

Терапевтический потенциал новой сублингвальной формы адеметионина

Адеметионин, присутствующий во всех живых клетках, играет ключевую роль в важнейших биохимических реакциях. В клетках печени адеметионин активно участвует в детоксикации, а достаточный уровень этого вещества определяет способность органа к восстановлению и регенерации.

Адеметионин — производное серосодержащей незаменимой аминокислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ), синтез которого осуществляется преимущественно в печени. Донором метильных групп в биохимических реакциях является не свободный метионин, а его активная форма — S-аденозил-L-метионин (SAME), физиологический субстрат многих биологических реакций [5, 7].

Физиологическая роль SAME

SAME участвует в синтезе фосфолипидов — основных структурных компонентов клеточной мембраны, обеспечивающих (вместе с холестерином) ее текучесть. Нарушение аденозинзависимого метилирования фосфолипидов ведет к уменьшению активности Na^+/K^+ -АТФазного насоса, изменению электрохимического потенциала мембраны и нарушению транспорта желчных кислот. Кроме того, SAME играет роль источника метильной группы в реакциях метилирования норадrenalина в адреналин, диметилэтанолamina — в холин, никотинамид — в N-метилникотинамид, метилировании нуклеиновых кислот, белков и других соединений [7]. Нарушение транссульфирования с участием SAME приводит к дефициту глутатиона — важнейшего клеточного антиоксиданта. Недостаток глутатиона характерен практически для всех хронических заболеваний печени, поскольку ведет к уменьшению устойчивости гепатоцитов к повреждающему действию свободных радикалов и снижению защиты гепатоцитов от эндогенных и экзогенных токсических веществ. Аминопропилирование (синтез полиаминов) с участием SAME необходимо для стимуляции пролиферации гепатоцитов [5, 6].

Экспериментально показано, что адеметионин способен значительно уменьшать образование коллагена фибробластами, не влияя на пролиферацию и жизнеспособность клеток. Доказаны также холеретическое (благодаря улучшению внутриклеточного транспорта компонентов желчи) и холекинетическое (вследствие нормализации моторики желчевыводящих путей) свойства адеметионина. Поскольку холестаз сам по себе может индуцировать фиброз печени, оба эффекта адеметионина (антихолестатический и антифибротический) могут проявлять синергизм в улучшении состояния печени [5, 6].

SAME и заболевания печени

Указанные свойства SAME дали исследователям основание предположить его эффективность в качестве гепатопротектора у пациентов с заболеваниями печени, что впоследствии подтвердилось в ходе многочисленных клинических исследований.

Так, в метаанализе (Frezza M., Terpin M., 1992; Frezza M., 1993) были включены результаты 6 контролируемых испытаний адеметионина при внутрипеченочном холестазе у пациентов с различными заболеваниями печени и у беременных (Frezza M. et al., 1984, 1987, 1990; Adachi Y. et al., 1986; Ribalta J. et al., 1991). Терапевтический эффект адеметионина через 15–30 дней лечения статистически значимо превышал таковой плацебо в отношении полного прекращения кожного зуда (77,6 vs 27,8%), нормализации или улучшения на 50% уровня общего билирубина в сыворотке крови (65,2 vs 28,6%), уровня аланинаминотрансферазы (52,4 vs 20%) и щелочной фосфатазы (24,1 vs 12,5%).

Положительный эффект адеметионина был отмечен у пациентов с циррозом печени (ЦП) различной этиологии (Ideo G., 1975; Labo G., Gasbarrini G.B., 1975; Gentile S. et al., 1990; Persico M. et al., 1990; Marchesini G. et al., 1992; Loguercio C. et al., 1993; Mato J.M. et al., 1999), а также хроническими заболеваниями печени (ХЗП), которые не обязательно сопровождались ЦП или холестазом (Mascio G. et al., 1981;

Bresci G., Marchioro M., 1982; Micali M. et al., 1983; Vendemiale G. et al., 1989). Данные этих исследований обобщены в систематическом анализе M. Hardy и соавт. в 2002 г. [8]. Наконец, в 2015 г. были опубликованы результаты систематического обзора, выполненного T. Guo, L. Chang и соавт. Авторы проанализировали базы данных PubMed, Cochrane и EMBASE за последние 20 лет и отобрали релевантные исследования применения адеметионина у больных ХЗП. Результаты обзора подтвердили эффективность и безопасность адеметионина в лечении указанных заболеваний [5].

