

# Гептрал® (адеметионин) — гепатопротектор и антидепрессант

К.Л. Юрьев

Редакция журнала «Український медичний часопис»

## Гептрал® (адеметионин)

Гептрал® (Heptral®) — препарат компании «Абботт Лабораториз С.А.» (Abbott Lab.), содержит в качестве активного вещества адеметионина 1,4-бутандисульфат. Выпускается в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, и лиофилизированного порошка (во флаконах) для приготовления раствора для внутривенных (в/в) или внутримышечных (в/м) инъекций. Одна таблетка и один флакон содержат 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг адеметионина (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011).

Согласно унифицированной анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств — классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) — адеметионин относится к аминокислотам и их производным группы А «Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм»; код препарата А16А А02 (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011).

Гептрал® — единственный лекарственный препарат адеметионина, зарегистрированный в настоящее время в Украине. Он показан для применения при хроническом гепатите, внутрипеченочном холестазае (в том числе у беременных), циррозе печени, печеночной энцефалопатии, депрессивных синдромах, абстинентном синдроме (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011).

Адеметионин (син.: S-аденозил-L-метионин, сульфаденозил-L-метионин, S-аденозилметионин; англ.: S-adenosyl-L-methionine/SAMe, S-adenosylmethionine, S-adenosyl-methionine, ademetionine) — производное серосодержащей незаменимой (эссенциальной) аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ) (рисунок).

Незаменимость метионина для животных и человека обусловлена прежде всего его уникальным свойством донатора лабильных метильных групп. Однако фактическим донатором метильных групп в реакциях трансметилирования является не свободный метионин, а его производное — адеметионин, который поэтому еще называют активным метионином (Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф., 1983).

Адеметионин присутствует во всех живых клетках и помимо трансметилирования играет ключевую роль в двух других важнейших биохимических реакциях —

транссурфировании и аминопропилировании (синтез полиаминов) (см. рисунок).

Адеметионин открыт в 1952 г. — его химическое строение впервые было представлено G.L. Cantoni (1952). Десятилетия интенсивных исследований биохимической и молекулярной роли адеметионина в клеточном метаболизме создали мощную научную базу для дальнейших клинических исследований. Последние, однако, стали возможными лишь с появлением в 1970-х годах стабильной формы адеметионина для парентерального применения (природный адеметионин нестабилен), а затем и в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (Hardy M. et al., 2002).

На сегодняшний день наиболее изученными областями терапевтического применения адеметионина являются заболевания печени, депрессия и остеоартроз (Hardy M. et al., 2002).

## Гепатопротектор

### Механизмы действия

В основе гепатопротекторного действия адеметионина лежит его незаменимое участие в жизненно важных биохимических реакциях трансметилирования, транссурфирования и аминопропилирования (см. рисунок). Основные механизмы защитного действия адеметионина при заболеваниях печени представлены ниже.

В печени происходит 85% всех реакций **трансметилирования** в организме (Hardy M. et al., 2002). Реакции трансметилирования являются важным этапом синтеза

фосфолипидов (в первую очередь фосфатидилхолина), обеспечивающих текучесть мембран и их поляризацию, которая играет значительную роль в синтезе желчи. Так, при внутрипеченочном холестазае снижение вязкости мембран вследствие избыточного отложения в печени холестерина ведет к нарушению функционирования мембраноассоциированных белковых транспортных систем. Адеметионин, являясь донатором метильной группы, принимает непосредственное участие в синтезе фосфатидилхолина. Для понимания механизма его защитного действия следует учитывать, что все клеточные мембраны имеют типичное строение и в среднем на  $\frac{2}{3}$  (мембрана митохондрий — на 92%) состоят из фосфолипидов, 80–90% которых представлены фосфатидилхолином. Помимо структурной функции, фосфолипиды участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клетки, стимулируют активность различных ферментных систем (Буверов А.О., 2001).

Нарушение транссурфирования (**транссурфирования**) приводит к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона, характерный для хронических заболеваний печени, снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов, постоянно образующихся вследствие метаболизма экзогенных и эндогенных веществ. Кроме того, адеметионин служит предшественником других тиоловых соединений, таких как цистеин, таурин, коэнзим А. Наряду с глутатионом таурин играет важную роль в детоксициру-

Рисунок



Основные метаболические пути с участием адеметионина (модифицировано из: Friedel H.A. et al., 1989; Vendemiale G. et al., 1989; Bottiglieri T., 2002)

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота.

ющей функции печени. Поскольку конъюгирование таурина с желчными кислотами способствует повышению растворимости последних, снижение содержания таурина ведет к накоплению токсичных желчных кислот в клетках печени. Повышенная концентрация гидрофобных желчных кислот запускает цепь биохимических процессов, конечным итогом которых является гибель гепатоцитов и холангиоцитов посредством апоптоза. Детоксикация желчных кислот происходит также путем их непосредственного сульфирования. Сульфурованные кислоты обладают способностью защищать мембраны клеток от повреждающего действия гидрофобных желчных кислот, которые в высоких концентрациях накапливаются при внутрипеченочном холестазах (Буеверов А.О., 2001).

Третья группа реакций, в которой принимает участие адеметионин — синтез полиаминов (**аминопропилирование**) — имеет непосредственное отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени. В этих реакциях аминокропильная группа переносится на полиамины типа путресцина, спермина и спермидина, которые занимают существенное место в формировании структур рибосом (Буеверов А.О., 2001). Также было установлено, что спермидин и спермин обладают анальгезирующими и противовоспалительными свойствами (Bottiglieri T., 2002).

### Супернутриент

Возможность терапевтического применения адеметионина при болезнях печени обосновывают две базовые концепции (Lieber C.S., 2002; Lieber C.S., Packer L., 2002).

Во-первых, это давно установленное и хорошо известное положение о том, что ряд питательных веществ (нутриентов) являются эссенциальными (незаменимыми) по той причине, что не синтезируются эндогенно в организме млекопитающих и поэтому должны поступать извне с пищей. Классический тому пример — 9 незаменимых аминокислот, которые должны быть обязательным компонентом любого рациона человека. Незаменимой аминокислотой является и метионин, которым богаты молочные продукты (твердый сыр, творог), мясо, рыба, яйца, бобовые, гречневая крупа, пшено.

В дополнение к этой традиционной концепции не так давно сформировался новый подход к использованию ряда эссенциальных нутриентов при некоторых патологических состояниях. Он заключается в следующем.

Многие из нутриентов, включая метионин, для реализации своих ключевых функций прежде всего должны быть активированы в печени или других органах и тканях. Так, **прежде чем выполнять свои биологические функции метионин должен быть активирован и преобразован в адеметионин** (см. рисунок). Этот процесс, однако, часто нарушается при различных заболеваниях печени (вследствие нарушения функции ферментов, задействованных в процесс активации метионина) и, как оказалось, **не может**

**быть компенсирован просто путем дополнительного приема метионина с пищей.**

Действительно, 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 (цит. по: Lieber C.S., 2002). То есть, увеличение количества метионина в рационе может не принести желаемого терапевтического результата, а в ряде случаев — даже стать причиной интоксикации. Так, в ряде исследований у пациентов с заболеваниями печени выявляли повышенную концентрацию циркулирующего в крови метионина и обусловленные ею токсические эффекты, в том числе в виде снижения содержания печеночного АТФ (цит. по: Lieber C.S., 2002).

В таких случаях существует возможность обойти ферментативную недостаточность, обусловленную патологией печени, и обеспечить организм готовым продуктом дефектной реакции, то есть — адеметионином, который приобретает ключевую роль для нормального функционирования клетки в патологических условиях. Таким образом, адеметионин становится эссенциальным нутриентом (вместо метионина), или как сейчас говорят — «супернутриентом», то есть активированным нутриентом, которым следует обеспечить запросы организма в случаях, когда его эндогенный синтез из поступающего с пищей предшественника становится недостаточным из-за нарушения активации вследствие патологического процесса.

### Доказательное досье

Почти за четыре десятилетия терапевтического применения адеметионина накопилось достаточно большое количество результатов его клинических исследований при патологии печени, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины и надлежащей клинической практики. Эти данные, наряду с обобщающими их исследованиями, составляют внушительное доказательное досье адеметионина, основные положения которого достаточно подробно приведены в нашей предыдущей работе (Юрьев К.Л., 2011).

**Согласно этому досье получены убедительные доказательства эффективности и безопасности адеметионина при внутрипеченочном холестазах, который представляется «конечным общим путем» многих хронических заболеваний и патологических состояний печени** (в период беременности, при остром и хроническом гепатите различной этиологии, циррозе печени). При этом бóльшая эффективность по сравнению с плацебо продемонстрирована в отношении симптомов (кожный зуд, утомляемость и др.) и биохимических параметров (билирубин, трансаминазы и т.д.).

Наряду с этим, в исследовании J.M. Mato и соавторов (1999) получены данные, согласно которым продолжительное лечение адеметионином пациентов с алкогольным

циррозом печени может способствовать повышению выживаемости, особенно на более ранних стадиях болезни.

