

УДК: 159.9:61.616.3

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АДЕМЕТІОНІНУ
ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ВИНИКНЕННЯ ДЕПРЕСІЇ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С
ПІД ЧАС ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ HCV**

Т.А. Єгорова,¹ О.Б. Ворожбит²

¹ Інфекційне відділення для хворих на вірусні гепатити, що вживають наркотичні засоби Київської міської клінічної лікарні № 5, м. Київ, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

У статті наведені результати досліджень ролі адеметіоніну у попередженні виникнення депресії і підвищенні ефективності комбінованої противірусної терапії пегільованим інтерфероном альфа у хворих на ХГС з 2 і 3 генотипами, у порівнянні з даними, отриманими від хворих з 1b генотипом. Встановлено, що у хворих на ХГС з 2 і 3 генотипами ВГС додавання адеметіоніну в дозі 1200 мг на день до комплексної терапії ІФНа2b і рибавіріну зумовлює високий рівень досягнення швидкої і ранньої вірусологічної відповіді. Депресія на фоні застосування адеметіоніну у поєднанні з противірусними препаратами розвивалася рідше і протікала легше, у порівнянні з пацієнтами, які не отримували адеметіонін.

Ключові слова: депресія, хронічний гепатит С, інтерферонотерапія, генотипи ВГС, адеметіонін.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АДЕМЕТИОНИНА
ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДЕПРЕССИИ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
ПРИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА HCV**

Т.А. Егорова,¹ О.Б. Ворожбит²

¹Инфекционное отделение для больных вирусными гепатитами, употребляющих наркотические вещества, Киевской городской клинической больницы № 5, г. Киев, Украина

²Львовский Национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье рассматривается роль адеметионина в предупреждении возникновения депрессии и повышении эффективности комбинированной противовирусной терапии пегилированным интерфероном альфа у больных ХГС с 2 и 3 генотипами, в сравнении с данными, полученными у больных с 1в генотипом. Установлено, что у больных ХГС (2 и 3 генотип HCV) добавление адеметионина в дозе 1200 мг в день в комплексную терапию ИФНа2b и рибавирином обуславливает высокую частоту раннего и быстрого вирусологического ответа. Депрессия на фоне применения адеметионина (в сочетании с противовирусными препаратами) развивалась реже и протекала легче, по сравнению с пациентами, не получавшими адеметионин.

Ключевые слова: депрессия, хронический гепатит С, нтерферонотерапия, генотипы HCV, адеметионин.

**EFFICACY OF ADEMETIONIN FOR PREVENTION
OF THE OCCURRENCE OF DEPRESSION
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C
DURING IFN THERAPY DEPENDING ON GENOTYPE HCV.**

T.A.Yehorova,¹ O.B. Vorozhbyt²

¹Kyiv City Clinical Hospital №5, Infectious disease department for patients with viral hepatitis who use drugs, Kyiv, Ukraine

²Lviv National Medical University named by Danylo Galitsky, Lviv, Ukraine

Chronic hepatitis C remains one of the most important issues of modern medicine today. From 130 to 210 millions of people in the world are infected with HCV which is on average 3% of the world population. On the current stage combined therapy such as PegIFN-a2a + RBV or PegIFN-a2b + RBV is applied for HCV treatment, which is often accompanied by numerous side effects, among which especially dangerous effect is depression. Since 2012 introduced a triple therapy has been introduced. Medication Boceprevir is applied in combination with PegIFN-a2a + RBV + or PegIFN-a2b + RBV for treatment of chronic hepatitis C of genotype 1 HCV. Complications from the psychic side for this kind of medication are often anxiety, depression, insomnia, irritation, thus worsening of complications can be expected from the psychic side as a result of summary of negative side effects after mentioned medications. Thus one of the most reasonable approaches for solution of the current problem is investigation of all the possible predictors of depression development during anti-viral therapy and its probable complications especially prediction of its occurrence.

The goal of the paper was to estimate the role of ademetonin in prevention of depression occurrence and increase of efficacy of combined antiviral therapy pegilated with interferon alfa in patients with CHC with genotype 2,3 .

