

УДК 616.36-002-022.6-036.12+615.281  
DOI 10.11603/1681-276X.2015.3.5182

©В. Т. Кірієнко, В. В. Потій

Донецький національний медичний університет імені М. Горького

## ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТРАЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

**ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТРАЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С** – У статті проведено оцінку гепатопротекторної дії препарату “Антраль” у хворих на хронічний гепатит С, вивчено безпеку його застосування та суб’єктивне задоволення пацієнта та лікаря результатами лікування. Отримані результати показали, що антраль володіє доведеним гепатопротекторним ефектом, достовірно знижуючи рівень сироваткових трансаминаз у 76,5 % пацієнтів, у тому числі в 61,8 % у вигляді нормалізації АЛТ або зниження його рівня нижче двох верхніх меж показника в нормі після одного місяця лікування. Найважливішим показником, що впливає на ефективність лікування антралем, було вираження фіброзу: у хворих із відсутністю тяжкого фіброзу/цирозу (за результатами фібротесту) результати лікування в цілому були кращі. Застосування антраля не супроводжувалося розвитком яких-небудь побічних явищ. Прийом препарату сприятливо позначається на самопочутті хворих, достовірно покращуючи його до “доброго” (за 5-бальною шкалою). Прийнятна ефективність, здатність впливати на самопочуття хворих, відсутність побічних ефектів були головними чинниками позитивної оцінки суб’єктивного задоволення лікарів результатами лікування препаратом “Антраль”.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТРАЛЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С** – В статье проведена оценка гепатопротекторного действия препарата “Антраль” у больных хроническим гепатитом С, изучено безопасность его применения и субъективную удовлетворенность пациента и врача результатами лечения. Полученные результаты показали, что антраль обладает доказанным гепатопротекторным эффектом, достоверно снижая уровень сывороточных трансаминаз в 76,5 % пациентов, в том числе в 61,8 % в виде нормализации АЛТ или снижения его уровня ниже двух верхних границ показателя в норме после одного месяца лечения. Важнейшим показателем, влияющим на эффективность лечения, была выраженность фиброза у больных с отсутствием тяжелого фиброза/цирроза (по результатам фибротеста) результаты лечения в целом были лучше. Применение антраля не сопровождалось развитием каких-либо побочных явлений. Прием препарата благотворно сказывается на самочувствии больных, достоверно улучшая его до “хорошего” (по 5-балльной шкале). Приемлемая эффективность, способность влиять на самочувствие больных, отсутствие побочных эффектов были главными факторами положительной оценки субъективной удовлетворенности врачами результатами лечения препаратом “Антраль”.

**EFFICIENCY OF ANTRAL IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C** – The article showed that Antral had proven hepatoprotective effect, reliably reducing the level of serum transaminases in 76.5 % of patients, including 61.8 % as normalization of ALT or reduce it below the 2 upper limits of normal rate after one month of treatment. The most important factor that affect the efficiency of the treatment was severity of fibrosis, in patients with absence of severe fibrosis/cirrhosis (based FibroTest) results of treatment in general were better. Application the Antral was not accompanied by the development of any side effects. Its reception has a beneficial effect on the general state of patients, significantly improving it to “good” (on a 5-point scale). Acceptable efficiency, ability to influence on the general state of patients, absence side effects were the main factors of a positive assessment of subjective satisfaction of doctors on the results of drug Antral.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, гепатопротектор, аланінамінотрансфераза.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, гепатопротектор, аланинаминотрансфераза.

**Key words:** chronic hepatitis C, hepatoprotector, alaninaminotransferase.

**ВСТУП** Вірусний гепатит С (ВГС) залишається однією із важливих проблем сучасної медицини та практичної охорони здоров'я [1]. У світі вірусним гепатитом С щорічно інфікуються 3–4 млн осіб, 200 млн страждають від хронічної форми цього захворювання, а 350 тис. щороку помирають внаслідок ураження печінки вірусом гепатиту С [2]. Приблизно у 70–80 % хворих гострий гепатит трансформується у хронічний, а у 35–40 % пацієнтів розвивається цироз печінки і гепатоцелюлярна карцинома [3]. За оцінками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я в Україні ВГС інфіковано близько 1,2 млн осіб, що становить приблизно 3 % від загальної кількості населення [4–6].

Єдиним фактором, що призупиняє прогресію захворювання, є специфічна терапія, призначення якої не завжди можливе. Це пов'язано з її високою вартістю, наявністю протипоказань до лікування. У частини пацієнтів протівірусна терапія не ефективна. Ці хворі потребують патогенетичної терапії, спрямованої насамперед на зниження активності гепатиту та профілактику розвитку фіброзу печінки. Для цієї мети використовують ліки, які відносяться до групи гепатопротекторів. Гепатозахисні засоби досить різні за своєю структурою і механізмом дії [7, 8]. Однак ідеального гепатопротектора на сьогодні не існує [7–10]. Тому експериментальне та клінічне дослідження особливостей та механізмів дії гепатопротекторів, які застосовують, продовжується й сьогодні.