В современном клиническом руководстве Европейской ассоциации по изучению печени, посвященном лечению холестатических заболеваний печени, предостаточно применение адеметионина при внутрипеченочном холестазах беременных в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой в случае недостаточной неэффективности последней при применении в качестве монотерапии (European Association for the Study of the Liver, 2009).

Клинические испытания адеметионина при заболеваниях печени активно продолжают, о чем свидетельствуют опубликованные в последние годы положительные результаты включения адеметионина в современные схемы лечения пациентов с вирусным гепатитом С (Filipowicz M. et al., 2010; Feld J.J. et al., 2011).

## Антидепрессант

### Механизмы действия

Современные фармакологические подходы к лечению депрессии основываются на гипотезе о том, что расстройства настроения связаны с гетерогенными нарушениями регуляции системы биогенных аминов. Норадреналин и серотонин (5-гидрокситриптамин) — два нейромедиатора, в наибольшей степени обуславливающие патофизиологические проявления расстройств настроения (Каплан Г.И., Сэддок Б.Дж., 1994).

Адеметионин является основным источником метильных групп в головном мозгу (Hardy M. et al., 2002; Подымова С.Д., 2010). Опосредованное адеметионином трансметилирование играет ключевую роль в синтезе/инактивации в центральной нервной системе (ЦНС) нейротрансмиттеров (нейромедиаторов) — норадреналина, адреналина, допамина, серотонина, гистамина (Bottiglieri T., 2002).

Акцепторами метильной группы адеметионина в ЦНС являются также жирные кислоты, фосфолипиды и многие другие соединения (Hardy M. et al., 2002) (см. рисунок).

В настоящее время считают, что антидепрессивный эффект адеметионина обусловлен его влиянием на метаболизм нейротрансмиттеров, текучесть мембран нервных клеток и активность рецепторов (Hardy M. et al., 2002; Papakostas G.I. et al., 2003).

Кроме того, следует отметить, что метаболический путь образования адеметионина из аминокислоты L-метионин требует, помимо прочего, адекватной концентрации в организме фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>. Известно, что дефицит этих витаминов также ассоциирован с депрессией. К примеру, у 10–30% пациентов с депрессией наблюдается снижение концентрации фолиевой кислоты и такие пациенты хуже отвечают на терапию антидепрессантами. А дефицит витамина В<sub>12</sub> (который также участвует в синтезе различных нейротрансмиттеров в ЦНС) может стать причиной более ран-

него возникновения депрессии. Считают, что общим медиатором этих неблагоприятных эффектов может быть снижение в организме концентрации адеметионина (цит. по: Mischoulon D., Fava M., 2002).

Связь адеметионина с настроением и его антидепрессивный эффект подтверждаются рядом интересных наблюдений. Так, у пациентов с депрессией Т. Bottiglieri и соавторы (1990) регистрировали снижение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости. В другом исследовании Т. Bottiglieri и соавторов (1988) у пациентов с депрессией также выявлено снижение активности фермента адеметионинсинтетаза (син.: S-аденозилметионин-синтетаза, метионинаденозилтрансфераза; EC 2.5.1.6; <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/EC2/5/1/6.html>), который вовлечен в синтез адеметионина (см. рисунок). И наоборот, в исследовании К.М. Bell и соавторов (1994) описана положительная корреляция между повышением концентрации адеметионина в плазме крови и уменьшением выраженности симптомов депрессии в ответ на терапию адеметионином и традиционным трициклическим антидепрессантом дезипрапином.

### Фармако-ЭЭГ-профиль

Центральные эффекты адеметионина могут быть объективизированы с помощью различных нейрофизиологических методов. Различные группы психотропных лекарственных препаратов (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы, психостимуляторы и др.) отличаются характерными класс-специфическими изменениями церебральной биоэлектрической активности, регистрируемой, в частности, при помощи компьютерной электроэнцефалографии (КЭЭГ), или топографического картирования биопотенциалов головного мозга, — так называемыми фармако-ЭЭГ-профилями.

Острые и подострые центральные эффекты адеметионина были изучены В. Saletu и соавторами (2002a; b) в двойных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследованиях с участием здоровых добровольцев молодого (22–33 года) и пожилого возраста (56 лет–71 год) обоего пола при помощи КЭЭГ, когнитивных вызванных потенциалов (потенциалов, связанных с событием, — Event-Related Potentials — ERPs), а также электромагнитной томографии головного мозга низкого разрешения (Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography — LORETA).

В этих исследованиях выявлены статистически значимые центральные эффекты адеметионина — как острые, так и подострые (соответственно в 1-й день после в/в введения 800 мг адеметионина и спустя 7 дней применения препарата).

Острый фармако-ЭЭГ-профиль адеметионина соответствовал таковому типичных антидепрессантов тимолептического типа (имипрамин и амитриптилин):

- снижение суммарной спектральной мощности ЭЭГ;
- повышение абсолютной и относительной спектральной мощности дельта-диапазона;

- снижение абсолютной и относительной спектральной мощности альфа-диапазона;
- замедление центральной части спектральной мощности («центроида») дельта/тета-диапазонов и суммарной спектральной мощности ЭЭГ.

Подострые же эффекты адеметионина были отчасти сходны с таковыми когнитивных активаторов<sup>1</sup> — через 7 дней применения препарата наблюдали повышение суммарной спектральной мощности ЭЭГ и абсолютной спектральной мощности всех диапазонов ЭЭГ (за исключением альфа<sub>2</sub>-диапазона — 10,5–13 Гц), снижение относительной спектральной мощности тета- (3,5–7,5 Гц) и альфа<sub>2</sub>-диапазона, замедление «центроида» дельта/тета- и альфа-диапазонов.

### Доказательное досье В Европе адеметионин применяется в качестве антидепрессанта вот уже более 30 лет.

В США же он стал популярным в качестве средства для улучшения настроения начиная с 1998–1999 гг., после регистрации в качестве безрецептурной диетической добавки (Hardy M. et al., 2002; Mischoulon D., Fava M., 2002; Papakostas G.I. et al., 2003).

Примечательно, что именно антидепрессивный эффект адеметионина был описан в первых клинических наблюдениях (1970-е годы). В дальнейшем эффективность и безопасность адеметионина в редуции симптомов депрессии была достаточно убедительно продемонстрирована во многочисленных клинических испытаниях.

### Метаанализ AHRQ 2002 г.

На сегодняшний день наиболее исчерпывающим обзором литературы и обобщением результатов применения адеметионина при лечении пациентов с депрессией является систематический обзор<sup>2</sup> и метаанализ<sup>3</sup> М. Hardy и соавторов (2002). Этот документ представляет собой доказатель-

ный отчет, подготовленный в свое время Агентством по оценке исследований в области здравоохранения и изучению качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality/AHRQ, <http://www.ahrq.gov>) Департамента здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services/HHS, <http://www.hhs.gov>).

В результате всеобъемлющего поиска со времени внедрения адеметионина в клиническую практику и по 2000 г. М. Hardy и соавторами (2002) были идентифицированы 47 рандомизированных контролируемых испытаний<sup>4</sup> (РКИ) препарата при лечении пациентов с депрессией. По разным причинам, преимущественно методологического характера (дублирующие публикации, невозможность получения данных), из систематического обзора были исключены 8 РКИ. Из 39 публикаций оригинальных РКИ адеметионина при депрессии, рассмотренных для включения в систематический обзор, в метаанализ были включены результаты 28 исследований, а остальные 11 РКИ были проанализированы описательно ввиду отсутствия необходимых для расчета величины эффекта вмешательства данных.

В анализируемых РКИ наиболее часто отмечались 3 оценки исходов вмешательств, основанные на использовании шкалы Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale — HDRS; син.: Hamilton Rating Scale for Depression — HRSD), которые также были признаны и клинически наиболее значимыми:

1. Относительный риск<sup>5</sup> (ОР) улучшения состояния по меньшей мере на 25% по данным шкалы Гамильтона для оценки депрессии — снижение общего балла по шкале Гамильтона для оценки депрессии по меньшей мере на 25%. В метаанализе М. Hardy и соавторов (2002) этот показатель рассчитывался как отношение соответствующего риска в группе контроля (плацебо или другое активное лечение, представленное в большинстве исследований трициклическими антидепрессантами) к таковому в группе вмешательства

обзоры, в которых используют этот статистический метод (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

<sup>4</sup>Рандомизированное контролируемое испытание (син.: рандомизированное клиническое испытание) — Randomized Controlled Trial/RCT (син.: Randomized Clinical Trial) — эксперимент, в котором исследователи проводят случайное отнесение отобранных для участия в испытании лиц к группам (например лечения или контроля), в которых будет или не будет проведено одно или несколько вмешательств, требующих сравнения. Результаты оценивают путем сравнения исходов в группе лечения и группе контроля (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

<sup>5</sup>Относительный риск (отношение рисков)/ОР — Relative Risk (Risk Ratio)/RR — отношение риска в группе вмешательства к риску в группе контроля. Риск (доля, вероятность или процент) — это отношение числа лиц в группе, у которых наблюдали данное событие, к общей численности группы. Если относительный риск равен единице, это свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов относительный риск меньше единицы свидетельствует о том, что вмешательство, направленное на снижение риска этого исхода, оказалось эффективным (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

<sup>1</sup>Термин «когнитивные активаторы» (син.: «cognitive activators», «cognition enhancers», «cognitive enhancers») является синонимом более широко употребляемого термина «нootропные препараты» или «нootропы» (nootropics, от греч. noos — разум и tropos — поворачиваться навстречу), который ввел С. Giurgea (1972) для обозначения класса лекарственных средств, способствующих улучшению познавательных функций и памяти. Их другие названия — «умные препараты» («smart drugs»), «интеллектуальные препараты» или «препараты, повышающие интеллект» («intelligent drugs», «drugs improving the intelligence») (Psychotropics 2000–2001, 2000). В целом, по данным КЭЭГ применение когнитивных активаторов сопровождается относительным повышением альфа-активности (7,5–13 Гц) и снижением дельта- и тета-активности (1,3–7,5 Гц) (Hil T.M. et al., 1998).

