

Возможности применения адеметионина в психиатрической и наркологической практике

Каминская Ю.М.

Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Беларусь

Kaminskaja J.M.

Republican Research and Practice Center of Mental Health, Minsk, Belarus

The possible use of ademethionine in the practice of psychiatrists and narcologist

Резюме. Описаны эффекты адеметионина. Приведены результаты некоторых исследований эффективности адеметионина. Представлен адеметионин отечественного производства «ГепталНАН».

Ключевые слова: адеметионин, S-аденозил-L-метионин, SAME, ГепталНАН.

Медицинские новости. – 2016. – №3. – С.

Summary. The effects of ademethionine are described in the article. The results of studies demonstrating ademethionine effectiveness are presented. Ademethionine of domestic production «HeptalNAN» is presented.

Keywords: ademethionine, S-adenosyl-L-methionine, SAME, HeptalNAN.

Meditsinskie novosti. – 2016. – N3. – P.

Адеметионин, или S-аденозил-L-метионин (SAME), является производным метионина и аденозина. Он образуется в основном в печени с участием фермента S-аденозил-метионин-синтазы (до 7–8 г/сут). SAME содержится во всех тканях организма, с наибольшей концентрацией в печени и мозге. Именно адеметионин участвует в таких важных обменных реакциях, как трансметилирование, транссульфурирование и аминокполипропилирование [15]. Адеметионин имеет более высокую активность в плане положительного воздействия на функцию печени и более выраженное антидепрессивное действие, чем метионин.

Если функция печени нарушена, процесс преобразования метионина в адеметионин снижается. При этом повышение содержания метионина в пище (метионин не синтезируется в организме, а поступает в организм с пищей) даже в несколько раз не влияет на концентрацию внутрипеченочного адеметионина [10]. Значит, введение в организм лекарственной формы адеметионина при определенных состояниях более чем целесообразно.

Сначала адеметионин применяли парентерально из-за нестабильности его пероральной формы. На разработку методов повышения устойчивости адеметионина ушло более 20 лет. Стабильное производное SAME для перорального использования появилось в Италии в 1974 г. Широкое применение оральной формы данного лекарственного средства вызвало многочисленные исследования

его эффективности, в том числе при применении в психиатрической и наркологической практике.

Некоторые эффекты адеметионина

В упомянутых реакциях трансметилирования адеметионин действует как донор метильных групп, необходимых для синтеза нейромедиаторов, белков, гормонов, нуклеиновых кислот и фосфолипидов.

Адеметионин участвует в синтезе фосфолипидов, в частности фосфатидилхолинов. Фосфатидилхолины входят в структуру клеточных мембран и определяют их текучесть. «Текучесть» клеточной мембраны – важнейший фактор, влияющий на связанные с мембраной ферментативные процессы. Структура и состав мембран гепатоцитов являются ключевым звеном в регуляции наиболее

атипичным антидепрессантам, а его нейрофармакологическое действие принято связывать со стимуляцией образования нейромедиаторов [7, 8].

Трансметилирование с участием адеметионина играет ведущую роль в синтезе и активации таких нейромедиаторов, как норадреналин, адреналин, дофамин, серотонин и гистамин. Кроме того, SAME влияет на текучесть мембран нервных клеток и активность рецепторов.

Реакции переметилирования и пересульфуривания с участием адеметионина обеспечивают продукцию антиоксиданта глутатиона. Глутатион – основной клеточный антиоксидант, обезвреживающий воздействие ряда экзо- и эндотоксинов. Также адеметионин

Адеметионин участвует в синтезе фосфолипидов, в частности фосфатидилхолинов. Фосфатидилхолины входят в структуру клеточных мембран и определяют их текучесть. «Текучесть» клеточной мембраны – важнейший фактор, влияющий на связанные с мембраной ферментативные процессы

важных метаболических путей, участвующих в выработке желчи [12].

Антидепрессивная эффективность адеметионина известна уже на протяжении двух десятилетий, при этом установлено, что его действие сильно отличается от такового известных антидепрессантных лекарственных средств, таких как ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина или ингибиторы монооксигеназы. Адеметионин относят к

является предшественником таурина и коэнзима А.

