

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА АДЕМЕТІОНІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет

імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (м. Тернопіль)

Дана робота є фрагментом НДР «Епідеміологічна та клінічна характеристика вірусних гепатитів С і В у співробітників і студентів Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського та працівників Тернопільської університетської лікарні», № державної реєстрації 0111U009045.

Вступ. Проблема позапечінкових проявів хронічного вірусного гепатиту з кожним роком стає все актуальнішою, не тільки для практичної охорони здоров'я, але й для суспільства та економіки. Тому що, це не тільки статистичні показники поширення захворювання, але і люди працездатного віку котрі потребують госпіталізації та вартісного лікування, не тільки з приводу ураження печінки, але і поза печінкових проявів основного захворювання.

Особлива увага сьогодні приділяється гепатиту С через дуже високий відсоток ускладнень і несприятливих наслідків. У порівнянні з HB – вірусною інфекцією, при ньому спостерігається не тільки значно більший відсоток формування цирозу і раку печінки, але й відчутно вищий ризик розвитку позапечінкових проявів.

За оцінками експертів ВООЗ, вірусом гепатиту С у світі інфіковано близько 300 млн. людей, спостерігається постійне зростання захворюваності на вірусний гепатит С. Україна, за даними МОЗУ, належить до країн з середнім ступенем розповсюдження гепатиту С – орієнтовно інфіковано близько 3% громадян, що складає ~ 1 170 000 осіб.

На даний час існує багато статей щодо лікування гепатиту С, а от як правильно боротися із наслідками ураження печінки та з позапечінковими проявами значно менше.

Сучасне лікування хронічного вірусного гепатиту С основане на застосуванні пегільованого інтерферону у вигляді монотерапії або в комбінації з іншими противірусними засобами, такими як рибавірин або інгібітори протеаз. Проте було доказано, що подібне лікування є недостатньо ефективним у всіх пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С, а також у всіх пацієнтів з цирозом печінки [2, 3].

Урсодезоксихолева кислота в деякій кількості присутня в жовчі людини, однак при деяких порушеннях функції печінки синтез урсодезоксихолевої

кислоти і відповідно його вміст у жовчі знижується. Механізми дії і фармакологічні ефекти урсодезоксихолевої кислоти різноманітні, зокрема можна виділити такі основні ефекти: холеретична дія полягає в зменшенні кількості гідрофобних жовчних кислот в жовчі і збільшенні їх екскреції в просвіт кишечника, крім того, препарат завдяки зв'язку з рецепторами, які знаходяться в клубовій кишці, знижує абсорбцію токсичних гідрофобних жовчних кислот [4, 5].

Адеметіонін речовина, яка зустрічається практично у всіх тканинах і фізіологічних рідинах організму. Завдяки своїй хімічній будові препарат являється донором метильної групи в реакціях трансметилування. Він є основою для багатьох біохімічних тіолових сполук (цистеїну, таурину, коензиму А та ін) в процесі транссульфурування, попередником поліамінів (путресцина, спермідина, сперміну, що входять в структуру рибосом), стимулює регенерацію клітин [1].

Метою дослідження було вивчити питання впливу амінокислотних препаратів урсодезоксихолевої кислоти та адеметіоніну, як на ураження гепатитом С печінки, так і його позапечінкові прояви.

Об'єкт і методи дослідження. Були застосовані наступні гепатопротектори:

1. Урсодезоксихолева кислоту (урсофальк) у дозі 10мг/кг середня доза в групі 750 мг/день у вигляді 3 капсул на день,

2. Гептрал (адеметіонін) по схемі – 10 мл (0,8гр) внутрішньовенно повільно 1 раз на добу на протязі 10 днів, потім по 5мл (0,4гр) внутрішньом'язево 2 рази на добу на протязі 10 днів.