<sup>2</sup>Систематический обзор — systematic review (systematic overview) — обзор, в котором четко сформулирован вопрос, для составления использованы подробные и систематические методы поиска, отбора и критической оценки исследований, относящихся к теме обзора, а также сбора и анализа данных исследований, включенных в обзор. Анализ и обобщение результатов включенных в обзор исследований проводят с применением статистических методов (метаанализа) и без них (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

<sup>3</sup>Метаанализ (meta-analysis) — применение статистических методов при создании систематического обзора в целях объединения результатов включенных в обзор исследований. Метаанализом также называют систематические

Таблиця 1 Эффективность адеметионина по сравнению с плацебо (ОР изучаемых исходов)

РКИ	Доза, способ и длительность применения адеметионина	Количество участников	ОР 25% <sup>1</sup>	95% ДИ <sup>2</sup> для ОР 25%	ОР 50% <sup>1</sup>	95% ДИ для ОР 50%
Janicak P.G. et al., 1988	400 мг в/в 1 раз в сутки на протяжении 2 нед	12	0,12	(0,01; 1,79)	0,44	(0,02; 9,11)
Kagan B.L. et al., 1990	По 800 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении 21 дня	15	0,43	(0,13; 1,40)	0,25	(0,04; 1,59)
Muscettola G. et al., 1982	150 мг в/м 1 раз в сутки на протяжении 15 дней	18	0,40	(0,10; 1,55)	–	–

Здесь и далее в таблицах и тексте: ОР 25, 50% – ОР улучшения состояния по данным шкалы Гамильтона для оценки депрессии по меньшей мере на 25 и 50% соответственно; ДИ<sup>2</sup> – доверительный интервал.

<sup>1</sup>Доверительный интервал (ДИ) – Confidence Interval (CI) – область, в пределах которой «истинная» величина (например величина эффекта вмешательства) располагается с определенной степенью вероятности (например 95 или 99%) (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

Таблиця 2 Эффективность адеметионина по сравнению с плацебо (величина эффекта)

РКИ	Доза, способ и длительность применения адеметионина	Количество участников	Величина эффекта	95% ДИ
Ancarani E. et al., 1993	400 мг в/в 1 раз в сутки через день на протяжении 3 нед	51	-0,13	(-0,82; 0,56)
Carney M.W. et al., 1986	200 мг в/в 1 раз в сутки на протяжении 14 дней	32	-0,25	(-0,94; 0,45)
Carriero P.B. et al., 1990	По 1000 мг внутрь или в/в 1 или 2 раза в сутки на протяжении 30 дней	17	-1,28	(-2,34; 0,56)
Caruso I. et al., 1987	200 мг в/м 1 раз в сутки на протяжении 21 дня	59	-0,99	(-1,54; -0,45)
Delle Chiaie R., Boissard G., 1997a; b	800 мг в/в 1 раз в сутки на протяжении 3 нед	75	-0,43	(-0,89; 0,03)
De Leo D., 1987	200 мг в/м 1 раз в сутки на протяжении 30 дней	36	-0,82	(-1,50; -0,13)
Fava M. et al., 1992	1600 мг внутрь 1 раз в сутки на протяжении 6 нед	39	0,07	(-0,56; 0,71)
Kagan B.L. et al., 1990	По 800 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении 21 дня	15	-1,20	(-2,32; -0,09)
Muscettola G. et al., 1982	150 мг в/м 1 раз в сутки на протяжении 15 дней	18	-4,29	(-5,96; -2,61)
Salmaggi P. et al., 1993	1600 мг внутрь 1 раз в сутки на протяжении 30 дней	60	-0,35	(-0,86; 0,16)
Thomas C.S. et al., 1987	200 мг в/в 1 раз в сутки на протяжении 14 дней	20	0,05	(-0,84; 0,93)
<b>Суммарная величина эффекта</b>			<b>-0,65<sup>1,2</sup></b>	<b>(-1,05; -0,25)</b>

<sup>1</sup>Эквивалентно снижению общего балла по шкале Гамильтона для оценки депрессии на 5,6 балла; <sup>2</sup>«Величина  $r$ » теста  $\chi^2$  на неоднородность <0,001.

<sup>1,2</sup>«Величина  $p$  –  $P$ -value» – вероятность того, что полученные в исследовании результаты (или крайние значения) имеют случайный характер (может изменяться от 0 до 1). При метаанализе величина  $r$  для общего эффекта отражает общую статистическую значимость различия между группами, в которых проводили вмешательство, в то время как величина  $r$  для статистической неоднородности отражает статистическую значимость различий между эффектами, обнаруженными в отдельных исследованиях (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

(адеметионин). Рассчитанная таким образом величина ОР <1,0 указывает на то, что шанс наступления изучаемого исхода (улучшение на 25% по шкале Гамильтона для оценки депрессии) в группе контроля ниже по сравнению с группой вмешательства или, другими словами, количество ответивших на лечение пациентов преобладает в группе вмешательства по сравнению с группой контроля, то есть свидетельствует в пользу лечения адеметионином.

2. ОР улучшения состояния по меньшей мере на 50% по данным шкалы Гамильтона для оценки депрессии (расчет и интерпретация – аналогично вышеприведенной).

3. Величина эффекта<sup>6</sup> по данным шкалы Гамильтона для оценки депрессии (величина эффекта <0 свидетельствует в пользу лечения адеметионином).

Основываясь на включенных в метаанализ данных, авторам удалось оценить лишь краткосрочные эффекты адеметионина (спустя 3 нед лечения).

Результаты проведенных М. Hardy и соавторами (2002) различных метаанализов – расчета ОР улучшения на 25 и 50%, а также величины эффекта по данным шкалы Гамильтона для оценки депрессии при лечении адеметионином по сравнению с плацебо и традиционными антидепрессантами – представлены в табл. 1–4.

Ввиду недостаточного количества исходных данных (лишь 3 РКИ), провести объединенный анализ и рассчитать сум-

марный ОР изучаемых исходов при применении адеметионина по сравнению с плацебо М. Hardy и соавторам (2002) не удалось (см. табл. 1). Как отмечают авторы метаанализа, во всех 3 РКИ получены положительные результаты применения адеметионина по сравнению с плацебо в отношении изучаемых исходов, однако низкая статистическая мощность исследований (в частности – малый объем выборки участников испытаний) не позволила достичь этим результатам уровня статистической значимости.

На основании проведенных метаанализов М. Hardy и соавторы (2002) сделали следующие выводы в отношении эффективности адеметионина в качестве антидепрессанта:

- по сравнению с плацебо применение адеметионина при лечении пациентов с депрессией связано с улучшением состояния примерно на 6 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии при оценке через 3 нед от начала лечения (95% ДИ [2,2; 9,0]). Эта степень улучшения статистически и клинически значима и соответствует частичному ответу на лечение (partial response to treatment);
- статистически значимых различий в отношении исходов лечения при применении адеметионина и традиционных антидепрессантов не выявлено (ОР снижения общего балла по шкале Гамильтона на 25 и 50% составил 0,99 и 0,93 соответственно; величина эффекта по динамике показателей шкалы Гамильтона – 0,08 (95% ДИ [-0,17; 0,32]). Эти результаты свидетельствуют о сопоставимой в целом эффективности адеметионина и традиционных антидепрессантов.

Как мы уже упоминали выше, в систематический обзор М. Hardy и соавторов (2002) были включены 11 РКИ (Fazio C.

et al., 1973; Agnoli A. et al., 1976; Barberi A., Pusateri C., 1978<sup>7</sup>; Pons Villegas J., 1983; Berlanga C. et al., 1992; Cerutti R. et al., 1993; Schifano F., Garofoli F., 1993; Lo Russo A. et al., 1994; Chinchilla M.A. et al., 1996; Delle Chiaie R. et al., 2000a; b), данные которых не были использованы при проведении метаанализов. В этих исследованиях адеметионин применяли при лечении пациентов с различными типами депрессии (эндогенной, реактивной, биполярной, послеродовой и др.). В результате качественной (описательной) оценки данных этих исследований М. Hardy и соавторы (2002) пришли к заключению об их сопоставимости с результатами метаанализа – достоверно большая краткосрочная эффективность адеметионина по сравнению с плацебо и отсутствие статистически значимых различий по сравнению с традиционными антидепрессантами.

