

УДК 616.36-002.2-022+616.379-008.64]-02-085.244

М.А. Дербак

## АДЕМЕТІОНІН – НОВА СКЛАДОВА ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

**Мета** – оцінити ефективність застосування адеметіоніну в комплексній терапії хворих на хронічний гепатит С, поєднаний з цукровим діабетом 2-го типу.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилось 25 хворих на хронічний гепатит С, поєднаний із ЦД 2-го типу, що отримували адеметіонін перорально в дозі 400 мг 2 рази на добу протягом 12 тижнів на тлі противірусної терапії, та 20 пацієнтів, що одержували тільки противірусну терапію.

**Результати.** У досліджуваній групі хворих спостерігалось достовірне підвищення частоти стійкої вірусологічної відповіді до 60% та нормалізація біохімічних показників – 100%. Серед осіб, в яких не досягнуто стійкої вірусологічної відповіді, адеметіонін сприяв нормалізації рівня біохімічних показників вірогідно частіше, ніж у контрольній групі. У хворих, що отримували адеметіонін, у 2 рази рідше зустрічались прояви астеновегетативного синдрому.

**Висновки.** Використання адеметіоніну підвищує частоту СВВ та суттєво знижує розвиток побічних явищ противірусної терапії, зокрема астеновегетативного синдрому.

**Ключові слова:** адеметіонін, хронічний гепатит С, цукровий діабет, противірусна терапія, вірусологічна відповідь.

### Вступ

Протягом останніх двох десятиліть значно поліпшилося клінічне ведення пацієнтів із хронічним гепатитом С (ХГС), проте багато аспектів лікування коморбідної патології печінки ще не повністю вирішені. На сьогодні немає чітких рекомендацій з корекції інсулінорезистентності та стеатозу печінки в осіб, інфікованих HCV, хоча для лікування стеатогепатиту невірусної етіології запропоновано препарати із групи бігуанідів та глітазонів [1], однак вони можуть мати певну гепатотоксичну дію.

Незважаючи на існування стандартів лікування ХГС, результативність противірусної терапії (ПВТ) далека від бажаної. Використання пегільованих інтерферонів і рибавіріну дає змогу досягти успіху в 70–80% випадків при генотипі 2 і 3 та в 40–50% осіб із генотипом 1. Введення до схеми лікування інгібітору протеаз – теллапревіру, боцепревіру, поряд з інтерфероном і рибавірином, підвищує ефективність ПВТ на 20%, однак таке вирішення проблеми підвищує вартість лікування і кількість побічних реакцій.

Відомо, що предикторами невдач при проведенні ПВТ у хворих на ХГС є інсулінорезистентність і цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Так, дослідження, проведені Andriulli A. та співавт. і Fellay J. і співавт., свідчать про високу ймовірність невдач (у 3,8 разу вище) при проведенні ПВТ у хворих на ХГС із метаболічним синдромом,

ніж без нього [7, 9]. Останнім часом особлива увага приділяється HCV-індукованому порушенню метилювання регуляторів транскрипції ІФН- $\alpha$ -стимулюючих генів як фактору, що визначає низьку ефективність ПВТ. Основний шлях передачі сигналу від ІФН- $\alpha$ -рецепторів є активація сигнальних протеїнів – активаторів транскрипції (СПАТ), які, своєю чергою, активуються шляхом фосфорилування ІФН- $\alpha$ -рецептор-асоційованими фосфотирозинкіназами [6].

У дослідженнях *in vitro* встановлено, що експресія білків HCV призводить до зменшення метилювання СПАТ [4, 5, 6]. У подальших дослідженнях показано, що фармакологічна підтримка процесів метилювання може підвищувати кількість метилюваних СПАТ і відновлювати транскрипцію ІФН-стимулюючих генів і, як наслідок, підвищувати ефективність ПВТ [4]. Ініціатором двох важливих метаболічних процесів – транссульфування та трансметилювання є адеметіонін. Адеметіонін бере участь у реакціях метилювання мембранних білків. Ці реакції відіграють ключову роль у підтриманні гомеостазу гепатоцитів, їх порушення призводять до дезорганізації всіх наступних процесів [2, 3, 8]. У складі гептралу адеметіонін знаходиться у вигляді 1, 4-бутандісульфонату як більш стабільної сполуки.

**Мета роботи** – оцінити ефективність застосування адеметіоніну в комплексній терапії хворих на ХГС із ЦД 2-го типу та можливість його використання в сучасних схемах ПВТ.