В реакциях аминокполипропилирования адеметионин представляется как предшественник полиаминов, в том числе путресцина, стимулирующего пролиферацию гепатоцитов и регенерацию печени.

Таким образом, адеметионин – это эффективный гепатопротектор, обладает антидепрессивным действием, способен реализовывать антиоксидантный и

детоксикационные эффекты. Но это далеко не все качества, свойственные этому веществу.

Адеметионин находит свое применение в практике врача-психиатра-нарколога. В частности, в комплексной терапии пациентов с депрессией разной степени

тяжести, в том числе резистентной к воздействию традиционных тимоаналептиков; с синдромом зависимости от алкоголя и других психоактивных веществ; абстинентным состоянием; различными соматическими расстройствами с коморбидной депрессивной симптоматикой

Адеметионин находит свое применение в практике врача-психиатра-нарколога. В частности, в комплексной терапии пациентов с депрессией разной степени тяжести, в том числе резистентной к воздействию традиционных тимоаналептиков; с синдромом зависимости от алкоголя и других психоактивных веществ; абстинентным состоянием; различными соматическими расстройствами с коморбидной депрессивной симптоматикой

тяжести, в том числе резистентной к воздействию традиционных тимоаналептиков; с синдромом зависимости от алкоголя и других психоактивных веществ; абстинентным состоянием; различными соматическими расстройствами с коморбидной депрессивной симптоматикой.

Результаты некоторых исследований.

Результаты современных открытых и двойных слепых исследований подтвердили статистически достоверное превосходство терапии адеметионином (гептралом) по сравнению с плацебо и сопоставимую со стандартными трициклическими антидепрессантами эффективность лекарственного средства при депрессиях, а также благоприятный профиль побочных проявлений [8].

R. Delle Chiaie и соавт. показали, что действие от перорального приема адеметионина в суточной дозе 1600 мг сравнимо с эффектом перорального приема имипрамина в суточной дозе 150 мг, при лучшей переносимости первого [13].

Несмотря на постоянное увеличение числа различных антидепрессантов, многие пациенты с депрессивным расстройством продолжают страдать. Очевидно, что существует потребность в разработке более эффективного подхода к лечению таких пациентов. Использование SAMe в качестве вспомогательного дополнительного средства лечения проанализировано в 6-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. В него были включены 73 резистентных к терапии пациента с большим депрессивным расстройством, которые получали монотерапию антидепрессантами в стабильных адекватных дозах (20 мг/день или более – флуоксетина, циталопрама или пароксетина; 10 мг/день или более – эсциталопрама; 50 мг/

или более – сертралина; 60 мг/день или более – дулоксетина и 150 мг/день или более – венлафаксина). Половине пациентов был назначен адеметионин в дозе 800 мг дважды в день, другой половине – плацебо. Исследование продемонстрировало эффективность, безопасность

и хорошую переносимость перорального адеметионина, показатели ремиссии и положительного ответа на терапию с применением SAMe были значимо выше таковых в плацебо-группе [17].

Было показано, что при усилении терапии антидепрессантами введением в схему лечения адеметионина наблюдается преодоление резистентной депрессии [11].

Другие авторы в своем систематическом обзоре и метаанализе рассмотрели семь рандомизированных клинических исследований. Оценивалась эффективность комплексной терапии с добавлением к лечению или кветиапина, или лития, или SAMe резистентных к антидепрессантам пациентов с большим депрессивным расстройством. Было отмечено, что во всех вариантах дополнительной терапии вероятность ответа на лечение была значительно выше по сравнению с плацебо. Однако был сделан предварительный вывод, что пациент, получающий дополнительно SAMe, по сравнению с получающим дополнительно литий, значительно более вероятно достигнет ответа [19].

Сочетание гепатотропного и антидепрессивного действий адеметионина делает наиболее оптимальным его применение у пациентов с алкогольным поражением печени, в том числе при наличии депрессии и абстинентного синдрома

Целью еще одного исследования было изучение активности адеметионина при лечении депрессивных расстройств и патологического влечения к алкоголю (при алкогольном абстинентном синдроме), а также гепатотропного действия лекарственного средства. Исследование показало, что адеметионин обладает эффективностью, ранним началом действия, которое, в отличие от «классических антидепрессантов», не сопровождается побочным снотворным и гепатотоксиче-

ским эффектами. Адеметионин хорошо переносится: при пероральном приеме суточной дозы 1600 мг не было отмечено неблагоприятных явлений, кроме редких и слабых воздействий на желудочно-кишечный тракт [3].