Було проліковано 144 пацієнтів з гепатитом С без ознак цирозу та супутньої патології печінки та жовчовивідних шляхів. Пацієнти були розділені на три групи. Окрім стандартної противірусної терапії до лікування було додано гепаторотектори. Перша група з 42 чоловік приймала лише стандартну противірусну терапію (контроль), друга 46 чоловік – урсодезоксихолева кислоту, третя 56 чоловік – адеметіонін. Курс лікування гепатопротекторами становив 30 днів.

Динаміка симптомів астеничного синдрому протягом лікування

Групи	Хронічна втома %		Швидка втомлюваність %		Міалгії %	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1-а, n=42	68,4	56,3	73,3	51,6	31,6	15,8
2-а, n=46	70,6	40,2	80,2	45,8	30,2	10,8
3-я, n=56	72,2	22,1	77,8	27,7	27,7	6,6

Таблиця 1

Вплив на біохімічні показники проявився в зниженні білірубину на тлі лікування на 21% та активності лужної фосфатази – 18%, також достовірно лише у 3-тій групі, і гамма-глутаміл-транспептидази (гамма-ГТП) – на 7% у 1-й групі, на 19% у 2-гій, та на 11% у 3-тій (табл. 2). Також відмічено значне зниження активності трансаміназ у всіх трьох групах. Так зниження активності АЛТ в 1 групі становило 22%, в 2 – 58%, в 3 – 41%; АСТ в 1 групі становило 20%, в 2 – 41%, в 3 – 53%. Також був відмічений вплив на показники рівня сечовини в 1 групі становило 22%, в 2 – 31%, в 3 – 35%.

Динаміка лабораторних показників функції печінки протягом лікування

Група	Білірубін		АлАТ		АсАТ	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1-а, n=42	25,3± 1,9	18,1± 1,1*	1,88± 0,07	1,09± 0,08	1,21± 0,09	0,72± 0,08
2-а, n=46	27,8± 1,7	20,3± 1,1*	1,91± 0,11	0,96± 0,05*	1,18± 0,10	0,54± 0,07*
3-я, n=56	23,2± 1,7	18,1± 0,9*	1,95± 0,06	1,26± 0,06	1,17± 0,07	0,64± 0,05*

Таблиця 2

У ході дослідження відзначено позитивний вплив адеметіоніну на рівень холестерину в крові у хворих, який знизився на 40% в порівнянні з вихідним.

При спостереженні за пацієнтами протягом 3 місяців після закінчення терапії відзначений позитивний віддалений результат: вираженість свербіжу, показники білірубину, гамма-ГТП, АлАТ АсАТ залишалися в тих же межах, що і до кінця курсу терапії, що дає підстави говорити про ефективність у поліпшенні параметрів якості життя у хворих з гепатитом С без ознак

Примітка: * – достовірність різниці з показником до лікування (P < 0,05).

Результати досліджень та їх обговорення.

В якості первинної кінцевої точки, що відображає функцію печінки, оцінювали плазмовий рівень АЛТ, як вторинних кінцевих точок – АСТ і ГГТП. Величину даних показників визначали за традиційними методами. Зразки крові забирали під час періоду спостереження і на 1, 4, 8 і 12- му тижні після початку терапії. У цих точках часу були виміряні плазмові рівні АЛТ, АСТ, ГГТП, альбуміну та загального білірубину, було підраховано кількість тромбоцитів. Комплаєнс до прийому УДХК та адеметіоніну, і розвиток ускладнень оцінювали шляхом опитування пацієнтів або на підставі даних з їх щоденників.

При аналізі результатів відзначений чіткий позитивний ефект від прийому усіх гепатопротекторів. Проте відмічена відмінність вираженості ефекту між групами. Так вираженість астеничного синдрому, який до кінця лікування повністю зник у 22% в 1 групі хворих і зменшився в інших, на 43% в 2, та на 59% в 3 (табл. 1). Шкірний свербіж повністю зник у 24% хворих, що мали його до початку терапії, і зменшився у 30% достовірно лише у 2 групі пацієнтів. Важливо підкреслити, що через 2-3 тижні після закінчення терапії відзначено зменшення свербіжу ще у 15% хворих. Жовтяниця повністю зникла у 18 пацієнтів, що мали її до початку лікування, зменшилася у 82% хворих також достовірно лише у 2 групі.