## Матеріали та методи

У роботі наведено результати обстеження та лікування 45 хворих на ХГС, поєднаний із ЦД 2-го типу. В досліджувану групу ввійшли 25 пацієнтів, які отримували адеметіонін (Гептрал®) на тлі ПВТ. Контрольну групу склали 20 пацієнтів, що не

одержували адеметіонін. Обидві групи були рівні за статтю, віком, генотипом. Пацієнти, що отримували адеметіонін, переважно мали більш високий індекс гістологічної активності та вищі стадії фіброзу порівняно з контрольною групою, однак статистично значущих відмінностей не виявлено (табл. 1).

Таблиця 1

### Загальна характеристика досліджуваних хворих

Характеристика	Досліджувана група (n=25)		Контрольна група (n=20)
Чоловіки/жінки	14/11		12/8
Вік	32,7±6,7		0,1±11,3
Генотип 1 / генотип «не 1»	18 / 7		13 / 7
Гістологічна активність (за METAVIR)	A1	6	6
	A2	12	12
	A3	7	2
Ступінь фіброзу (за METAVIR)	F1	7	7
	F2	11	11
	F3	5	2
	F4	2	-

Своєю чергою, за деякими біохімічними показниками між групами спостерігалися достовірні відмінності. Так, у досліджуваній групі був вірогідно вищим рівень білірубину, лужної фосфатази (ЛФ) та гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП). Слід зазначити, що в контрольній групі перераховані показники також були вищими за норму (табл. 2).

Таблиця 2

### Біохімічні показники хворих до лікування

Показник	Досліджувана група (n=25)	Контрольна група (n=20)
Білірубін, ммоль/л	33,3±2,3	25,2±3,9*
АЛТ, МО/л	151,8±61,7	155,5±58,7
АСТ, МО/л	85,5±8,8	88,2±10,1
ЛФ, МО/л	142,2±24,7	91,2±15,3**
ГГТП, МО/л	85,8±16,1	54,1±12,0*

Примітка: \* p<0,05; \*\* p<0,01.

Перед початком курсу лікування пацієнти проходили обстеження, що включало клінічний огляд, визначення росту й маси тіла, біохімічний аналіз крові – рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), ЛФ, лактатдегідрогенази, ГГТП, білірубину, загального білка, альбуміну, тригліцеридів, холестерину, сироваткового заліза, креатиніну, сечовини, тиреоїдних гормонів. Проводилася також оцінка

специфічних маркерів вірусних гепатитів, визначення генотипу вірусу, рівня реплікативної активності та неінвазивний метод визначення ступеня фіброзу та стеатозу печінки – Фібромакс. Астеноневротичний і депресивний синдроми оцінювався за шкалою депресивних станів Бека та тесту Спілбергера–Ханіна.

Умови включення пацієнтів у дослідження: вік від 18 років, наявність antiHCV у сироватці крові та РНК HCV у кількості >1000 МО/мл, підвищений рівень активності трансаминаз та добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

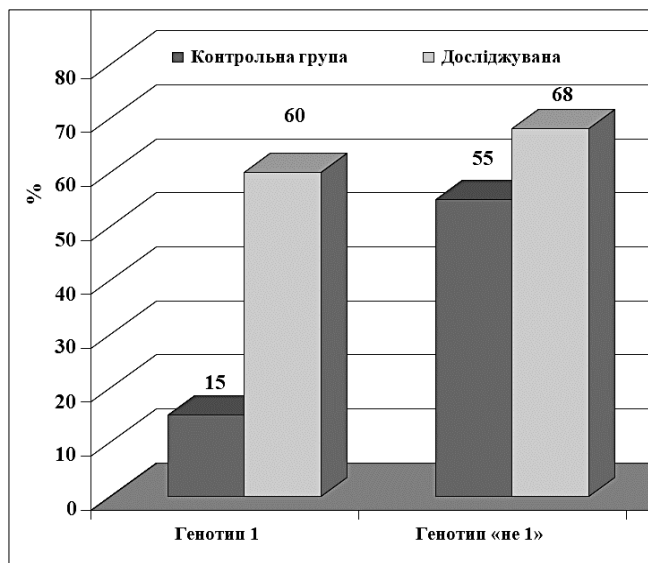
Усі пацієнти одержували ПВТ, яка проводилася відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) 2011 р., що включало Пег-ІФН  $\alpha$ -2 $\beta$  – 1,5 мг/кг підшкірно 1 раз на тиждень та рибавірин. Доза рибавірину призначалася індивідуально залежно від генотипу та маси тіла хворих: при 1-му генотипі HCV – 1000 мг/добу при масі до 80 кг і 1200 мг/добу при масі понад 80 кг; при генотипі «не 1» – 800 мг/добу. Тривалість лікування також визначалася залежно від генотипу та становила 48 тижнів при генотипі 1 і 24 тижні – при генотипі «не 1». Ефективність ПВТ оцінювалася за показником стійкої вірусологічної відповіді (СВВ): відсутність РНК HCV у сироватці протягом 24 тижнів після закінчення лікування.