Кроме того, авторы систематического обзора акцентировали внимание на результатах применения адеметионина с целью ускорения начала действия традиционных антидепрессантов (Berlanga C. et al., 1992; Chinchilla M.A. et al., 1996). Так, в работе С. Berlanga и соавторов (1992) продемонстрирована значимо ( $p < 0,05$ ) более высокая эффективность комбинации адеметионин (200 мг/сут в/м) + имипрамин (150 мг/сут внутрь) по сравнению с монотерапией имипрамином на 4-й день лечения по данным шкалы Гамильтона для оценки депрессии (на 14-й день лечения группы были сопоставимыми). Аналогичные результаты получены М.А. Chinchilla и соавторами

<sup>7</sup>В этой публикации представлены данные 2 исследований: результаты одного из них (адеметионин vs амитриптилин) включены в метаанализ (см. табл. 3 и 4), результаты второго (плацебо-контролируемого) оценены авторами систематического обзора качественно (описательно).

<sup>6</sup>Величина эффекта – Effect Size – 1) общий термин, применяемый для оценки эффекта в исследовании; 2) неразмерный показатель эффекта, применяемый для непрерывных данных, если для оценки исхода используют разные шкалы (например при оценке боли); обычно определяется как разность средних в группе вмешательства и в контрольной группе, деленная на стандартное отклонение в контрольной или в обеих группах (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

Таблица 3 Эффективность адеметионина по сравнению с традиционными антидепрессантами (ОР изучаемых исходов)

РКИ	Препарат сравнения <sup>1</sup>	Доза, способ и длительность применения адеметионина	Количество участников	ОР 25%	95% ДИ для ОР 25%	ОР 50%	95% ДИ для ОР 50%
Barberi A., Pusateri C., 1978	Амитриптилин	По 100 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 20 дней	20	1,00	(0,83; 1,20)	1,00	(0,83; 1,20)
Bell K.M. et al., 1988	Имипрамин	400 мг в/в 1 раз в сутки на протяжении 14 дней	18	0,26	(0,09; 0,78)	0,33	(0,09; 1,23)
Bell K.M. et al., 1994	Дезипрамин	По 800 мг внутрь 2 раза в сутки на протяжении 4 нед	17	–	–	0,61	(0,17; 2,14)
Calandra C. et al., 1979	Кломипрамин (син.: хлоримипрамин)	По 75 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 15 дней	24	1,00	(0,86; 1,17)	1,00	(0,07; 14,21)
Del Vecchio M. et al., 1978	Кломипрамин	По 75 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 3 нед	28	1,25	0,42; 3,70)	1,00	(0,02; 47,18)
Janicak P.G. et al., 1988	Имипрамин	400 мг в/в 1 раз в сутки на протяжении 2 нед	10	0,93	(0,37; 2,36)	2,33	(0,21; 26,23)
Mantero M. et al., 1975	Имипрамин	По 25 мг в/м 3 раза в сутки на протяжении 3 нед	31	0,90	(0,61; 1,33)	0,87	(0,51; 1,48)
Miccoli L. et al., 1978	Кломипрамин и амитриптилин	По 100 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 21 дня	86	1,00	(0,96; 1,04)	0,96	(0,73; 1,27)
Monaco P., Quattrocchi F., 1979	Амитриптилин	По 1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки на протяжении 15 дней	20	0,78	(0,54; 1,14)	0,73	(0,24; 2,27)
Scaggion G. et al., 1982	Номифензин	По 150 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 14 дней	40	0,87	(0,70; 1,09)	0,17	(0,02; 1,29)
Scarzella R., Appiotti A., 1978	Кломипрамин	По 125 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 15 дней	20	1,00	(0,75; 1,34)	0,78	(0,49; 1,23)
<b>Суммарная величина эффекта</b>				<b>0,99<sup>II</sup></b>	<b>(0,95; 1,03)</b>	<b>0,93<sup>III</sup></b>	<b>(0,82; 1,07)</b>

<sup>I</sup>Здесь и в табл. 4 представлены международные непатентованные названия (International Nonproprietary Names – INN), рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization, 2004); <sup>II</sup> $p=0,43$  в тесте  $\chi^2$  на неоднородность; <sup>III</sup> $p=0,68$  в тесте  $\chi^2$  на неоднородность.

Таблица 4 Эффективность адеметионина по сравнению с традиционными антидепрессантами (величина эффекта)

РКИ	Препарат сравнения	Доза, способ и длительность применения адеметионина	Количество участников	Величина эффекта	95% ДИ
Barberi A., Pusateri C., 1978	Амитриптилин	По 100 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 20 дней	20	0,25	(–0,63; 1,13)
Bell K.M. et al., 1988	Имипрамин	400 мг в/в 1 раз в сутки на протяжении 14 дней	18	–1,59	(–2,64; –0,53)
Calandra C. et al., 1979	Кломипрамин	По 75 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 15 дней	24	1,31	(0,43; 2,19)
Cerutti P.G. et al., 1989	Минаприн	800 мг внутрь 1 раз в сутки на протяжении 21 дня	20	0,05	(–0,82; 0,93)
Del Vecchio M. et al., 1978	Кломипрамин	По 75 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 3 нед	28	0,63	(–0,13; 1,39)
Delle Chiaie R., Boissard G., 1997a; b <sup>I</sup>	Кломипрамин	800 мг внутрь 1 раз в сутки на протяжении 3 нед	122	0,50	(0,14; 0,86)
Di Padova C. et al., 2000 <sup>II</sup>	Имипрамин	400 мг в/м 1 раз в сутки на протяжении 4 нед	295	0,13	(–0,10; 0,36)
Di Padova C. et al., 2000 <sup>II</sup>	Имипрамин	1600 мг внутрь 1 раз в сутки на протяжении 6 нед	281	0,13	(–0,10; 0,36)
Kufferle B., Grunberger J., 1982	Кломипрамин	150 мг в/в 1 раз в сутки на протяжении 18 дней	18	0,09	(–0,83; 1,02)
Miccoli L. et al., 1978	Кломипрамин и амитриптилин	По 100 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 21 дня	86	–0,02	(–0,44; 0,40)
Monaco P., Quattrocchi F., 1979	Амитриптилин	По 1,5 мг/кг в/в 2 раза в сутки на протяжении 15 дней	20	–0,19	(–1,07; 0,69)
Scaggion G. et al., 1982	Номифензин	По 150 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 14 дней	40	–0,93	(–1,58; –0,27)
Scarzella R., Appiotti A., 1978	Кломипрамин	По 125 мг в/в 2 раза в сутки на протяжении 15 дней	20	–0,19	(–1,07; 0,69)
Vanna M., Rigamonti R., 1992	Имипрамин	400 мг внутрь 1 раз в сутки на протяжении 6 нед	23	0,21	(–0,61; 1,03)
<b>Суммарная величина эффекта</b>				<b>0,08<sup>III</sup></b>	<b>(–0,17; 0,32)</b>

<sup>I</sup>В каждой публикации представлены результаты 2 исследований (см. также табл. 2). <sup>II</sup>В публикации представлены результаты 2 исследований; <sup>III</sup> $p=0,001$  в тесте  $\chi^2$  на неоднородность.

(1996) при сочетанном применении адеметионина и флуоксетина.

В заключение своего систематического обзора/метаанализа РКИ адеметионина при депрессии M. Hardy и соавторы (2002) отмечают сопоставимость его результатов с таковыми ряда других, более ранних, систематических обзоров и метаанализов (Janicak P.G. et al., 1988; 1989; Bressa G.M., 1994), равно как и несистематических обзоров (Carney M.W. et al., 1987; Tramoni A.V., Azorin J.M., 1988; Friedel H.A. et al., 1989; Moreno J., Ortiz P., 1991; Brown R.P., Gerbarg P.L., 2000; 2001), в целом свидетельствующих в поддержку адеметионина как эффективного средства для лечения при депрессии.

#### Метаанализы 2003–2011 гг.

В работе G.I. Papakostas и соавторов (2003) проанализированы результаты двойных слепых РКИ адеметионина при лечении пациентов с тяжелой депрессией (тяжелым депрессивным расстройством), опубликованные в англоязычных рецензи-

руемых журналах за период с 1980 по 2003 г. Продолжительность РКИ составляла не менее 2 нед. В качестве основной оценки исходов использовали динамику показателей шкалы Гамильтона для оценки депрессии (табл. 5).

По результатам анализа эффектов адеметионина при лечении пациентов с тяжелым депрессивным расстройством авторы обзора акцентируют внимание на эффективности парентерального применения адеметионина и отмечают:

1) более высокую в целом эффективность адеметионина по сравнению с плацебо при парентеральном применении или приеме внутрь в дозе 1600 мг/сут (разделенной на несколько приемов);

2) сопоставимую или даже большую эффективность адеметионина при его парентеральном применении по сравнению с традиционными трициклическими антидепрессантами (в частности имипрамином — см. табл. 5: Bell K.M. et al., 1988; Janicak P.G. et al., 1988; Delle Chiaie R. et al., 2002);

3) тенденцию к более раннему наступлению ответа на лечение при парентеральном применении адеметионина (как правило, в пределах 3–7 дней) по сравнению с традиционными трициклическими антидепрессантами;

4) значительно меньшую частоту возникновения побочных эффектов при парентеральном применении адеметионина по сравнению с традиционными трициклическими антидепрессантами.

