016 г. №90).

Фармакологическое действие адеметионина

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAME, S-адеметионин) – природное вещество, синтезирующееся в печени. Для адеметионина характерна «многовекторность» действия (плейотропные эффекты).

[10]. Нарушение метилирования ФЛ ведет к уменьшению активности Na⁺/K⁺-АТФ-азного насоса, изменению электрохимического потенциала мембраны и нарушению транспорта желчных кислот [10].

Реакции транссульфурирования – второй тип метаболических реакций, в которых

Важную роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности гепатоцитов играет адеметионин, способствующий регенерации гепатоцитов, уменьшению фиброзированию, транспорту жирных кислот и оттоку желчи из гепатоцитов

Адеметионин – физиологический субстрат многих биологических реакций, эндогенно синтезируемый из метионина и аденозина. По мнению некоторых авторов, адеметионин уступает в разнообразии реакций только аденозинтрифосфату (АТФ): играет ключевую роль в трансметилировании, транссульфурировании, синтезе полиаминов [10, 14].

Реакции аденозинзависимого трансметилирования. Адеметионин участвует в синтезе фосфолипидов (ФЛ) – основных строительных компонентов клеточной мембраны, которые вместе с холестеринном обеспечивают ее текучесть (чем больше ФЛ, тем выше текучесть). Помимо этого, аденозинзависимое метилирование ФЛ усиливает поляризацию, вызывая непрерывный переход с внутреннего слоя мембраны на внешний, что повышает ее текучесть

принимает непосредственное участие адеметионин [10]. Нарушение транссульфурирования приводит к дефициту **глутатиона** – важнейшего клеточного антиоксиданта [7]. Недостаток глутатиона характерен практически для всех хронических заболеваний печени, снижение его содержания ведет к уменьшению устойчивости гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов [7], а также к снижению защиты гепатоцитов от эндогенных и экзогенных токсических веществ [10].

Другой метаболит адеметионина – таурин – тоже задействован в детоксицирующей функции печени. Таурин вовлечен в процесс конъюгации желчных кислот [10]. Поскольку конъюгация желчных кислот с таурином увеличивает их растворимость, низкий уровень таурина приводит к на-

копленю токсических желчных кислот в гепатоците [7]. На обмен таурина отрицательное влияние оказывает не только нерациональное питание, но и интоксикация, особенно алкогольная. В условиях злоупотребления алкоголем резко снижена способность организма усваивать таурин, поэтому большим с алкогольной кардиомиопатией, по мнению некоторых зарубежных авторов, показан прием адеметионина [7]. Таурин играет важную роль в обмене калия и удерживает его внутри клетки, препятствуя нарушению сердечного ритма, уменьшает отеки, в том числе сердечные. Он участвует в кальциевом и магниевом обмене. С этой точки зрения, по мнению зарубежных авторов, применение адеметионина может быть полезно у лиц с алкогольной интоксикацией, атеросклерозом, сердечно-сосудистой недостаточностью, гипертонической болезнью [7].

Имеются данные о том, что глутатион, таурин обладают защитным действием в отношении пруритогенов, то есть биологических субстанций, ответственных за появление кожного зуда [7].

Аминопропилирование – биохимическая реакция, при которой аминопропильная группа переносится с адеметионина на такие полиамины, как путресцин, спермидин и спермин. Эти полиамины играют важную роль в структуре рибосом, а путресцин кроме того стимулирует пролиферацию гепатоцитов после частичной гепатэктомии; полагают, что стимуляция пролиферации гепатоцитов осуществляется вследствие того, что путресцин выступает в роли комитогена эпидермального фактора роста [7].

Экспериментально показаны: а) способность адеметионина при его добавлении к монослою нормальных фибробластов эпидермиса человека значительно уменьшать образование коллагена, не влияя на пролиферацию и жизнеспособность клеток; б) потенциальная антифиброзная активность адеметионина [7]. Поскольку холестаза сам по себе может индуцировать фиброз печени, оба эффекта адеметионина (антихолестатический и антифибротический) могут проявлять синергизм в улучшении состояния печени [7].