Внепеченочные эффекты адеметионина

Уникальной особенностью SAME является его способность действовать как антидепрессант, что выделяет его среди других гепатопротекторов. В психиатрии адеметионин применяют у пациентов, страдающих алкоголизмом, наркоманией и другими психическими заболеваниями [4].

Интерес к антидепрессивным свойствам SAME в последние годы значительно возрос. Это связано с механизмом действия, отличающимся от других традиционных антидепрессантов, и хорошим профилем безопасности препарата. Так, в работе D. De Berardis, L. Orsolini и соавт. (2016) приведен анализ результатов нескольких исследований эффективности SAME у пациентов с большим депрессивным расстройством и резистентной депрессией. Ранее было показано, что SAME может влиять на регуляцию различных компонентов моноаминергической нейротрансмиссии, участвующих в патогенезе большого депрессивного расстройства. Эффективность SAME в монотерапии депрессии превосходит таковую плацебо и трициклических антидепрессантов, поэтому SAME может служить альтернативой у пациентов, не реагирующих на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [1]. В одной из последних публикаций, посвященных этой теме, приведен систематический обзор данных по SAME в лечении нейробиотических расстройств. Авторы пришли к заключению, что SAME действительно улучшает нейрорегуляторные и психотические симптомы. Он признан перспективным средством для применения в психиатрии и неврологии, требующим дальнейшего изучения [3].

«АГЕПТА» — новая сублингвальная форма адеметионина

В большинстве крупных рандомизированных клинических исследований пациенты получали адеметионин парентерально. Но в случае приема адеметионина в кишечнорастворимой оболочке часть активного вещества усваивается кишечной микрофлорой, при этом биодоступность препарата значительно снижается, что диктует необходимость повышения дозы. При сублингвальном приеме адеметионина препарат сразу поступает в системный кровоток.

«АГЕПТА» — первая в Украине сублингвальная форма адеметионина. Двойное перекрестное исследование с участием здоровых добровольцев в центре «Cross Research» в г. Арно (Швейцария), показало, что при приеме таблеток, которые растворяются в ротовой полости, обеспечивается высокая концентрация SAME в плазме крови: в этом случае уровень относительной биодоступности SAME в 2 раза превышал таковой при приеме таблеток в кишечнорастворимой оболочке и был сопоставим с его биодоступностью при внутримышечном введении [2]

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Мария Маковецкая



МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА



Так, на проходившей 8–9 июня в г. Днепре V научной сессии ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» — «Новітні технології в клінічній та теоретичній гастроентерології», мнением о терапевтических возможностях нового гепатопротектора поделилась

профессор кафедры гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук Елена Ивановна Сергиенко:

— Установлено, что адеметионин в качестве донора метильных групп ($-\text{CH}_3$) участвует в более чем 100 биохимических реакциях, важнейшими из которых являются трансметилирование, аминокпропилирование, транссульфурирование. Поэтому сегодня адеметионин рассматривают не только как промежуточный продукт метаболизма, но и как важный клеточный «переключатель», участвующий в регуляции печеночной регенерации и дифференцировки, чувствительности печени к повреждению.

Клиническими исследованиями установлено, что уровень адеметионина прогрессивно снижается при поражении печени. Этот дает основания применять адеметионин с целью заместительной терапии. Эффективность терапии адеметионином показана при хроническом гепатите, внутрипеченочном холестазе, ЦП, печеночной энцефалопатии, депрессивном и абстинентном синдроме.

Положительное влияние заместительной терапии адеметионином на биохимические пробы печени у пациентов с острыми и хроническими гепатитами давно и хорошо изучено, достаточно обратиться к исследованиям F. Miglio et al. (1975), D. Di Palma et al. (1978), V. Pecoraro et al. (1979), A. Musso et al. (1980), A.D. Jorge et al. (1985), R.C. Botero, C. Delgado (1991), A. Diaz Belmont et al. (1996), E. Trespi et al. (1997). Полученные авторитетными учеными результаты свидетельствуют о положительном (по сравнению с плацебо) воздействии адеметионина в отношении нормализации уровня трансаминаз у этой категории больных.