For achievement of the current goal the research included 97 patients with CHC (2 and 3 genotypes HCV), among them 49 males, 48 females aged 18 to 61, patients with CHC who received anti-viral therapy. The main group (50 patients) received pegylated IFN2b in proportion 1,5 mmcd per kg of the body weight once a week, ribavirin – 800–1200 mmcd per day and ademetonin – 1 tablet (400 mmcd) 3 times a day. Control group (47 people) received the same antiviral therapy without ademetonin. Patients received treatment for 48 weeks. Observation period of all patients after completion of treatment was 24 weeks. Additionally testing according to Zung scale (Z-SDS Zung Self-Rating Depression Scale) was carried out. Diagnosis of CHC was confirmed according to the accepted criteria. The research did not include patients who had accompanying complicated somatic pathology as well as patients with organic brain lesions and psychiatric pathology. All of the patients were examined for psychopathological pathology and consulted by psychiatrist.

Rapid viral reply (RVR) was received in 76% of patients after 4 weeks of treatment in the main group, and 67% in the control group. Early viral reply (EVR) was stated after 12 weeks in 88% and 79% in patients of these groups correspondingly. Nozogenic reaction that was formed in response to confirmation of CHC diagnosis (as psychotraumatic event), and was revealed in 89% of the main group. Only in 49% of the patients on the 12th week of the treatment depression appeared, while in the control group depression was present only in 59 % of patients. Besides clinically significant depression appeared only in 3% before 12th week, while in the control group frequency of its development was 63% ($p < 0.05$). Therefore, prescription of ademetonin plays a significant part in the prevention of depression and increase of antiviral therapy efficacy with pegylated interferon alfa in patients with CH. It was determined that in patients with CHC with 2 and 3 genotypes addition of ademetonin in the dose 1200 mmcd per day ribavirin to a complex therapy IFN α 2b causes a high frequency of reaching RVR and EVR. Depression due to application of ademetonin combined with antiviral medications developed reliably more seldom and ran easier comparing with patients who did not receive ademetonin. Ademetonin is advisable for application to prevent occurrence of depression in patients with CHC with genotypes 2 and 3 while conducting antiviral therapy.

Key words: depression, chronic hepatitis C, interferon therapy, HCV genotypes ademetonin.

Актуальність. Дана робота є продовженням дослідження, яке проводилося серед хворих на хронічний гепатит С (ХГС) з 1b генотипом HCV, і представляє результати вивчення ефективності адеметоніну у попередженні ви-

никнення депресії та підвищенні ефективності комбінованої противірусної терапії у хворих на ХГС з 2 та 3 генотипами вірусу гепатиту С та порівняння з результатами отриманими при дослідженні хворих на 1 генотип HCV.

Актуальність проблеми зумовлена як надзвичайно широкою поширеністю гепатиту С – в середньому 3% світового населення інфіковано HCV, так і його хроніогенністю: приблизно 80% випадків гострого гепатиту С переходять в хронічну форму; HCV-інфекція становить 76% серед усіх випадків хронічних захворювань печінки, у 65% є причиною трансплантації печінки (у розвинених країнах світу), і за умови наявності супутніх чинників у 10% – 40% пацієнтів розвивається цироз печінки та/або гепатоцелюлярна карцинома.

На сучасному етапі стандартом лікування ХГС залишається комбінована терапія PegIFN- α в комбінації з рибавірином (ПВТ) яка, на жаль, часто супроводжується численними побічними проявами, що ускладнюють та обмежують терапевтичні можливості. Особливо небезпечним побічним ефектом ІФН-терапії є депресія, яка не тільки впливає на схильність хворих до лікування, його повноцінність та завершеність, але часто взагалі унеможливає його проведення. Саме тому надзвичайно важливим моментом під час підготовки пацієнта до противірусної терапії є дослідження ефективних та безпечних способів запобігання виникненню депресії під час ПВТ [1-7].

Мета. Оцінити роль адеметіоніну в попередженні виникнення депресії та підвищенні ефективності комбінованої противірусної терапії пегільованим інтерфероном альфа та рибавірином у хворих на ХГС з 2 та 3 генотипом ВГС та порівняти з результатами, отриманими при дослідженні хворих на ХГС з 1 генотипом.

Матеріали та методи. Для досягнення даної мети у дослідження було включено 97 хворих на ХГС (2 та 3 генотипи HCV), серед них 49 чол. та 48 жінок. віком від 18 до 61 рр., які отримували ПВТ. Основна група (50 осіб) отримувала пегільований ІФН α 2b по 1,5 мкг на кг маси тіла один раз на тиждень, рибавірин – по 800-1200 мг на добу і адеметіонін – по 1 таблетці (400 мг) 3 рази на добу. Хворі групи порівняння (47 осіб) отримували аналогічну противірусну терапію без адеметіоніну. Пацієнти отримували лікування протягом 24 тижнів. Період спостереження за всіма хворими після закінчення лікування склав 24 тижні.