Показаннями до призначення адеметіоніну, як правило, були виражений холестатичний, цитолітичний і астенодепресивний синдроми. Усі

пацієнти одержували препарат перорально по 400 мг 2 рази/добу натще протягом 12 тижнів.

### Результати дослідження та їх обговорення

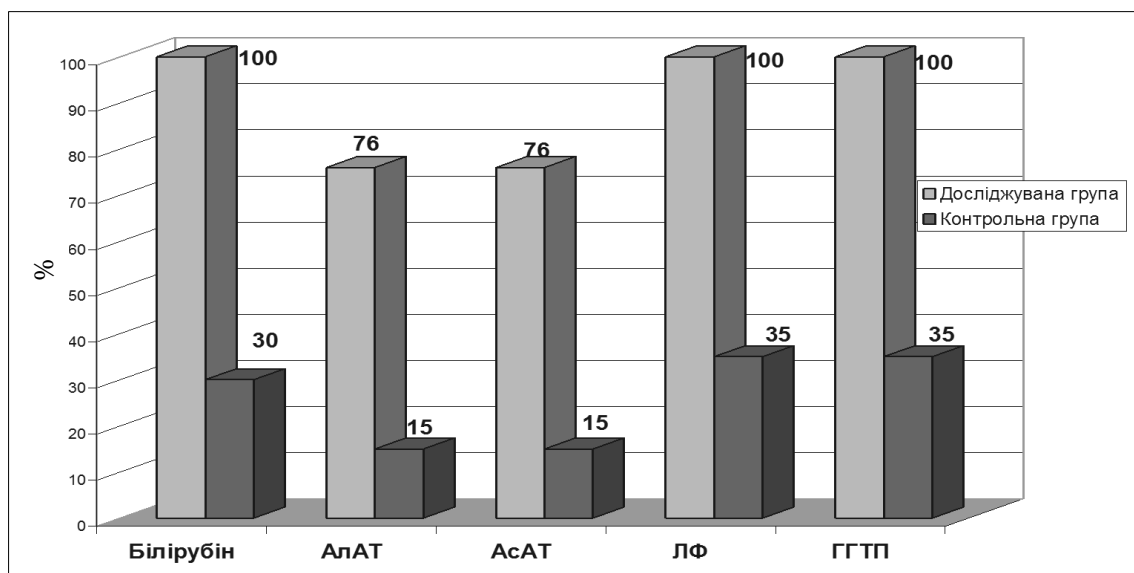
Проведений аналіз впливу адеметіоніну на ефективність ПВТ показав, що при генотипі 1 у досліджуваній групі спостерігалось достовірне підвищення частоти СВВ порівняно з контрольною групою. При генотипі «не 1» статистично значущої різниці не було (рис. 1).



**Рис. 1.** Частота стійкої вірусологічної відповіді у хворих з різними генотипами вірусу гепатиту С (%)

Низька ефективність терапії ІФН при генотипі 1 зумовлена надлишковою продукцією ПФ2Ак та деметилюванням регуляторних протеїнів, була успішно скорегована використанням донора метильних груп. З іншого боку, при генотипі 2 та 3, коли порушення процесів деметилювання в меншій мірі використання адеметіоніну не зумовило суттєвого клінічного ефекту. Таким чином, використання адеметіоніну є перспективним шляхом підвищення ефективності інтерферонотерапії за наявності предикторів несприятливої вірусологічної відповіді (1-й генотип).

Динаміка біохімічних показників на тлі використання адеметіоніну свідчила про його важливість як патогенетичного засобу в складі комплексної терапії ХГС. У групах хворих, в яких у результаті ПВТ була досягнута СВВ, біохімічні показники нормалізувалися в 100% незалежно від вихідних рівнів та отримання адеметіоніну. З іншого боку, у хворих, що не досягли СВВ, призначення адеметіоніну сприяло нормалізації рівня печінкових ферментів і білірубіну вірогідно частіше, ніж у контрольній групі (рис. 2, рис. 3).