Доказаны также холеретическое (благодаря улучшению внутриклеточного транспорта компонентов желчи) и холекинетическое (благодаря нормализации моторики желчевыводящих путей) свойства адеметионина [7]. Кроме того, адеметионин характеризуется наличием выраженного мембраностабилизирующего, антиоксидантного, антидепрессивного эффекта [1].

Вышеописанные свойства адеметионина позволяют отнести его к средствам, воздействующим на основные звенья патогенеза внутрипеченочного холестаза.

Холестаза – тяжелый, плохо поддающийся лечению синдром, характеризующийся уменьшением тока желчи и ее поступления в двенадцатиперстную кишку. Известно, что гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаза может быть обусловлен вирусными, алкогольными, лекарственными, токси-

[14]: в экспериментальном исследовании J.D. Finkelstein, J.J. Martin (1986) показано, что даже семикратное повышение содержания метионина в рационе не оказывает существенного влияния на содержание внутрипеченочного адеметионина [14]. Увеличение количества метионина в рационе в ряде случаев может даже стать причиной интоксикации. Так, в ряде исследований у пациентов с заболеваниями печени выявляли повышенную концентра-

Адеметионин характеризуется наличием выраженного антихолестатического, антифибротического, холеретического и холекинетического эффектов, а также выраженного мембраностабилизирующего, антиоксидантного и антидепрессивного действия

ческими поражениями печени, застойной сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями (доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаза, холестаза беременных, муковисцидоз, α 1-антитрипсиновая недостаточность и др.). Эти процессы приводят к снижению активности S-аденозилметилсинтазы и, соответственно, к нарушению продукции адеметионина [7].

Снижение синтеза адеметионина связывают с нижеперечисленными негативными последствиями:

1) нарушение биохимических процессов в гепатоците [6];

2) снижение содержания фосфолипидов в гепатоцеллюлярных мембранах, уменьшение активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ азы и других белков-переносчиков. Это, в свою очередь, ведет к нарушению текучести мембран, а также к процессам захвата и выведения компонентов желчи [6];

3) уменьшаются клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), которые являются главными детоксикационными субстанциями, а также обладают выраженным антиоксидантным эффектом. Их дефицит в конечном итоге обуславливает цитолиз гепатоцитов при холестазах любого генеза [6].

Проблема заместительной терапии в гастроэнтерологической практике включает в себя не только лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы (с использованием ферментных препаратов). В последние годы акцентируется актуальность заместительной терапии и в лечении заболеваний печени [9]. Применение лекарственных средств (ЛС) на основе адеметионина (в том числе «ГепталНАН») можно считать по сути **заместительной терапией дефицита адеметионина** [9].

Дефицит адеметионина не может быть компенсирован просто путем дополнительного приема метионина с пищей

циркулирующего в крови метионина и обусловленные ею токсические эффекты, в том числе в виде снижения содержания печеночного АТФ [14]. В случае патологии печени, сопряженной с ферментативной недостаточностью, целесообразно обеспечить организм готовым продуктом дефектной реакции, то есть адеметионином, который играет ключевую роль в нормальном функционировании клетки [14]. Таким образом, адеметионин, поступающий в виде ЛС, выступает в роли эссенциального нутриента [14].

Клиническая эффективность адеметионина

M.P. Virukalpattigopalratnam, T. Singh, A.C. Ravishankar (2013) было проведено обсервационное исследование (250 пациентов на 23 клинических базах в Индии), направленное на оценку эффективности и переносимости адеметионина у пациентов с внутрипеченочным холестазом (ВПХ) на фоне хронической неалкогольной болезни печени. Оценка медико-экономических показателей, биохимических процессов в печени, динамики признаков и симптомов ВПХ (усталость, желтуха и зуд) проводили в два посещения, то есть в начале исследования и после 6 недель применения адеметионина [23]. В заключительный анализ были включены 244 пациента (средний возраст – $43,75 \pm 11,14$ года, 75,5% (184/244) пациентов – мужского пола, 30,7% (75/244) – страдали циррозом печени). Сопутствующую терапию получали 44,4% (108/243) пациентов [23]. Терапия адеметионином способствовала статистически значимому снижению ($P < 0,0001$) числа дней временной нетрудоспособности у пациентов и существенному снижению количества визитов к врачу ($P < 0,0001$), уменьшению уровня биохимических маркеров, а также признаков и симптомов ВПХ. Адеметионин характе-