Додатково виконувалося тестування за шкалою Цунга (Z-SDS Zung Self-Rating Depression Scale). Діагноз ХГС був підтверджений згідно прийнятих критеріїв. В дослідження не включалися пацієнти, які мали супутню важку соматичну патологію, а також пацієнти із органічним ураженням головного мозку і психіатричною патологією. Всі хворі обстежені психопатологічно, та за їхньою згодою проконсультовані психіатром.

Отримані результати та їх обговорення. Швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) отримана у 76% пацієнтів основної групи і в 67% хворих групи порівняння. Рання вірусологічна відповідь (РВВ) через 12 тижнів констатована у 88% і 79% пацієнтів цих груп відповідно. У групі хворих з 1 генотипом ВГС ШВВ отримали 51% пацієнтів з основної групи і 47% з групи порівняння. РВВ виявлено відповідно у 89 і 78% пацієнтів (рис. 1).

Група пацієнтів, які отримували адеметіонін, характеризувалася цілою низкою чинників, що ускладнюють противірусну терапію, зокрема нозогенною реакцією, що сформувалася у відповідь на підтвердження діагнозу ХГС (як психотравмуючу подію), і була виявлена у 89% основної групи. У 71% пацієнтів нозогенні прояви тривали більше двох тижнів і значно погіршували психоемоційний та фізичний стан пацієнтів. За даними досліджень нозогенна реакція вважається одним із предикторів розвитку депресії під час проведення інтерферонотерапії у хворих на ХГС і прогнозування її тяжкості, закономірним є виявлення високого відсотка депресії серед пацієнтів цієї групи – у 49% пацієнтів основної групи до 12-го тижня лікування виникла депресія, у групі порівняння вона була наявна у 63 %. У пацієнтів з 1 генотипом ВГС ці показники становили відповідно 26% у пацієнтів основної групи та 59 % у групі порівняння.

Вищий відсоток виявлення депресії серед пацієнтів з 2-м та 3-м генотипом ВГС можна пояснити негативним прогностичним значенням 2-го та 3-го генотипу ВГС для виникнення депресії під час ПВТ (рис. 2).

Клінічно значима депресія до 12-го тижня виявлялася тільки у 19 % пацієнтів основної групи, у той час як у групі порівняння частота її розвитку склала 47% ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать, що застосування адеметіоніну не тільки зменшує частоту виникнення депресії під час ПВТ але й зменшує відсоток клінічно значимої депресії, зокрема у пацієнтів з 2-м та 3-м генотипами

ВГС. Для порівняння у пацієнтів з 1-м генотипом клінічно значима депресія до 12-го тижня виявлялася тільки у 3% пацієнтів основної групи (рис. 3), у той час як у групі порівняння частота її розвитку склала 24% ($p < 0,05$).

Отже, призначення адеметіоніну по 1 таблетці (400 мг) 3 рази на добу відіграє суттєву роль у попередженні виникнення депресії та підвищенні ефективності комбінованої противірусної терапії пегільованим інтерфероном альфа у хворих на ХГС. Результати, які ми отримали, можна пояснити тим, що сучасні фармакологічні підходи до лікування депресії ґрунтуються на гіпотезі про те, що розлади настрою пов'язані з гетерогенними порушеннями регуляції системи біогенних амінів. Норадреналін і серотонін (5-гідрокси) – два нейромедіатори, які найбільше зумовлюють патофізіологічні прояви розладів настрою. Адеметіонін є основним джерелом метильних груп у головному мозку. Опоередковане адеметіоніном трансметильювання відіграє ключову роль у синтезі/інактивації в центральній нервовій системі (ЦНС) нейротрансмітерів (нейромедіаторів) – норадреналіну, адреналіну, допаміну, серотоніну, гістаміну. Акцепторами метильної групи адеметіоніну в ЦНС є також жирні кислоти, фосфоліпіди і багато інших з'єднань. В даний час вважають, що антидепресивний ефект адеметіоніну зумовлений його впливом на метаболізм нейротрансмітерів, плинність мембран нервових клітин і активність рецепторів [15-22]. Отже, враховуючи механізм розвитку депре-