Авторы обзора также акцентируют внимание на таком важном аспекте терапии антидепрессантами, как «доза — эффект». Так, в двух крупных исследованиях (Delle Chiaie R. et al., 2002; Pancheri P. et al., 2002; см. табл. 5) было показано следующее:

1) антидепрессивная эффективность адеметионина в дозе 400 мг/сут при в/м введении сопоставима с таковой традиционного трициклического антидепрессанта имипрамина в дозе 150 мг/сут при приеме внутрь;

Таблица 5

Эффективность адеметионина при тяжелой депрессии по данным двойных слепых контролируемых испытаний (Papakostas G.I. et al., 2003)

РКИ	Доза, способ и длительность применения адеметионина, количество пациентов (n)	Плацебо или препарат сравнения, его доза и способ применения, количество пациентов, (n)	Результат
Pancheri P. et al., 2002	400 мг в/м на протяжении 4 нед (n=146)	IMI <sup>1</sup> 150 мг внутрь (n=147)	SAME <sup>2</sup> =IMI
Delle Chiaie R. et al., 2002	1600 мг внутрь на протяжении 4 нед (n=143) 400 мг в/м на протяжении 6 нед (n=147)	IMI 150 мг внутрь (n=138) IMI 150 мг внутрь (n=148)	SAME=IMI SAME=IMI
Bell M.B. et al., 1990	1600 мг внутрь на протяжении 4 нед (n=12)	DMI <sup>3</sup> 250 мг внутрь (n=13)	SAME=DMI
Salmaggi P. et al., 1993	1600 мг внутрь на протяжении 30 дней (n=30)	PBO <sup>4</sup> (n=30)	SAME>PBO
Kagan B.L. et al., 1990	1600 мг внутрь на протяжении 3 нед (n=9)	PBO (n=9)	SAME>PBO
Fava M. et al., 1992	1600 мг внутрь на протяжении 6 нед (n=24)	PBO (n=31)	SAME=PBO
De Vanna M., Rigamonti R., 1992	1600 мг внутрь на протяжении 6 нед (n=11)	IMI 150 мг внутрь (n=11)	SAME=IMI
Janicak P.G. et al., 1988	400 мг в/в на протяжении 2 нед (n=7) 400 мг в/в на протяжении 2 нед (n=7)	IMI 150 мг внутрь (n=3) PBO (n=5)	SAME=IMI SAME>PBO
Bell K.M. et al., 1988	400 мг в/в на протяжении 2 нед (n=11)	IMI 150 мг внутрь (n=11)	SAME>IMI
Carney M.W. et al., 1986	200 мг в/в на протяжении 2 нед (n=15)	PBO (n=17)	SAME=PBO <sup>5</sup>
Caruso I. et al., 1984	200 мг в/м на протяжении 3 нед (n=25)	PBO (n=24)	SAME>PBO

<sup>1</sup>IMI – имипрамин; <sup>2</sup>SAME – адеметионин; <sup>3</sup>DMI – дезипрамин; <sup>4</sup>PBO – плацебо; <sup>5</sup>SAME=PBO в целом, но SAME>PBO у пациентов с эндогенным тяжелым депрессивным расстройством.

2) антидепрессивная эффективность адеметионина в дозе 1600 мг/сут при приеме внутрь или 400 мг/сут при в/м введении сопоставима с таковой имипрамина в дозе 150 мг/сут при приеме внутрь;

3) переносимость адеметионина значительно лучше по сравнению с имипрамином.

Аналогичные выводы представлены и в более позднем систематическом обзоре G.I. Papakostas (2009), где автор проанализировал результаты РКИ адеметионина при тяжелом депрессивном расстройстве в зависимости от способа введения препарата — парентерально (в/в или в/м) или внутрь. Антидепрессивная эффективность адеметионина была продемонстрирована во всех 7 РКИ адеметионина при парентеральном применении, а также в 4 из 5 РКИ адеметионина при приеме внутрь в дозе 1600 мг/сут. Сопоставимая с трициклическими антидепрессантами эффективность адеметионина при приеме внутрь наблюдалась в 3 из 5 РКИ (цит. по: Nahas R., Sheikh O., 2011).

Наконец, автором самого последнего на сегодняшний день систематического обзора/метаанализа D.J. Carpenter (2011) были проанализированы результаты РКИ адеметионина в зависимости от тяжести депрессии у включенных в исследования пациентов:

- легкая/умеренная (Agnoli A. et al., 1976; De Leo D., 1987; Thomas C.S. et al., 1987; Janicak P.G. et al., 1989; Carrieri P.B. et al., 1990; Fava M. et al., 1992; Ancarani E. et al., 1993; Cerutti R. et al., 1993; Salmaggi P. et al., 1993);
- умеренная/тяжелая (Muscettola G. et al., 1982; Carney M.W. et al., 1986; Caruso I. et al., 1987; Kagan B.L. et al., 1990; Delle Chiaie R., Boissard G., 1997b). Следует отметить, что все эти РКИ были включены и в систематический обзор/метаанализ M. Hardy и соавторов (2002), результаты которого достаточно подробно представлены выше.

Статистически значимые данные о высокой антидепрессивной эффективности адеметионина установлены в 5 из 9 РКИ адеметионина при легкой/умеренной депрессии и в 4 из 5 РКИ адеметионина при умеренной/тяжелой депрессии. D.J. Carpenter (2011) делает вывод о наличии достаточно убедительных доказа-

тельств антидепрессивной эффективности адеметионина.

#### Клинические руководства

Возможность применения адеметионина при лечении пациентов с депрессией обсуждается в ряде современных доказательных клинических руководств. Так, в руководстве Американской психиатрической ассоциации по лечению пациентов с тяжелым депрессивным расстройством (American Psychiatric Association/APA, 2010) отмечается, что применение адеметионина может быть оправданным при лечении пациентов, предпочитающих прежде всего средства нетрадиционной (альтернативной) медицины (напомним, в США адеметионин зарегистрирован в качестве безрецептурной диетической добавки).

В руководстве американского Института по улучшению клинических систем (Institute for Clinical Systems Improvement/ICSI, 2011), посвященному ведению взрослых пациентов с тяжелой депрессией на первичном уровне оказания медицинской помощи, представлены результаты систематического обзора/метаанализа A.J. Morgan, A.F. Jorm (2008), согласно которым адеметионин может быть показан при лечении пациентов только с легкой и умеренной депрессией. Также отмечается, что адеметионин не следует применять в комбинации с другими антидепрессантами и психотропными препаратами.

#### Новые РКИ

Клинические испытания адеметионина у пациентов с расстройствами настроения, несомненно, будут продолжаться. За это ратуют авторы всех систематических обзоров/метаанализов, рассмотренных в этом разделе нашей работы. По их мнению, будущие клинические испытания, лишенные методологических недостатков предыдущих исследований, позволят получить новые доказательные данные относительно многих актуальных вопросов применения адеметионина при депрессии.

Одним из направлений дальнейшего изучения эффективности и безопасности адеметионина при лечении пациентов с депрессией многие авторы называют тестирование возможности его сочетанного применения с новыми антидепрессантами, в частности — селективными ингибиторами обратного нейронального захвата серотонина (СИОЗС) (selective

serotonin reuptake inhibitor — SSRI) (Papakostas G.I., 2009; Nelson J.C., 2010).

Так, G.I. Papakostas и соавторами (2010) были получены предварительные данные в подтверждение того, что адеметионин может быть эффективным, хорошо переносимым и безопасным средством при лечении пациентов с тяжелым депрессивным расстройством, не отвечающих на терапию СИОЗС. В двойное слепое РКИ этих авторов были включены 73 пациента с тяжелым депрессивным расстройством, не ответивших на терапию СИОЗС. На протяжении исследования продолжительностью 6 нед пациенты получали СИОЗС в стабильной дозе и дополнительно — адеметионин внутрь (целевая доза — 800 мг 2 раза в сутки) или плацебо. Основной оценкой исходов была частота ответа на лечение по данным шкалы Гамильтона для оценки депрессии. В результате, ответ на лечение по данным шкалы Гамильтона для оценки депрессии и частота ремиссии были выше в группе адеметионина (36,1 и 25,8%) по сравнению с плацебо (17,6 и 11,7%). При этом группы адеметионина и плацебо статистически значимо не отличались по количеству пациентов, вышедших из испытания по разным причинам (20,6% vs 29,5%), из-за побочных явлений (5,1% vs 8,8%), или в связи с неэффективностью лечения (5,1% vs 11,7%).

А совсем недавно Y. Levkovitz и соавторами (2011a; b) были получены предварительные результаты и об улучшении когнитивных функций в результате дополнительного применения адеметионина у пациентов с тяжелым депрессивным расстройством, не ответивших на лечение СИОЗС.