| Таблица 1 Результаты мета-анализа по показателю «общий билирубин» (данные исследования P.L. Nicastrì) [18] | | | | | | |
|--|-------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Исследование / подгруппы | Адеметионин | | Контроль | | Средние различия, 95% ДИ | Средние различия, 95% ДИ |
| | Среднее значение | Стандартное отклонение | Среднее значение | Стандартное отклонение | | |
| P.L. Nicastrì (1998) Адеметионин vs плацебо | 132,6 | 53,04 | 17,68 | 8,84 | 114,92 (77,66; 152,18) | |
| P.L. Nicastrì (1998) Адеметионин + УДХК vs УДХК | 176,8 | 35,36 | 106,08 | 35,36 | 70,72 (36,07; 105,37) | |
| Тест для обобщенной оценки эффекта | Z=4,18 (P<0,0001) | | | | 92,27 (48,97; 135,57) | В пользу контроля |

ризовался хорошей эффективностью и переносимостью у большинства пациентов [23]. В другом обсервационном исследовании показана хорошая эффективность и безопасность адеметионина у больных ВПХ (250 лиц, 21 клиническая база) на фоне хронической алкогольной болезни печени [17].

Мета-анализ/систематический обзор ANHQ (адеметионин) – доказательный отчет, подготовленный Агентством по оценке исследований в области здравоохранения и изучению качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research

and Quality/ANHQ) Департамента здравоохранения и социальных служб США: 99 публикаций, 102 рандомизированных контролируемых клинических испытания (РКИ) адеметионина, из которых 41 – при различной патологии печени (9 – при холестазе у беременных, 12 – при холестазе вследствие другой патологии печени, 7 – при циррозе печени, 8 – при гепатите, 4 – при других хронических болезнях печени, 1 – при трансплантации печени) [14]. В результате мета-анализа установлено, что по сравнению с плацебо применение адеметионина при холестазе

у беременных, а также у лиц с ВПХ, обусловленным хроническими заболеваниями печени, ассоциировано со значительным уменьшением выраженности кожного зуда и со значительным снижением повышенного уровня билирубина в сыворотке крови [14].

Мета-анализ/систематический обзор (2015). Известно, что применение адеметионина способствует восстановлению запасов печеночного глутатиона и предотвращает нарушения функции печени. Проанализированы базы данных PubMed, Cochrane Database и EMBASE за последние 20 лет и отобраны релевантные РКИ адеметионина при хронических заболеваниях печени [18]. 12 РКИ, в которые были включены 705 пациентов, были использованы в систематическом обзоре и мета-анализе [18].

Адеметионин снижал уровень общего билирубина (ОБ) и уровни аспартатамино-трансферазы (АСТ), но не улучшал показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХБП) [18]. Авторами проанализированы данные 8 независимых сравнений уровня ОБ (359 пациентов). В двух сравнениях между адеметионином и группой плацебо были статистически значимые различия (табл. 1, 2) [18]. Снижение уровня АСТ на фоне терапии адеметионином выявлено при мета-анализе с использованием 4 независимых сравнений (177 пациентов). Различия были статистически значимыми (P=0,0003) (табл. 3) [18].

Адеметионин не повышал число побочных явлений в сравнении с плацебо

| Таблица 2 Результаты мета-анализа по показателю «общий билирубин» (данные исследований Qin Bo и Zhu Shishu) [18] | | | | | | |
|--|---|------------------------|------------------|------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Исследование / подгруппы | Адеметионин | | Контроль | | Средние различия, 95% ДИ | Средние различия, 95% ДИ |
| | Среднее значение | Стандартное отклонение | Среднее значение | Стандартное отклонение | | |
| Qin Bo (холестатический гепатит, 2000) Адеметионин vs плацебо | 37,49 | 22,73 | 82,23 | 26,11 | -44,74 (-62,26; -27,22) | |
| Qin Bo (вирусный гепатит с холестазом, 2000) Адеметионин vs плацебо | 34,57 | 16,29 | 76,08 | 21,14 | -41,51 (-52,42; -30,60) | |
| Zhu Shishu (лекарственно индуцированное поражение печени, 2010) Адеметионин vs плацебо | 21 | 11 | 35 | 19 | -14 (-22,78; -5,22) | |
| Гетерогенность данных Тест для обобщенной оценки эффекта Тест для различий в подгруппах | P<0,0001 Z=3,03, P=0,002 $\chi^2 = 19,13, P<0,0001$ | | | | -32,70 (53,85; -11,55) | В пользу адеметионина |