Повреждающее действие главного метаболита алкоголя *ацетальдегида* обусловлено непосредственным цитотоксическим влиянием последнего, что сопровождается истощением запасов глутатиона, продукцией супероксида и усилением процессов перекисного окисления липидов, ведущими к повреждению клеточных мембран и избыточному синтезу коллагена. Доказано, что окислительный стресс представляет собой одно из основных звеньев патогенеза алкогольной болезни печени. Хроническое употребление этанола сопровождается повышением активности цитохрома CYP2E1. Индукции цитохрома способствуют также накапливающиеся в гепатоцитах жирные кислоты и кетоновые тела. Высокая активность цитохрома приводит к нарастанию образования из этанола токсичного ацетальдегида и свободных радикалов [2]. В процессе сравнительного изучения различных лекарственных средств на основе адеметионина (разных производителей) была показана их эффективность и безопасность при лечении пациентов с хроническим гепатитом или циррозом печени вследствие злоупотребления алкоголем [2].

Клинические исследования свидетельствуют о том, что использование адеметионина в лечении алкогольного поражения печени повышает уровень глутатиона в ткани печени, а также положительно влияет на выживаемость пациентов [2, 6]. Сочетание гепатотропного и антидепрессивного действий адеметионина делает наиболее оптимальным его применение у

пациентов с алкогольным поражением печени, в том числе при наличии депрессии и абстинентного синдрома [2].

Существует мнение о возможности применения адеметионина в качестве самостоятельного лекарственного средства, основанное на качественных и количественных корреляциях выраженности психических и соматических болезненных состояний человека и животных с дозами и содержанием SAMe в нормальных или

патологически измененных целевых тканях организма [9].

Также следует отметить, что с учетом соматотропного действия адеметионин относят к числу средств, предпочтительных для использования в общей медицинской практике [5, 14].

Режим дозирования и назначения

На фармацевтическом рынке Беларуси зарегистрировано два лекарственных

средствами, содержащими триптофан. В большинстве случаев адеметионин хорошо переносится и может быть рекомендован пациентам с плохой реакцией на традиционные антидепрессанты. При

рожностью применять адеметионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами, лекарственными и растительными средствами, содержащими триптофан.

Отечественный ГепталНАН производства Государственного предприятия «Академфарм» позволяет обеспечить потребность здравоохранения Республики Беларусь в безопасном, эффективном лекарственном средстве на основе адеметионина

средства на основе адеметионина. Это Гептрал и ГепталНАН. Однако отечественный ГепталНАН (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 400 мг, производства Государственного предприятия «Академфарм»), имеет более выгодное, по сравнению с импортным аналогом, ценовое предложение, хотя в его производстве используется высококачественная итальянская субстанция.

Способ применения [4]: таблетки следует принимать внутрь целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды. Таблетки адеметионина следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае, если (вследствие негерметичности упаковки) таблетки имеют цвет, отличный от белого или почти белого, лекарственное средство использовать нельзя.

Рекомендуемая доза адеметионина составляет 10–25 мг/кг в сутки. Обычная начальная доза – 800 мг в сутки, суммарная суточная доза не должна превышать 1600 мг (4 таблетки). Длительность терапии зависит от тяжести заболевания и определяется врачом индивидуально.

Наиболее частые побочные реакции: тошнота, боль в животе и диарея. Это связано с тем, что активное вещество лекарственного средства имеет кислый уровень pH. Остальные возможные побочные реакции встречаются значительно реже.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: есть сообщение о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адеметионин и кломипрамин. Таким образом, хотя возможное взаимодействие является гипотетическим, рекомендуется с осто-

его использовании не было выявлено токсических побочных эффектов, однако отмечена вероятность манифестации тревоги, а также нарушений маниакального спектра у пациентов с биполярным расстройством [1].