В данном контексте нельзя не упомянуть и о результатах более раннего исследования D. Fontanari и соавторов (1994) с участием 40 пациентов пожилого возраста с нарушением когнитивных функций, которых лечили адеметионином на протяжении 2 мес (пациентов с суммарным баллом  $\geq 17$  по шкале Гамильтона для оценки депрессии в исследовании не включали). Адеметионин применяли в дозе 400 мг в/в в течение первых 20 дней, затем — по 200 мг в/м + 400 мг внутрь 2 раза в сутки в последующие 40 дней. Когнитивные функции оценивали с помощью диагностических шкал MMSE

(Mini-Mental State Examination) и SCAG (Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale) в начале исследования, а затем на 20-й и 60-й день лечения. Статистически значимые ( $p < 0,01$ ) различия суммарных значений MMSE и SCAG были выявлены на 60-й день лечения по сравнению с исходными данными. Значимое улучшение по 4 из 19 пунктов шкалы SCAG отмечено на 20-й день лечения и по 13 из 19 пунктов — на 60-й день. Побочных эффектов не зарегистрировано.

Побочные эффекты Авторы систематического обзора AHRQ на основании анализа данных 90 РКИ сделали общий вывод о том, что побочные эффекты при лечении адеметионином по своей природе не являются опасными для жизни и в целом незначительны (Hardy M. et al., 2002). Возможны легкая инсомния, снижение аппетита, запор, тошнота, сухость во рту, потливость, головокружение (Mischoulon D., Fava M., 2002; Papakostas G.I. et al., 2003).

При применении адеметионина не наблюдали гепатотоксических или антихолинэргических побочных эффектов (Mischoulon D., Fava M., 2002).

Вместе с тем, есть ряд отчетов о повышении тревоги и возникновении симптомов гипомании или мании у пациентов с биполярной депрессией (Mischoulon D., Fava M., 2002; Papakostas G.I. et al., 2003). Таким пациентам следует рекомендовать не принимать адеметионин или принимать его на фоне стабилизаторов настроения (Mischoulon D., Fava M., 2002).

Рядом авторов также высказывались опасения о возможности возникновения серотонинового синдрома при применении адеметионина в сочетании с другими антидепрессантами, в частности — СИОЗС (Papakostas G.I. et al., 2003). Однако представленные выше результаты новых РКИ (Papakostas G.I. et al., 2010; Levkovitz Y. et al., 2011a; b) не подтверждают эти опасения.

#### Резюме

1. На сегодняшний день существует достаточно обширная доказательная база эффективности, безопасности и хорошей переносимости парентерального (в/в, в/м) и перорального применения адеметионина при лечении пациентов с депрессией различной степени тяжести.

2. Эффективность адеметионина значимо превышает таковую плацебо и в целом сопоставима с эффективностью традиционных (трициклических) антидепрессантов.

3. При парентеральном применении адеметионина наблюдается более ранний по сравнению с традиционными антидепрессантами ответ на лечение — в пределах 3–7 дней.

4. В ряде исследований продемонстрирована возможность адеметионина ускорять наступление эффекта традиционных антидепрессантов.

5. Рекомендованная доза при лечении пациентов с депрессией варьирует в диапазоне 400–1600 мг/сут, хотя в некоторых случаях могут понадобиться дозы >3000 мг/сут.

6. Лечение адеметионином характеризуется значительно меньшей частотой возникновения побочных эффектов по сравнению с традиционными трициклическими антидепрессантами.

На основании существующих доказательств D. Mischoulon, M. Fava (2002) подчеркивают особую нишу и ряд важных преимуществ адеметионина при лечении депрессии.

1. Авторы считают, что наибольшего эффекта при лечении адеметионином можно ожидать у пациентов с легкой депрессией, у которых возможна отсрочка назначения традиционных антидепрессантов.

2. С другой стороны, хорошими кандидатами для назначения адеметионина могут быть и пациенты с депрессией, у которых после многочисленных попыток не удается достичь адекватного ответа на традиционное лечение, а также в случае переносимости побочных эффектов антидепрессантов.

3. Применение адеметионина в сочетании с традиционными антидепрессантами может быть эффективным у пациентов с частичным ответом на монотерапию последними. Однако практическим врачам следует соблюдать осторожность при назначении такой комбинации ввиду возможности возникновения неблагоприятных лекарственных взаимодействий, этот вопрос требует дальнейшего изучения в рамках клинических испытаний.

## Гепатопротектор и антидепрессант

**Гептрал® (адеметионин) — препарат, обладающий уникальным сочетанием свойств гепатопротектора и антидепрессанта** (Выборных Д.Э., Кикта С.В., 2010; Подымова С.Д., 2010).

Это сочетание позволяет препарату занять еще одну чрезвычайно важную нишу в лечении пациентов с коморбидной патологией.

К примеру, есть данные об эффективности адеметионина при лечении пациентов с алкоголизмом и депрессией (Agricola R. et al., 1994).

D. Mischoulon, M. Fava (2002) отмечают, что адеметионин может быть чрезвычайно полезен в терапии у пациентов с соматической патологией и сопутствующей депрессией, которым традиционные антидепрессанты противопоказаны.

Роль адеметионина при лечении депрессий в гастроэнтерологической практике достаточно четко определена в обзорной работе российских авторов (Выборных Д.Э., Кикта С.В., 2010). Основные положения этой работы представлены ниже.

**От 60 до 85% хронических заболеваний пищеварительной системы сопровождаются эмоциональными расстройствами разной степени выраженности.** Особое место в структуре депрессий у рассматриваемой группы больных занимают маскированные (соматизированные) депрессии, в клинической картине которых на первый план выступают соматические симптомы, а психопатологические проявления остаются

в тени, то есть депрессивный аффект скрывается за разнообразными телесными ощущениями.

Для гастроэнтеролога важно вовремя выявить признаки депрессивного состояния у наблюдаемых больных для своевременного их купирования. Основными признаками депрессии являются: снижение настроения, очевидное по сравнению с присущей пациенту нормой, преобладающее почти ежедневно и большую часть дня и продолжающееся не менее 2 нед независимо от ситуации; отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями; снижение энергии и повышенная утомляемость.

Основной лечебной депрессии является адекватный по длительности прием антидепрессантов.

Д.Э. Выборных, С.В. Кикта (2010) относят препарату Гептрал® особое место при лечении депрессивных состояний, наблюдающихся в гастроэнтерологической практике, где отмечается их высокая распространенность, в частности у больных с патологией печени. И обусловлено это тем, что препарат сочетает свойства гепатопротектора и стимулирующего антидепрессанта, а кроме того, обладает минимальным количеством побочных эффектов.

**При приеме препарата Гептрал® быстро наступает антидепрессивный и противотревожный эффект (улучшение наблюдается через 3–7–14 дней в зависимости от тяжести состояния).**

При улучшении психического состояния пациенты становятся более склонными к комплаенсу — терапевтическому сотрудничеству с врачом и охотнее следуют врачебным назначениям.

При лечении депрессии у больных гастроэнтерологического профиля авторы рекомендуют следующую схему назначения препарата Гептрал®:

- начальная терапия — 400 мг/сут в/в или в/м в течение 15–20 дней;
- в дальнейшем — поддерживающая терапия — внутрь 2–3 таблетки в сутки (800–1200 мг/сут).

## Заключение и перспективы

В этой обзорной работе мы постарались прежде всего достаточно подробно представить доказательные данные относительно антидепрессивного эффекта адеметионина, опубликованные в мировой литературе с момента его внедрения в клиническую практику в 1970-х годах. Таким образом, с учетом данных нашей предыдущей публикации (Юрьев К.Л., 2011) мы завершили формирование доказательного досье адеметионина в наиболее изученных областях его терапевтического применения — при болезнях печени и депрессии.

В работе также представлены общие сведения о достаточно хорошо изученных и наиболее значимых механизмах гепатопротекторного и антидепрессивного эффектов адеметионина.

Особый акцент сделан на возможности использования уникального сочетания гепатопротекторных и антидепрессивных свойств адеметионина при лечении пациентов с соматической патологией и сопутствующей депрессией. В частности, приведены конкретные рекомендации российских коллег по применению адеметионина (препарата Гептрал®) при лечении депрессий в гастроэнтерологической практике (Выборных Д.Э., Кикта С.В., 2010).

В завершение нашей работы отметим, что доказательная база адеметионина непрерывно пополняется новыми сведениями, которые способствуют уточнению роли и места адеметионина в арсенале психотропных и соматотропных лекарственных средств.

Кроме того, украинскими и российскими специалистами накоплен богатый опыт применения препарата в гастроэнтерологии и психиатрии, в других областях медицины, а также на стыке специальностей. Однако эти данные, безусловно, заслуживают отдельного подробного рассмотрения, равно как и молекулярные аспекты метаболизма адеметионина как в норме, так и при различных патологических состояниях.