Таблица 3 Результаты мета-анализа по показателю «АСТ» (данные исследований *Qin Bo* и *Zhu Shishu*) [18]

| Исследование / под- группы | Адеметионин | | Контроль | | Средние раз- личия, 95% ДИ | Средние различия, 95% ДИ |
|---|---------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| | Среднее значение | Стандарт- ное откло- нение | Среднее значение | Стандарт- ное откло- нение | | |
| <i>Zhu Shishu</i> (лекарственно индуцированное поражение печени, 2010) Адеметионин vs плацебо | 36 | 12 | 52 | 20 | -16,00 (-25,33; -6,67) | |
| <i>Qin Bo</i> (вирусный гепатит с холестаазом, 2000) Адеметионин vs плацебо | 38,88 | 32 | 56,25 | 56,01 | -17,37 (-43,73; 8,99) | |
| Тест для обобщенной оценки эффекта | Z=3,60 (P=0,0003) | | | | -16,15 (-24,95; -7,36) | В пользу адеметионина |

Таблица 4 Результаты мета-анализа по показателю «кожный зуд» (данные исследований *P.L. Nicastrì*) [18]

| Исследование / подгруппа | Адеметионин | | Контроль | | Средние различия, 95% ДИ | Средние различия, 95% ДИ |
|---|--|----------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | Среднее значение | Стандарт- ное откло- нение | Среднее значение | Стандарт- ное откло- нение | | |
| <i>P.L. Nicastrì</i> (1998) Адеметионин vs плацебо | 1,4 | 0,2 | 0,9 | 0,1 | 0,5 (0,35; 0,65) | |
| <i>P.L. Nicastrì</i> (1998) Адеметионин + УДХК vs УДХК | 1,8 | 0,5 | 0,8 | 0,3 | 1,00 (0,6; 1,4) | |
| Гетерогенность данных Тест для обобщенной оценки эффекта Тест для различий в подгруппах | $\tau^2=0,1$, $\chi^2=5,13$ (P=0,02) Z=2,89, P=0,004 $\chi^2=5,13$, P=0,02 | | | | 0,71 (0,23; 1,20) | В пользу контроля |

(169 пациентов) [18]: статистически значимых различий между адеметионином и плацебо не было (относительный риск (ОР) 95% ДИ 0,94 (0,59; 1,52), P=0,81) [18]. Только в 1 исследовании, включавшем 123 пациента, приведены показатели смертности и трансплантации печени, результаты были использованы для оценки долгосрочного прогноза лечения адеметионином. Отмечена отчетливая тенденция в пользу адеметионина в сравнении с группой плацебо (95% ДИ 0,55 (0,27; 1,09), P=0,09) [18].

Анализ данных в подгруппах: беременные [18]. Проведен мета-анализ 3 исследований с участием беременных женщин (*P. L. Nicastrì*, *H. Jinyang* и *T. Binder*) [18]. В подгруппе беременных (193 пациентки) оценивали параметры ОБ, АЛТ, АСТ, число побочных явлений, данные о зуде

(в баллах). По критерию ОБ у *P.L. Nicastrì* выявлены статистически значимые различия между группой лиц, получавших терапию адеметионином и группой плацебо (MD 95% ДИ 92,27 (48,97; 135,57), P<0,0001). Статистически значимых результатов по АЛТ и АСТ не было достигнуто, число побочных явлений на фоне применения адеметионина статистически значимо не отличалось от группы плацебо. В исследовании *P.L. Nicastrì* показано статистически значимое снижение выраженности зуда (в баллах) при терапии адеметионином в сравнении с плацебо: MD 95% ДИ 0,71 (0,23; 1,20), P=0,004 [18]. Полученные результаты согласуются с недавно опубликованными данными мета-анализа (по критерию «зуд» у беременных) 2013 года [19].