**Рис. 2.** Частота нормалізації біохімічних показників у хворих з генотипом 1, що не досягли стійкої вірусологічної відповіді (%)

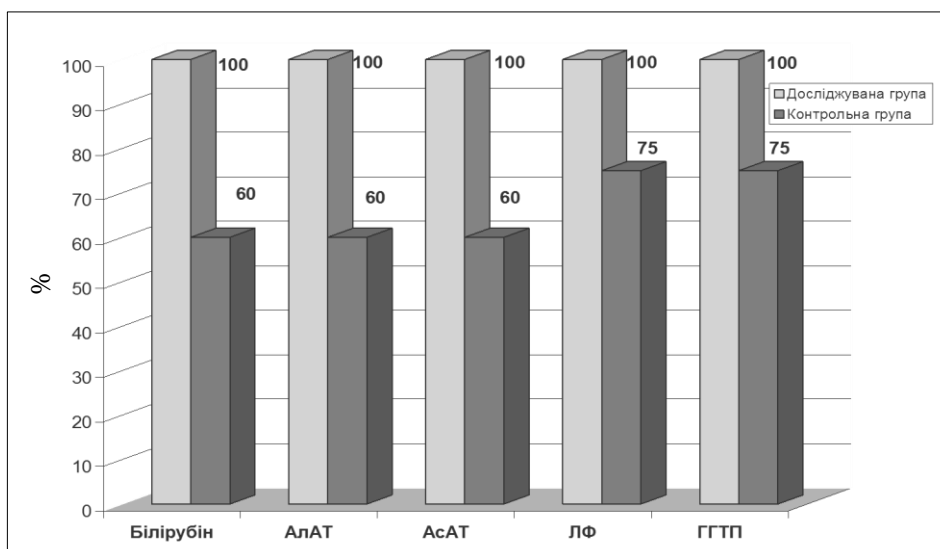


Рис. 3. Частота нормалізації біохімічних показників у хворих з генотипом «не 1» (%)

Отримані дані свідчать про позитивний вплив адеметіоніну на перебіг ХГС незалежно від досягнення вірусологічної ремісії. Його використання дає змогу значно знизити гіпербілірубінемію, прояви цитолізу та холестазу в переважній більшості хворих незалежно від генотипу вірусу.

Особливий інтерес представляють дані про вплив адеметіоніну на розвиток ускладнень і побічних ефектів ІФН- $\alpha$ -терапії. У більшості хворих, що не отримували адеметіонін у процесі ПВТ, спостерігався астеновегетативний синдром, який характеризувався підвищеною дратівливістю, плаксивістю, поганим настроєм, апатією, підвищеною втомлюваністю, порушенням сну. У хворих, що отримували

адеметіонін, прояви астеновегетативного синдрому зустрічалися у 2 рази рідше (рис. 4).

### Висновки

Використання адеметіоніну в лікуванні ХГС суттєво розширює терапевтичні можливості та сприятливо впливає на ефективність протівірусної терапії. Прийом адеметіоніну в стандартних дозах на тлі протівірусної терапії ІФН- $\alpha$  та рибавірином достовірно підвищує частоту СВВ при генотипі 1.

Адеметіонін підвищує частоту та стійкість біохімічної відповіді у вигляді регресії гіпербілірубінемії, цитолітичного та холестатичного синдрому незалежно від вірусологічної відповіді при будь-якому генотипі вірусу.

Адеметіонін суттєво знижує ризик розвитку побічних явищ протівірусної терапії, зокрема астеновегетативного синдрому.

### Перспективи подальших досліджень

Отримані результати є основою для подальших розробок і застосування адеметіоніну для лікування хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2-го типу.

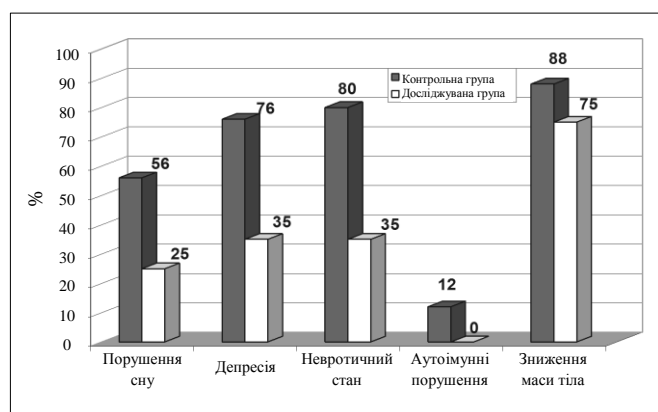


Рис. 4. Частота ускладнень протівірусної терапії

### Література

1. *Гепатиты*. Рациональная диагностика и терапия / под ред. М. Фукса ; пер. с нем. под ред. А.О. Буеверова. – Москва : Геотар- Медиа, 2010. – 240 с.
2. *Звягинцева Т. Д.* Роль адеметионина в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай, С. В. Глущенко // Український мед. часопис. – 2014. – 3 (101), V/VI. – С. 56–59.