## Список использованной литературы

- Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.** (1983) Биологическая химия. Медицина, Москва, 752 с.
- Буверов А.О.** (2001) Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии; 3: 16–20.
- Выборных Д.Э., Кикта С.В.** (2010) Лечение депрессий в гастроэнтерологической практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 6: 21–28.
- Каплан Г.И., Сзодк Б.Дж.** (1994) Клиническая психиатрия. В 2 т. Т. 1. Пер. с англ. Медицина, Москва, 672 с.
- Компендиум 2011 — лекарственные препараты** (2011) В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.). МОРИОН, Киев, 2320 с. (с. Л-397–Л-399; <http://compendium.com.ua/info/166458/abbott-lab/geprtral-sup-sup>).
- Подымова С.Д.** (2010) Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. РМЖ (Русский медицинский журнал), 18(13): 800–806 ([http://www.rmj.ru/articles\\_7124.htm](http://www.rmj.ru/articles_7124.htm)).
- Спасокукоцкий А.Л.** (ред.-сост.) (2001) Глоссарий руководства для составителей Кокрановских обзоров. Версия 4.1. Укр. мед. часопис, 1(21): 115–135 (<http://www.umj.com.ua/article/1929>; [http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/21/pdf/972\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/21/pdf/972_rus.pdf)).
- Юрьев К.Л.** (2011) Адеметионин при болезнях печени. Доказательное досье. Укр. мед. часопис, 3(83): 63–69 (<http://www.umj.com.ua/article/13689>; <http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/2011/06/2777.pdf>).
- Agnoli A., Andreoli V., Casacchia M., Cerbo R.** (1976) Effect of S-adenosyl-L-methionine (SAME) upon depressive symptoms. J. Psychiatr. Res., 13(1): 43–54.
- Agricola R., Dalla Verde G., Urani R. et al.** (1994) S-adenosyl-L-methionine in the treatment of major depression complicating chronic alcoholism. Curr. Ther. Res., 55: 83–92.
- American Psychiatric Association/APA** (2010) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. Arlington (VA), 152 p. (<http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx>).
- Ancarani E., Biondi B., Bolletta A. et al.** (1993) Major depression complicating hemodialysis in patients with chronic renal failure: a multicenter, double-blind, controlled clinical trial of S-adenosyl-L-methionine versus placebo. Curr. Ther. Res., 54(6): 680–686.
- Barberi A., Pusateri C.** (1978) Sugli effetti clinici della S-adenosil-L-metionina (SAME) nelle sindromi depressive. Minerva Psichiatr., 19: 235–243 (цит. по: Hardy M. et al., 2002).
- Bell K.M., Plon L., Bunney W.E. Jr, Potkin S.G.** (1988) S-adenosylmethionine treatment of depression: a controlled clinical trial. Am. J. Psychiatry, 145(9): 1110–1114.
- Bell K.M., Potkin S.G., Carreon D., Plon L.** (1994) S-adenosylmethionine blood levels in major depression: changes with drug treatment. Acta Neurol. Scand. Suppl., 154: 15–18.
- Bell M.B., Carreon D., Plon L. et al.** (1990) Oral S-adenosylmethionine in the treatment of depression: a double-blind comparison with desipramine. Study report. BioResearch File 1990.
- Berlanga C., Ortega-Soto H.A., Ontiveros M., Senties H.** (1992) Efficacy of S-adenosyl-L-methionine in speeding the onset of action of imipramine. Psychiatry Res., 44(3): 257–262.
- Bottiglieri T.** (2002) S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside — molecular basis of a pleiotropic molecule. Am. J. Clin. Nutr., 76(5): 1151S–1157S.
- Bottiglieri T., Chary T.K., Laundry M. et al.** (1988) Transmethylation in depression. Ala. J. Med. Sci., 25(3): 296–301.
- Bottiglieri T., Godfrey P., Flynn T. et al.** (1990) Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 53(12): 1096–1098.
- Bressa G.M.** (1994) S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. Acta Neurol. Scand. Suppl., 154: 7–14.
- Brown R.P., Gerberg P.L.** (2001) Herbs and nutrients in the treatment of depression, anxiety, insomnia, migraine, and obesity. J. Psychiatr. Pract., 7(2): 75–91.
- Brown R.P., Gerberg P.L., Bottiglieri T.** (2000) S-adenosylmethionine (SAME) in the clinical practice of psychiatry, neurology and internal medicine. Clinical Practice of Alternative Medicine, 1: 230–241.
- Calandra C., Roxas M., Rapisarda V.** (1979) Azione antidepressiva della SAME a paragone della clorimipramina. Ipotesi interpretative del meccanismo d'azione [Antidepressant action of SAME compared to that of clomipramine. Interpretive hypothesis of the mechanism of action]. Minerva Psichiatr., 20: 147–152 (цит. по: Hardy M. et al., 2002; Mischoulon D., Fava M., 2002).
- Cantoni G.L.** (1952) The nature of the active methyl donor formed enzymatically from L-methionine and adenosinetriphosphate. J. Am. Chem. Soc., 74: 2942–2943.
- Carney M.W., Edeh J., Bottiglieri T. et al.** (1986) Affective illness and S-adenosyl methionine: a preliminary report. Clin. Neuropharmacol., 9(4): 379–385.
- Carney M.W., Toone B.K., Reynolds E.H.** (1987) S-adenosylmethionine and affective disorder. Am. J. Med., 83(5A): 104–106.
- Carpenter D.J.** (2011) St. John's wort and S-adenosyl methionine as «natural» alternatives to conventional antidepressants in the era of the suicidality boxed warning: what is the evidence for clinically relevant benefit? Altern. Med. Rev., 16(1): 17–39.
- Carrieri P.B., Indaco A., Gentile S. et al.** (1990) S-adenosylmethionine treatment of depression in patients with Parkinson's disease — a double-blind, crossover study versus placebo. Curr. Ther. Res., 48(1): 154–160.
- Caruso I., Fumagalli M., Boccassini L. et al.** (1984) Antidepressant activity of S-adenosylmethionine. Lancet, 1(8382): 904.
- Caruso I., Fumagalli M., Boccassini L. et al.** (1987) Treatment of depression in rheumatoid arthritic patients; a comparison of S-adenosylmethionine (Samyl) and placebo in a double-blind study. Clin. Trials J., 24(4): 305–310.
- Cerutti P.G., Savoini G., D'Avola G. et al.** (1989) S-adenosylmethionina. Valutazione dell'efficacia della S-adenosil-metionina nel trattamento delle sindromi depressive: studio clinico controllato versus minaprina. Basi Razionali della Terapia, 19: 591–595 (цит. по: Hardy M. et al., 2002).
- Cerutti R., Sichel M.P., Perin M. et al.** (1993) Psychological distress during puerperium: a novel therapeutic approach using S-adenosylmethionine. Curr. Ther. Res. Clin. Exp., 53(6): 707–716.
- Chinchilla M.A., Vega Piñero M., Cebollada Gracia A. et al.** (1996) Latencia antidepressiva y S-Adenosil-Metionina [Antidepressive latency and S-adenosylmethionine]. Anales de Psiquiatria, 12(2): 67–71 (цит. по: Hardy M. et al., 2002).
- De Leo D.** (1987) S-adenosylmethionine as an antidepressant: double blind trial versus placebo. Curr. Ther. Res., 41: 865–870.
- De Vanna M., Rigamonti R.** (1992) Oral S-adenosyl-L-methionine in depression. Curr. Ther. Res., 52: 478–485.
- Del Vecchio M., Iorio G., Cocorullo M. et al.** (1978) Has SAME (Ado-Met) an antidepressant effect? A preliminary trial versus chlorimipramine. Rivista Sperimentale Freniatria, 102: 344–358.
- Delle Chiaie R., Boissard G.** (1997a) Ademetionine (SAME) for the treatment of major depression. Meta-analysis of two European multicenter controlled trials. Pharmacol. Res., 35(Suppl.): 108.
- Delle Chiaie R., Boissard G.** (1997b) Meta-analysis of 2 European multicenter controlled trials with ademetionine (SAME) in major depression. Biol. Psychiatry, 42(Suppl. 1): 245S.
- Delle Chiaie R., Pancheri P., Scapicchio P.** (2000a) Mc4: multicentre, controlled efficacy and safety trial of intramuscular S-adenosyl-methionine (SAME) vs oral imipramine in the treatment of depression. International Journal of Neuropsychopharmacology, 3: S230.
- Delle Chiaie R., Pancheri P., Scapicchio P.** (2000b) Mc3: multicentre, controlled efficacy and safety trial of oral S-adenosyl-methionine (SAME) vs oral imipramine in the treatment of depression. International Journal of Neuropsychopharmacology, 3: S230.
- Delle Chiaie R., Pancheri P., Scapicchio P.** (2002) Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. Am. J. Clin. Nutr., 76(5): 1172S–1176S.
- Di Padova C., Giudici A., Boissard G.** (2000) Ademetionine and depression. In: J.M. Mato, A. Caballero (Eds.) VWorkshop on methionine metabolism: molecular mechanisms and clinical implications. Granada, Spain. Feb. 20–24, 2000, pp. 295–299.
- European Association for the Study of the Liver** (2009) EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J. Hepatol., 51(2): 237–267 ([http://www.easl.eu/assets/application/files/b664961b2692dc2\\_file.pdf](http://www.easl.eu/assets/application/files/b664961b2692dc2_file.pdf)).
- Fava M., Rosenbaum J.F., Birmaher B. et al.** (1992) The thyrotropin response to thyrotropin-releasing hormone as a predictor of response to treatment in depressed outpatients. Acta Psychiatr. Scand., 86(1): 42–45.
- Fazio C., Andreoli V., Agnoli A. et al.** (1973) Effetti terapeutici e meccanismo d'azione della S-adenosil-L-metionina (SAM) nelle sindromi depressive. Minerva Med., 64(29): 1515–1529 (цит. по: Hardy M. et al., 2002).
- Feld J.J., Modi A.A., El-Diwanly R. et al.** (2011) S-adenosyl methionine improves early viral responses and interferon-stimulated gene induction in hepatitis C nonresponders. Gastroenterology, 140(3): 830–839.
- Filipowicz M., Bernsmeier C., Terracciano L. et al.** (2010) S-adenosyl-methionine and betaine improve early virological response in chronic hepati-