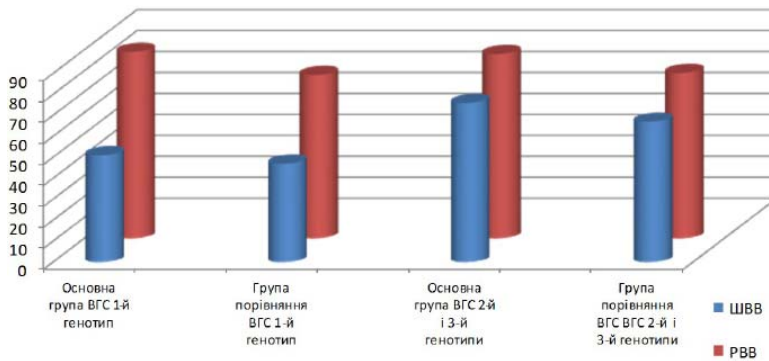


Рисунок 1. Частота досягнення ШВВ та РВВ у хворих основної групи та групи порівняння у хворих з 1-м генотипами ВГС та 2-3 генотипом ВГС.

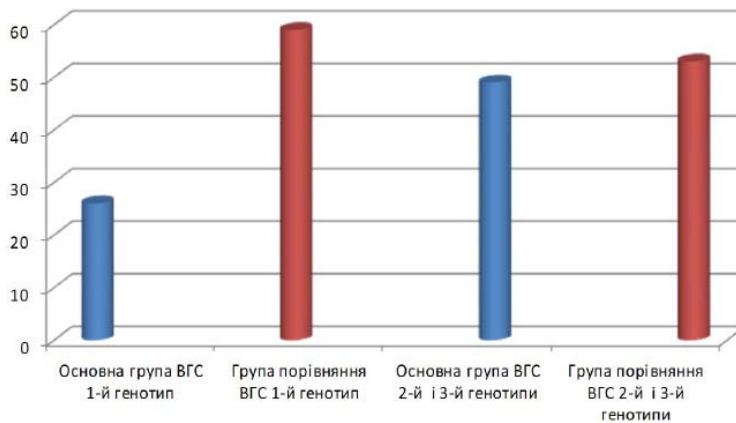


Рисунок 2. Частота виникнення депресії у хворих з 1-м генотипом та у хворих з 2-м та 3-м генотипами ВГС.

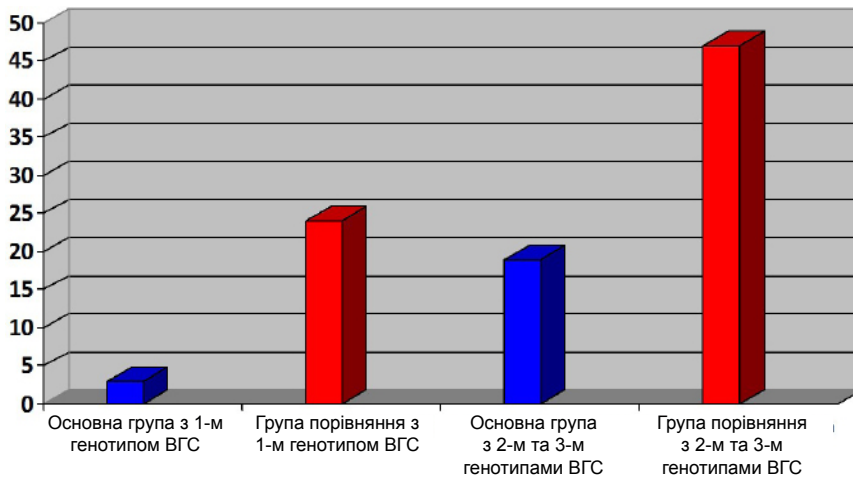


Рисунок 3. Частота виявлення значимої депресії.

сії та здатність адеметіоніну впливати на основні ланки його виникнення, доцільно рекомендувати використання адеметіоніну з ціллю попередження виникнення депресії у хворих на ХГС з 1, 2 та 3 генотипами ВГС під час протівірусної терапії.

Висновки.

1. Адеметіонін у дозі 1 таблетка (400 мг) х 3 рази на добу доцільно використовувати з метою попередження виникнення депресії у хворих на ХГС з 1 генотипом, зокрема, 2 та 3 генотипами під час проведення протівірусної терапії.
2. Депресія на фоні застосування адеметіоніну у поєднанні із протівірусними препаратами розвивалася достовірно рідше і протікала легше, зокрема у пацієнтів з 2-м та 3-м генотипами, у порівнянні з пацієнтами, які не отримували адеметіонін.
3. У хворих на ХГС з 1, 2 та 3 генотипами ВГС додавання адеметіоніну в дозі 1200 мг на день до комплексної терапії ІФНа2b і рибавірином зумовлює вищу частоту досягнення ШВВ і РВВ.