Изучению эффектов адеметионина в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП) посвящен систематический обзор Кокрановского сотрудничества, выполненный A. Rambaldi, C. Gluud (2006). Не выявлено статистически значимого воздействия адеметионина на показатели смертности вследствие заболеваний печени. Однако показаны

положительные эффекты адеметионина у этой когорты пациентов на продолжительность жизни при раннем начале лечения. Кроме того, в результате применения адеметионина наблюдалось значимое повышение уровня глутатиона в печени по сравнению с таковым на фоне использования плацебо (Vendemiale G. et al., 1989) и нормализация других биохимических параметров, имеющих большое значение в патогенезе АБП (Loguercio C. et al., 1994; Diaz Belmont A. et al., 1996; Юрєв К.Л., 2011).

В недавно проведенных клинических мультицентровых рандомизированных исследованиях была подтверждена антидепрессивная активность адеметионина, сопоставимая с таковой для ингибиторов обратного захвата серотонина, при лучшем профиле переносимости и безопасности (Delle Chiaie R., Marini I., 2010).

Во всех более ранних исследованиях адеметионин применяли парентерально (внутривенно или внутримышечно), что было связано с отсутствием стабильной формы для его перорального применения. При инъекционном введении биодоступность адеметионина близка к 100%, но такой путь введения неудобен для пациента, тем более при длительном курсе лечения.

При сублингвальном введении концентрация S-адеметионина в плазме крови повышается быстрее и сохраняется на необходимом уровне дольше, чем при приеме кишечнорастворимых таблеток (см. график).

В январе 2017 года впервые в Украине была представлена европейская инновация — сублингвальная таблетка адеметионина, зарегистрированная в стране украинской компанией ОМНИФАРМА КИЕВ (www.omnifarma.com.ua). Препарат «АГЕПТА» производится в Италии из оригинальной субстанции адеметионина. Всасывание активного вещества из полости рта через богатую сосудами слизистую оболочку щек и подъязычной области обеспечивает поступление адеметионина непосредственно в кровь сосудов подъязычного сплетения, минуя кислую среду желудка, избегая утилизацию микрофлорой кишечника и эффекта первого прохождения через печень.

Применение адеметионина в комплексной терапии заболеваний печени патогенетически обосновано. Использование сублингвальных таблеток «АГЕПТА» — перспективное направление в гепатологии обусловлено инновационной формой введения адеметионина в кровь.

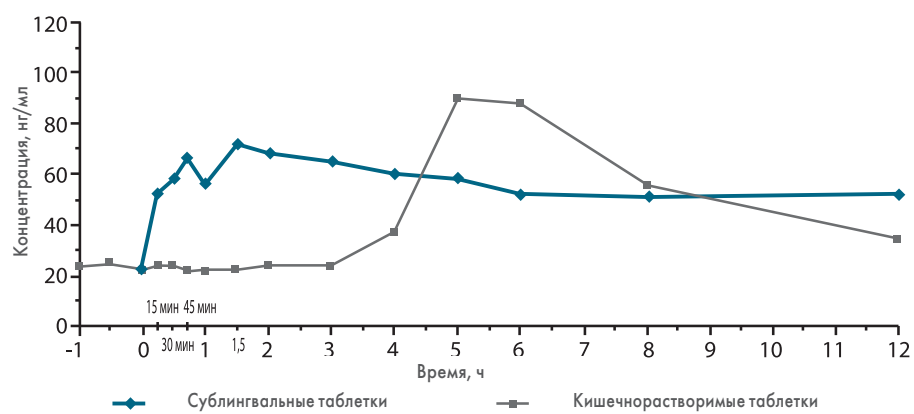


Рис. Сравнительная динамика концентрации адеметионина в крови: результаты двухстороннего перекрестного исследования (Delle Chiaie R., Marini I., 2010)