Некоторые авторы полагают, что наиболее адекватно назначение адеметионина пациентам с умеренной депрессивной симптоматикой, у которых традиционные антидепрессанты не дают желаемых результатов или плохо переносятся. Использование адеметионина в качестве дополнения к традиционным средствам позволяет достичь наиболее полного антидепрессивного эффекта, однако следует соблюдать осторожность, поскольку еще не все взаимодействия адеметионина с другими лекарственными средствами изучены [16].

Была исследована эффективность и безопасность назначения адеметионина у ВИЧ-инфицированных пациентов и сделаны выводы, что адеметионин является безопасным и эффективным лекарственным средством для этой категории пациентов [18].

Выводы:

1. Адеметионин обладает гепатопротекторным, антиоксидантным, детоксикационным, антидепрессивным, холеретическим и холекинетическим действием.

2. Имеются доказательства эффективности и безопасности применения адеметионина в психиатрической и наркологической практике. Адеметионин эффективен в терапии пациентов с депрессией, с зависимостью от алкоголя, с абстинентным состоянием и алкогольным поражением печени.

3. Отечественный ГепталНАН (таблетки, покрытые кишечнорастворимой обо-

лочкой 400 мг, производства Государственного предприятия «Академфарм»), зарегистрированный в Республике Беларусь, имеет более выгодное, по сравнению с аналогами, ценовое предложение и позволяет обеспечить потребность здравоохранения Республики Беларусь в безопасном, эффективном лекарственном средстве на основе адеметионина.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Выборных Д.Э., Кикта С.В.* Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – №6. – С.21–28.
2. *Голованова Е.В.* Фарматека. – 2010. – №12. – С.82–87.
3. *Иванец Н.Н., Анохина И.П., Небаракова Т.П.* // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2001. – №4. – С.144–146.
4. Инструкция (информация для специалистов) по применению лекарственного средства ГепталНАН. Согласовано Министерством здравоохранения Республики Беларусь, приказ от 22.09.2015 №937.
5. *Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б.* и др. // Кардиология. – 2004. – №1. – С.48–49.
6. *Подымова С.Д.* // Рус. мед. журн. – 2010. – №13 (Т.18). – С.800–805.
7. *Птицина С.Н.* // Фарматека. – 2010. – №20 (213). – С.26–34.
8. *Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Иванов С.В.* // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2002. – №3. – С.99–101.
9. Феномен гептрала: Депрессии, абстинентный синдром, холестаза, артралгии: взгляд фармаколога. [Электронный ресурс] / В.А.Горьков, В.А.Раушкин, И.В.Олейчик, Ю.Ю.Чурилин. – Режим доступа: <http://www.nedug.ru/lib/lit/psych/01oct/psych66/psych.htm>. – Дата доступа: 12.02.2016.
10. *Aleynik S.I., Lieber C.S.* // Alcohol and Alcoholism. – 2003. – Vol.38, N3. – P.208–212.
11. *Alpert J.E., Papakostas G., Mischoulon D.* et al. // J. Clin. Psychopharmacol. – 2004. – Vol.24, N6. – P.661–664.
12. *Chawla R.K., Bonkovsky H.L.* // Drugs. – 1990. – N40 (suppl.3). – P.98–110.
13. *Delle Chiaie R., Pancheri P., Scapicchio P.* // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol.76, N5. – P.1172–1176.
14. *Fetrow C.W., Avila J.R.* // Ann. Pharmacother. – 2001. – Vol.35, N11. – P.1414–1425.
15. *Friedel H.A., Goa K.L., Benfield P.* // Drugs. – 1989. – Vol.38 (3). – P.389–416.
16. *Mischoulon D., Fava M.* // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol.76, N5. – P.1158–1161.
17. *Papakostas G.I., Mischoulon D., Shyu I.* et al. // Am J Psychiatry. – 2010. – Vol.167, N8. – P.942–948.
18. *Shippy R.A., Mendez D., Jones K.* et al. // BMC Psychiatry. – 2004. – Vol.11, N4. – P.38.
19. *Turner P., Rakesh Kantaria, Young A.H.* // J. Psychopharmacol. – 2014. – Vol.28, N2. – P.85–98.

Поступила 24.12.2015 г.

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