Література

1. Ворожбит О.Б. Застосування адеметіоніну для уникнення появи депресії у хворих на хронічний гепатит С // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – № 3 (63). – С. 84–89.
2. Janssen H.L., Brouwer J.T., Vander Mast R.C., Schalm S.W. Suicide associated with alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis // J. Hepatol. – 1994. – 21(2). – P. 241 – 243.
3. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В. Интерферон-индуцированная депрессия // Гепатологический форум. – 2006. – № 29. – С. 26–32.
4. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Фильц А.О., Морковкина И.В. К построению модели соматоформных расстройств // Журн. невропатологии и психиатрии, им. С.С.Корсакова. – 1991. – № 12. – С. 100-103.
5. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Фильц А.О., Морковкина И.В. Соматоформные расстройства (современные методологические подходы к построению модели / В кн.: Ипохондрия и соматоформные расстройства (под ред. А-Б. Смулевича). М., – 1992. – С. 8-17.
6. Gleason O.C., Yates W.R., Philipsen M.A. Major depressive disorder in hepatitis C: an open-label trial of escitalopram. Prim. Care Companion // J.Clin.Psychiatry. – 2005. – 7(5). – P. 225-230.
7. Hauser P., Khosla J., Aurora H. et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. // Mol. Psychiatry. – 2002. – № 7. – P. 942-947.
8. Бабкин Д.И. Психические нарушения у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
9. Канищев А.В. Непсихотические расстройства психической сферы у больных вирусными гепатитами (клиника, диагностика, принципы психотерапии). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 2004.
10. Жданов К.В., Гусев Д.А., Рязанов А.Н. Адеметионин в терапии хронического вирусного гепатита С. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009, – № 2 – С. 24-29.
11. Crone C, Gabriel MG. Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risk, screening, diagnosis, treatment and interferon-based therapy complications. J Psych Pract 2003; 9: 93–110.

12. Czarnecki M, Inglot M, Malyszczak K et al. Neuropsychiatric disorders in persons HCV infected – own observations. *Epidemiol* 2005; 59 (2): 431–8. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferonalpha-2a Plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – 347(13). – P. 975-982.
13. Raison C.L., Demetrasvili M., Capuron L., Miller A.H. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management // *CNS Drugs.* – 2005. –19 (2). – P. 105-123.
14. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках / Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, О.Б. Герасун та ін. – Львов: Кварт, 2012. – 122 с.
15. Castellvi P, Diez-Quevedo C., Miquel M. Net al. Incidence and predictive factors of psychiatric disorders before and during treatment of Chronic hepatitis C with pegylated IFN-2a and ribavirin: prospective study // *J. Hepatol.* – 2006. – 44 (2). Suppl. 1, A. 569.
16. Barbaro G., Grisorio B., Fruttaldo L. et al. Good safety profile and efficacy of leucocyte interferon-alpha in combination with oral ribavirin treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a multicentre, randomised, controlled study. *Bio Drugs*, 2003, 17(6), 433-439.
17. Scotto G. et al. Interferon-alpha (IFN alpha) daily dose versus IFN alpha plus ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C patients Infected by genotype 1b // *Bio Drugs.* – 2003. – 17. – P. 281-286.
18. Aspinall R., Pockros P. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment// Pharmacol. Ther.* – 2004. 20(9). – P. 917-929.
19. Almasio P.L. Efficacy of Peg-IFN alfa-2b versus Peg-IFN alfa-2a+ribavirin regimens in treatment-naive chronic HCV patients: a cumulative meta-analysis of retrospective data from 6 clinic sites // *Hepatology.* – 2005. – 42 (4), Suppl. 1, 671 A.
20. Vignau J., Karila L., Costisella O., Canva V. Hepatite C, Interferon et depression: principales hypotheses physiopathologiques // *Encephale.* – 2005. – 31 (3). – P. 349-357.
21. Silva M. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic study To evaluate PegIntrons. PEG-IFN alfa-2a // *Hepatology.* – P. 2004.–2041, Suppl. 1., A. 68.
22. Grace M., Lee S., Bradshaw S. et al. Site of pegylation and polyethyleneglycol molecule size attenuate interferon-alpha antiviral and Antiproliferative activities through the JAK/STAT signaling pathway // *J. Biol. Chem.* – 2005. – 280 (8). – P. 6327-6336.