3. Харченко Н. В. S-аденозилметионин при заболеваниях печени: механизмы действия и клиническая эффективность / Н. В. Харченко // Здоров'я України. – 2014. – № 1 (31). – С. 26–27.
4. Duong F. H. Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A / F. H. Duong, M. Filipowicz, M. Tripodi // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 263–277.
5. Expression of hepatitis C virus proteins inhibits interferon alpha signaling in the liver of transgenic mice / A. Blindenbacher, F.H. Duong, L. Hunziker [et al.] // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124. – P. 1465–1475.
6. Heim M. H. Expression of hepatitis C virus proteins inhibits signal transduction through the jak\_STAT pathway / M. H. Heim, D. Moradpour, H. E. Blum // J. Virol. – 1999. – Vol. 73. – P. 8469–8475.
7. Meta-analysis: the out come of antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 patients with chronic hepatitis / A. Andriulli, A. Mangia, A. Iacobellis [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 22. – P. 397–404.
8. S-adenosyl-methionine and betaine improve early virological response in chronic hepatitis C patients with previous nonresponse / M. Filipowicz, C. Bernsmeier, L. Terracciano [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5(11). – P. e15492.
9. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C / J. Fellay, A. J. Thompson, D. Ge [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 405–408.

Дата надходження рукопису до редакції: 23.03.2015 р.

### Адеметионин – новая составляющая этиопатогенетической терапии хронического гепатита С, сочетанного с сахарным диабетом

М.А. Дербак

ГВУЗ «Ужгородский национальный университет»,  
г. Ужгород, Украина

**Цель** – оценить эффективность применения адеметионина в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С, сочетанным с сахарным диабетом 2-го типа.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 45 больных хроническим гепатитом С, сочетанным с сахарным диабетом 2-го типа, которые получали адеметионин перорально в дозе 400 мг 2 раза на протяжении 12 недель на фоне противовирусной терапии, и 20 пациентов, которые получали только противовирусную терапию.

**Результаты.** В исследуемой группе больных наблюдалось достоверное повышение частоты стойкого вирусологического ответа до 60% и нормализация биохимических показателей в 100%. Среди лиц, у которых не достигнут стойкий вирусологический ответ, адеметионин способствовал нормализации уровня биохимических показателей достоверно чаще, чем в контрольной группе. В группе больных, получавших адеметионин, проявления астеновегетативного синдрома встречались в 2 раза реже.

**Выводы.** Применение адеметионина повышает частоту стойкого вирусологического ответа и существенно снижает риск развития побочных явлений противовирусной терапии, в частности астеновегетативного синдрома.

**Ключевые слова:** адеметионин, хронический гепатит С, сахарный диабет, противовирусная терапия, вирусологический ответ.

### Ademetionin – new component of etiopathogenetic therapy of chronic hepatitis C combined with diabetes mellitus

М.А. Derbak

SHEI «Uzhgorod National University», Uzhgorod, Ukraine

**Purpose** – to evaluate the effectiveness of ademetionin in the complex treatment of patients with chronic hepatitis C combined with diabetes mellitus type 2.

**Materials and methods.** There were examined 25 patients with chronic hepatitis C combined with diabetes mellitus type 2 who received ademetionin per os at a dose of 400 mg 2 times a day during 12 weeks with antiviral therapy and 20 patients who received only antiviral therapy.

**Results.** In the examined group there was observed a significant increase of the frequency of sustained virological response to 60%, and normalization of biochemical parameters to 100%. Among persons who have not attained sustained virological response, the appointment of ademetionin led to the normalization of the level of biochemical parameters significantly more often than in a control group. The patients receiving ademetionin had 2 times less astenovegetative syndrome manifestations.

**Conclusions.** The use of ademetionin increases the frequency of sustained virological response and reduces significantly the risk of side effects of antiviral therapy, including astenovegetative syndrome.

**Key words:** ademetionin, chronic hepatitis C, diabetes mellitus, antiviral therapy, virological response.

### Відомості про автора

Дербак Марія Антонівна – к.мед.н., доц. кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, медичний факультет ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.