Сравнительный анализ эффективности и безопасности адеметионина, УДХК и строн-

гер неоминофаген С (SNMC) [18]. Как УДХК, так и SNMC были более эффективны, чем адеметионин при лечении вирусного гепатита, при этом на фоне их применения не возникало повышения риска побочных явлений [18].

Безопасность адеметионина. Получены убедительные данные об отсутствии статистически значимых различий между адеметионином и плацебо по частоте нежелательных явлений (см. выше) [18]. Это подтверждает выводы относительно безопасности применения адеметионина, приведенные в двух ранее опубликованных Кокрановских анализах: а) у беременных женщин [19], б) у пациентов с алкогольной болезнью печени [21]. Указанные исследования показали отсутствие статистически значимых различий между адеметионином и плацебо по числу несерьезных нежелатель-

ных явлений; серьезных нежелательных явлений на фоне адеметионина отмечено не было.

Таким образом, в систематическом обзоре и мета-анализе (2015) [18] подтверждены *эффективность и безопасность адеметионина в лечении хронических заболеваний печени* [18]. По мнению авторов, *адеметионин может быть использован для базисной терапии с целью улучшения функции печени* (в особенности благодаря безопасности этого ЛС) [18].

Антидепрессивное действие адеметионина. По данным последних лет (Е.Б. Грищенко, М.И. Щекина, 2014), от 60 до 85% хронических заболеваний пищеварительной системы сопровождается эмоциональными расстройствами разной степени выраженности. Характерным является выявление депрессивных расстройств у лиц, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени различного генеза и их осложнений [5]. Известно, что антидепрессанты могут оказывать гепатотоксическое действие; так, высоким риском гепатотоксического действия характеризуется сертралин [2].

Эффективность в качестве антидепрессанта доказана в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях (например, мета-анализ 47 исследований (2002), показавший статистически значимый эффект адеметионина в сравнении с плацебо, расцениваемый как «частичный ответ на лечение» [20]). У пациентов с заболеваниями печени важно своевременно купировать возникающие аффективные расстройства назначением адеметионина [5]. Известно, что антидепрессивное действие адеметионина (описанное около 20 лет назад [15]) отличается от такового известных антидепрессантных ЛС, таких как ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина или ингибиторы монооксигеназы [8, 12, 13].

В систематическом обзоре и мета-анализе (2015) подтверждены эффективность и безопасность адеметионина в лечении хронических заболеваний печени. Адеметионин может быть использован для базисной терапии с целью улучшения функции печени

Некоторые авторы полагают, что наиболее адекватно назначение адеметионина пациентам с умеренной депрессивной симптоматикой, у которых традиционные антидепрессанты не дают желаемых результатов или плохо переносятся [8, 11, 16]. Сочетание гепатотропного, антиоксидантного и детоксикационного эффектов, а также уникального антидепрессивного действия адеметионина [3] указывает на целесообразность его применения у пациентов с алкогольным поражением пе-

чени, в том числе при наличии депрессии и абстинентного синдрома [4].

Особенностью фармакокинетики адеметионина является его способность проникать в спинномозговую жидкость и через гематоэнцефалический барьер [22]; полагают, что адеметионин может проникать в центральную нервную систему посредством Na-независимых систем переносчика нуклеозидов в капиллярах эндотелия мозга [22]. После применения фармацевтических препаратов адеметионина для парентерального и орального применения происходит увеличение концентрации указанного активного вещества в плазме и спинномозговой жидкости человека [15]. Полученные данные указывают на способность адеметионина активно участвовать в метаболизме клеток нервной ткани.