цирозу. Відзначено позитивний вплив препаратів, особливо адеметіоніну на астеничний синдром.

Відмічено добру переносимість препаратів у всіх пацієнтів, побічних ефектів нами не зафіксовано, що стало підставою для планування проведення повторних курсів.

Висновки.

1. Гепатопротектор на основі УДХ в цілому мав позитивний вплив на клінічний стан хворих і на біохімічні показники функції печінки. Проте показав більшу ефективність у зниженні рівня білірубину та холестерину у порівнянні із адеметіоніном

2. Гепатопротектор на основі адеметіоніну в цілому мав позитивний вплив на клінічний стан хворих і на біохімічні показники функції печінки. Проте показав більшу ефективність у зниженні рівня трансаміназ та усунення астеничного синдрому у порівнянні із УДХ.

3. Жодне із застосованих дозувань, рекомендованих виробником, не мали побічних реакцій та не зумовили медикаментозної алергії.

Перспективи подальших досліджень. Подальше всестороннє дослідження позапечінкових уражень у хворих на хронічний вірусний гепатит С дозволить покращити якість їх життя та суттєво вдосконалити діагностику, профілактику і корекцію патологічних змін.

Література

1. Юрьев К. Л. Адеметионин при болезнях печени / К. Л. Юрьев // Доказательное досье. – Київ : Укр. мед. часопис, 2011. – Т. 3(83). – С. 63–69.
2. Kieffer T. L. Telaprevir and pegylated interferon-alpha-2a inhibit wild-type and resistant genotype 1 hepatitis C virus replication in patients / T. L. Kieffer, C. Sarrazin, J. S. Miller [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 631-639.
3. Omata M. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C / M. Omata, H. Yoshida, J. Toyota [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 1747-1753.
4. Poupon R. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C / R. Poupon, L. Serfaty // Gut. – 2007. – Vol. 56. – P. 1652-1653.
5. Sarrazin C. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegylated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders / C. Sarrazin, R. Rouzier, F. Wagner // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 1270-1278.

УДК 616. 36-002. 14-036. 12-022. 7:578. 891]-085. 244

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА АДЕМЕТИОНІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Волинець К. В., Грушко В. В., Коноваленко С. О.

Резюме. Проведене вивчення клініко-біохімічних показників ефективності препаратів урсодезоксихолевої кислоти та адеметионіну у 144 хворих на хронічний гепатит С без ознак цирозу. Виявлена суттєва різниця впливу гепатопротекторів на основі урсодезоксихолевої кислоти та гепатопротекторів на основі адеметионіну на лікувальний ефект у пацієнтів.

Подальше всестороннє дослідження позапечінкових уражень у хворих на хронічний вірусний гепатит С дозволить покращити якість їх життя та суттєво вдосконалити діагностику, профілактику і корекцію патологічних змін.

Ключові слова: хронічний гепатит С, урсодезоксихолева кислота, адеметионін.

УДК 616. 36-002. 14-036. 12-022. 7:578. 891]-085. 244

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И АДЕМЕТИОНИНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Волинец К. В., Грушко В. В., Коноваленко С. А.

Резюме. Проведенное изучение клинико-биохимических показателей эффективности препаратов урсодезоксихолево́й кислоты и адеметионина у 144 больных хроническим гепатитом С без признаков цирроза. Обнаружена существенная разница влияния гепатопротекторов на основе урсодезоксихолево́й кислоты и гепатопротекторов на основе адеметионина на лечебный эффект у пациентов.

Дальнейшее всестороннее исследование внепеченочных поражений у больных хроническим вирусным гепатитом С позволит улучшить качество жизни пациентов и существенно усовершенствовать диагностику, профилактику и коррекцию патологических изменений.