- tis C patients with previous nonresponse. *PLoS One*, 5(11): e15492.
- Finkelstein J.D., Martin J.J.** (1986) Methionine metabolism in mammals. Adaptation to methionine excess. *J. Biol. Chem.*, 261(4): 1582–1587.
- Fontanari D., DiPalma C., Giorgetti G. et al.** (1994) Effects of S-adenosyl-L-methionine on cognitive and vigilance functions in elderly. *Curr. Ther. Res.*, 55(6): 682–689.
- Friedel H.A., Goa K.L., Benfield P.** (1989) S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs*, 38(3): 389–416.
- Giurgea C.** (1972) Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology. *Actual. Pharmacol. (Paris)*, 25: 115–156.
- Hardy M., Coulter I., Morton S.C. et al.** (2002) S-Adenosyl-L-Methionine for Treatment of Depression, Osteoarthritis, and Liver Disease. Evidence Report/Technology Assessment Number 64 (Prepared by Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0001). AHRQ Publication No. 02-E034. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2002 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK36942/>).
- Institute for Clinical Systems Improvement/ICSI** (2011) Major depression in adults in primary care. Bloomington (MN), 107 p. ([http://www.icsi.org/depression\\_5/depression\\_major\\_in\\_adults\\_in\\_primary\\_care\\_3.html](http://www.icsi.org/depression_5/depression_major_in_adults_in_primary_care_3.html)).
- Itil T.M., Eralp E., Ahmed I. et al.** (1998) The pharmacological effects of ginkgo biloba, a plant extract, on the brain of dementia patients in comparison with tacrine. *Psychopharmacol. Bull.*, 34(3): 391–197.
- Janicak P.G., Lipinski J., Davis J.M. et al.** (1988) S-adenosylmethionine in depression. A literature review and preliminary report. *Ala. J. Med. Sci.*, 25(3): 306–313.
- Janicak P.G., Lipinski J., Davis J.M. et al.** (1989) Parenteral S-adenosyl-methionine (SAME) in depression: literature review and preliminary data. *Psychopharmacol. Bull.*, 25(2): 238–242.
- Kagan B.L., Sultzer D.L., Rosenlicht N., Gerner R.H.** (1990) Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry*, 147(5): 591–595.
- Kufferle B., Grunberger J.** (1982) Early clinical double-blind study with S-Adenosyl-L-methionine: a new potential antidepressant. In: E. Costa, G. Racagni (Eds.) *Typical and atypical antidepressants: clinical practice*. Raven Press, New York, pp. 175–180.
- Levkovitz Y., Alpert J.E., Brintz C.E. et al.** (2011a) Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *Eur. Psychiatry*, Jun. 10 [Epub ahead of print].
- Levkovitz Y., Alpert J.E., Brintz C.E. et al.** (2011b) Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *J. Affect. Disord.*, Sep. 10 [Epub ahead of print].
- Lieber C.S.** (2002) S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(5): 1183S–1187S (<http://www.ajcn.org/content/76/5/1183S.long>).
- Lieber C.S., Packer L.** (2002) S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects — an introduction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(5): 1148S–1150S.
- Lo Russo A., Monaco M., Pani A. et al.** (1994) Efficacy of S-adenosyl-L-methionine in relieving psychologic distress associated with detoxification in opiate users. *Curr. Ther. Res.*, 55(8): 905–913.
- Mantero M., Pastorino P., Carolei A., Agnoli A.** (1975) Studio controllato in doppio cieco (SAME – imipramina) nelle sindromi depressive [Controlled double-blind study (SAME – imipramine) in depressive syndrome]. *Minerva Med.*, 66: 4098–4101 (цит. по: Hardy M. et al., 2002; Mischoulon D., Fava M., 2002).
- Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J. et al.** (1999) S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J. Hepatol.*, 30(6): 1081–1089.
- Miccoli L., Porro V., Bertolino A.** (1978) Comparison between the antidepressant activity of S-adenosyl-L-methionine (SAME) and that of some tricyclic drugs. *Acta Neurol. (Napoli)*, 33: 243–255.
- Mischoulon D., Fava M.** (2002) Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(Suppl.): 1158S–1161S.
- Monaco P., Quattrocchi F.** (1979) Studio degli effetti antidepressivi di un transmetilante biologico (S-adenosil-metionina — SAME) [Study of the antidepressant effect of a biological transmethylation (S-adenosylmethionine — SAME)]. *Riv. Neurol.*, 49: 417–439 (цит. по: Hardy M. et al., 2002; Mischoulon D., Fava M., 2002).
- Moreno J., Ortiz P.** (1991) Actividad antidepressiva de la S-adenosilmetionina (SAME) [Antidepressive effect of S-adenosylmethionine (SAME)]. *Psiquis*, 12(2): 49–51 (цит. по: Hardy M. et al., 2002).
- Morgan A.J., Jorm A.F.** (2008) Self-help interventions for depressive disorders and depressive symptoms: a systematic review. *Ann. Gen. Psychiatry*, 7: 13.
- Muscettola G., Galzenati M., Balbi A.** (1982) SAME versus placebo: a double blind comparison in major depressive disorders. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 32: 151–156.
- Nahas R., Sheikh O.** (2011) Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder. *Can. Fam. Physician*, 57(6): 659–663.
- Nelson J.C.** (2010) S-adenosyl methionine (SAME) augmentation in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry*, 167(8): 889–891 (<http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/167/8/889>; <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/reprint/167/8/889.pdf>).
- Pancheri P., Scapicchio P., Chiaie R.D.** (2002) A double-blind, randomized parallel-group, efficacy and safety study of intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulphonate (SAME) versus imipramine in patients with major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 5(4): 287–294.
- Papakostas G.I.** (2009) Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 70(Suppl. 5): 18–22.
- Papakostas G.I., Alpert J.E., Fava M.** (2003) S-adenosyl-methionine in depression: a comprehensive review of the literature. *Curr. Psychiatry Rep.*, 5(6): 460–466.
- Papakostas G.I., Mischoulon D., Shyu I. et al.** (2010) S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am. J. Psychiatry*, 167(8): 942–948.
- Pons Villegas J.** (1983) Efecto de la SAME en pacientes alcohólicos. *Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr.*, 11(2): 385–389 (цит. по: Hardy M. et al., 2002).
- Psychotropics 2000–2001** (2000) H. Lundbeck A/S, Hermann & Fisher A/S, Denmark, 772 p.
- Saletu B., Anderer P., Di Padova C. et al.** (2002a) Electrophysiological neuroimaging of the central effects of S-adenosyl-L-methionine by mapping of electroencephalograms and event-related potentials and low-resolution brain electromagnetic tomography. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76(5): 1162S–1171S.
- Saletu B., Anderer P., Linzmayer L. et al.** (2002b) Pharmacodynamic studies on the central mode of action of S-adenosyl-L-methionine (SAME) infusions in elderly subjects, utilizing EEG mapping and psychometry. *J. Neural Transm.*, 109(12): 1505–1526.
- Salmaggi P., Bressa G.M., Nicchia G. et al.** (1993) Double-blind, placebo-controlled study of S-adenosyl-L-methionine in depressed postmenopausal women. *Psychother. Psychosom.*, 59(1): 34–40.
- Scaggion G., Baldan L., Domanin S. et al.** (1982) Azione antidepressiva della SAME a confronto con il nomifensina maleato. *Minerva Psichiatr.*, 23: 93–97 (цит. по: Hardy M. et al., 2002).
- Scarzella R., Appiotti A.** (1978) Confronto clinico in doppio cieco della SAME versus clorimipramina nelle sindromi depressive. *Rivista Sperimentale Freniatria*, 102: 359–365 (цит. по: Hardy M. et al., 2002).
- Schifano F., Garofoli F.** (1993) Dothiepin vs S-adenosylmethionine (SAME) for the treatment of major depression in weaned alcoholics: a pilot study. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 3(3): 330.
- Thomas C.S., Bottiglieri T., Edeh J. et al.** (1987) The influence of S-adenosylmethionine (SAM) on prolactin in depressed patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2(2): 97–102.
- Tramoni A.V., Azorin J.M.** (1988) Indications thérapeutiques de la S-adenosyl méthionine (SAME) en neuro-psychiatrie [Therapeutic aspects of S-adenosyl methionine (SAME) in neuropsychiatry] (цит. по: Hardy M. et al., 2002). *Encephale*, 14(3): 113–118.
- Vanna M., Rigamonti R.** (1992) Oral S-adenosyl-L-methionine in depression. *Curr. Ther. Res.*, 52(3): 478–485.
- Vendemiale G., Altomare E., Trizio T. et al.** (1989) Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, 24(4): 407–415.
- World Health Organization** (2004) International nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances. WHO, Geneva, 1671 p.