Производитель (государственное предприятие «Академфарм») выпускает препарат с использованием субстанции адеметионина из высококачественной европейской субстанции *S-аденозил-L-метионина 1,4-бутандисульфونات* (Omniabios s.r.l., Италия), регистрационное удостоверение №1949/15; б) по стандартам GMP, что обеспечивает **высокое качество лекарственного средства «ГепталНАН».**

В соответствии с Клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» (утвержден Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21 июля 2016 г. №90) адеметионин применяется в терапии хронического гепатита в дозах 800–1600 мг/сутки длительно, а также назначается пациентам с циррозом печени (при холестазах) в дозах 800–1600 мг/сутки длительно.

Таблетки «ГепталНАН» следует принимать внутрь целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Таблетки не следует принимать вместе с пищей.

Продолжительность лечения. Длительность терапии зависит от тяжести и течения

заболевания и определяется врачом индивидуально.

Выводы:

1. Применение адеметионина регламентировано Клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» (утвержден Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21 июля 2016 г. №90). Адеметионин (включая лекарственное средство «ГепталНАН» производства «Академфарм»,

Республика Беларусь) входит в Республиканский формуляр лекарственных средств 2016 года (утвержден Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.07.2016 №80).

2. Отечественное импортзамещающее лекарственное средство «ГепталНАН» предназначено для применения у взрослых пациентов с ВПХ при прецирротических и цирротических состояниях, беременности, а также с симптомами депрессии.

3. Белорусский генерик адеметионина «ГепталНАН» выпускается государственным предприятием «Академфарм» по стандартам GMP из высококачественной европейской субстанции (Omniabios s.r.l., Италия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2014. – №2. – С.16–18.
2. Выборных Д.Э., Кикта С.В. // *Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2010. – №6. – С.21–28.
3. Вялов С.С. // *РМЖ.* – 2013. – №31. – С.1621.
4. Голованова Е.В. // *Фарматека.* – 2010. – №12. – С.82–87.
5. Грищенко Е.Б., Щекина М.И. // *Психиатрия и психотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* – 2014. – №4. – С.52–57.
6. Губергриц Н.Б. // *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология.* – 2008. – №264. – <http://www.mif-ua.com/archive/article/6319>.
7. Губергриц Н.Б. и др. // *Современная гастроэнтерология.* – 2014. – №4 (78). – С.106–118.
8. Каминская Ю.М. // *Мед. новости.* – 2016. – №3. – С.40–44.
9. Маковецкая М. // *Здоров'я України.* – 2016. – №11–12 (384–385). – С.18–19.
10. Новиков В.Е., Климкина Е.И. // *Обз. клин фармакол. лек. тер.* – 2005. – Т.4, №1. – С.2–20.
11. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. // *Кардиология.* – 2004. – №1. – С.48–49.
12. Птицина С.Н. // *Фарматека.* – 2010. – №20 (213). – С.26–34.
13. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Иванов С.В. // *Психиатрия и психотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* – 2002. – №3. – С.99–101.
14. Юрьев К.Л. // *Укр. мед. часопис.* – 2011. – №3 (83) – С.8–15.
15. Bottiglieri T. // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 1997. – Vol.6, N4. – P.417–426.
16. Fetrow C.W., Avila J.R. // *Ann. Pharmacother.* – 2001. – Vol.35, N11. – P.1414–1425.
17. Choudhuri G., Singh T. // *Int. J. Res. Health Sci. [Internet].* – 2014. – Vol.2 (3). – P.831–841.
18. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol.10, N3. – e0122124. (doi:10.1371/journal.pone.0122124).
19. Gurung V., Middleton P., Milan S.J., et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol.6. – D493.
20. Hardy M., Coulter I., Favreau J., et al. *S-Adenosyl-L-Methionine for Treatment of Depression, Osteoarthritis, and Liver Disease: Agency for Healthcare Research and Quality.* – 2002. – [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: <https://archive.ahrq.gov/clinic/tp/sametp.htm>. – Дата доступа: 08.11.2016.
21. Rambaldi A., Glud C. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol.2. – D2235.
22. Reichel A., Chishty M., Begley D.J. // *J. Physiology.* – 1997. – Vol.505. – P.48–49.
23. Virukalpatigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. // *J. Indian Med. Assoc.* – 2013. – Vol.111, N12. – P.856–859.

Поступила 22.09.2016 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.