Ключевые слова: хронический гепатит С, урсодезоксихолева́я кислота, адеметионин.

UDC 616. 36-002. 14-036. 12-022. 7:578. 891]-085. 244

Features Effects of Drugs Ursodeoxycholic Acid Ademetionine in Patients with Chronic Hepatitis C in Patients with Chronic Hepatitis C

Volynec K. V., Grushko V. V., Konovalenko S. A.

Abstract. The problem of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B yearly becomes more important, not only for practical public health but also for society and economy. Because this not just statistical rates of disease expansion, but also people of working age, who need hospitalization and expensive treatment, not only because of liver damage, but also because extrahepatic manifestations of the underlying disease.

Today, special attention is paid to hepatitis C because of the very high rate of complications and adverse effects. Compared to HB – viral infection, it produces not only much higher percentage of cirrhosis formation of and liver cancer, but significantly higher risk of extrahepatic manifestations.

According to WHO experts, about 300 million people all over the world are infected with hepatitis C virus; there is a constant increase in the incidence of viral hepatitis C. According to the data of Ministry of Public Health, Ukraine is one from the countries with a medium degree of hepatitis C spreading – approximately 3% of citizens are infected, which is ~ 1.17 million people.

Currently, there are many articles about the treatment of hepatitis C, but there are less amount of articles, which describes the right way to deal with the consequences of liver disease and extrahepatic manifestations.

This article will cover the impact of influence of amino acid preparations of ursodeoxycholic acid and ademetionin both to hepatitis C and its extrahepatic manifestations.

Modern treatment of chronic hepatitis C is based on the usage of pegylated interferon as monotherapy or in combination with the other antiviral agents such as ribavirin and protease inhibitors. However, it was shown that such treatment is not effective in all patients with chronic hepatitis C, as well as in all patients with liver cirrhosis.

As a primary endpoint reflecting liver function, it was evaluated plasma levels of ALT; as secondary endpoints – AST and GGT. The values of these indicators were determined by conventional methods. Blood samples were taken during the observation period and at 1, 4, 8 and 12 – week after the beginning of therapy. At these time points were measured plasma levels of ALT, AST, GGT, albumin and total bilirubin, was calculated platelet count. Compliance to receiving UDCA and ademetonin and the development of complications was assessed by asking patients or on the basis of data from their diaries.

During the analysis of the results it was observed a clear positive effect from all hepatoprotectors. However, it was showed the marked difference between the severity of effects between groups. So, the severity of asthenic syndrome, which completely disappeared in 22% of patients in group 1 and decreased in other groups till the end of treatment, by 43% in 2 and by 59% in 3. Itching disappeared completely in 24% of patients, who experienced it prior to the beginning of therapy and decreased significantly by 30% only in 2 treating group. It is important to emphasize that 2-3 weeks after therapy it was observed the decrease of itching in 15% of patients. Jaundice disappeared completely in 18 patients, who experienced it prior to the beginning of treatment, decreased in 82% of patients, which was also significantly only in 2 group.

The effects on biochemical parameters includes the reduction of bilirubin during the treatment by 21% and alkaline phosphatase activity – 18%, which were also significant only in 3 group, and gamma-glutamyl (gamma-GTP) – 7% in the first group, 19% in the 2 and 11% in 3group. Also it was observed a significant reduction in transaminase activity in all three groups. So, reducing the activity of ALT in 1 group was 22%, in 2 – 58%, in 3 – 41%; AST in 1 group was 20%, in 2 – 41% in 3 – 53%. It was found an impact on the urea level in group 1, which was 22%, in 2 – 31% and in 3 – 35%.

Further detailed study of extrahepatic lesions in patients with chronic hepatitis C will significantly improve the diagnosis, prevention and correction of them to improve the quality of life for patients.

Key words: chronic viral hepatitis C, ursodeoxycholic acid, ademetonin.

Рецензент – проф. Дубинська Г. М.

Стаття надійшла 6. 05. 2014 р.