До групи синтетичних фармакологічних засобів вітчизняного виробництва відносять “Антраль”, який створено на основі координаційної сполуки алюмінію з амінокарбонною кислотою.

Метою дослідження стало оцінити гепатопротекторний ефект антраля, вивчити безпеку його застосування та суб’єктивне задоволення пацієнта та лікаря результатами лікування.

Завдання дослідження: оцінити вплив антраля на динаміку біохімічних показників, що характеризують вираження цитолізу (АЛТ, АСТ), холестазу (загальний білірубін, ЛФ, ГГТ), синтетичну функцію печінки (рівень загального білка та його фракцій), а також безпечність і переносимість препарату “Антраль”; провести аналіз суб’єктивного задоволення лікарів та пацієнтів результатами лікування препаратом “Антраль”.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під спостереженням перебувало 34 хворих на хронічний гепатит С (ХГС) у віці від 18 до 65 років (табл. 1). Включення хворих у дослідження тривало протягом трьох місяців з січня до березня 2014 року.

Діагноз було встановлено на основі виявлення анти-тіл до вірусу гепатиту С методом ІФА не менш ніж за 6 місяців до включення у дослідження та РНК методом ПЛР. У всіх пацієнтів були відсутні очевидні причини ураження печінки, крім гепатиту С. Хворі під час лікування не повинні були отримувати якісь інші гепатопротектори або протівірусну терапію. Наявність фібротесту не була критерієм включення у дослідження, однак ми припускали, що ці дані можуть бути корисні для інтерпретації результатів лікування.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів, яких включено у дослідження

| Демографічні, біохімічні ознаки                                     | Значення (M±m) |
|---------------------------------------------------------------------|----------------|
| Кількість пацієнтів (чоловіки/жінки)                                | 19/15          |
| Вік, роки                                                           | 44,2±3,2       |
| АЛТ/верхня межа норми                                               | 3,62±0,31      |
| Активність за АЛТ помірна/мінімальна                                | 13/21          |
| АСТ/верхня межа норми                                               | 3,24±0,23      |
| Білірубін загальний/верхня межа норми                               | 0,81±0,05      |
| Білірубін прямий/верхня межа норми                                  | 0,91±0,14      |
| ЩФ/верхня межа норми                                                | 0,97±0,08      |
| ГГТ/верхня межа норми                                               | 2,42±0,42      |
| Загальний білок/нижня межа норми                                    | 0,83±0,03      |
| Альбумін/нижня межа норми                                           | 0,79±0,04      |
| Встановлена давність захворювання                                   |                |
| <10 років                                                           | 22             |
| >10 років                                                           | 12             |
| Гістологічні показники за шкалою METAVIR                            |                |
| Гістологічна активність – кількість хворих (%)                      |                |
| A 0                                                                 | 1(8,3 %)       |
| A 1                                                                 | 3 (25 %)       |
| A 2                                                                 | 5 (41,7 %)     |
| A 3                                                                 | 3 (25%)        |
| Гістологічна стадія захворювання                                    |                |
| 0                                                                   | –              |
| I                                                                   | 3 (25 %)       |
| II                                                                  | 4 (33,3 %)     |
| III                                                                 | 2(16,7 %)      |
| IV                                                                  | 3 (25 %)       |
| Суб'єктивне сприйняття хворим самопочуття за 5-бальною шкалою (M±m) | 3,14±0,13      |

Всі пацієнти отримували антраль згідно з інструкцією по 1 таблетці (200 мг) 3 рази в день після їжі протягом одного місяця. Стан хворих оцінювали за клінічними даними (вираження тяжкості і/або болю у правому підребер'ї, нудоти, слабкості, втомлюваності), результатами біохімічних тестів (АЛТ, АСТ, загальний білірубін, ЛФ, ГГТ, загальний білок, альбуміни, глобуліни), які досліджували двічі до і після лікування. Після завершення курсу терапії хворі суб'єктивно оцінювали наскільки змінилося їхнє самопочуття порівняно з початковим за 5-бальною шкалою. Лікар оцінював задоволення результатами лікування також за 5-бальною шкалою, беручи до уваги динаміку клінічних симптомів хворого, біохімічних показників.

Статистичну обробку отриманих результатів було виконано за допомогою програми STATISTICA for Windows. Достовірність відмінностей у величині середніх оцінювали за допомогою коефіцієнта Стюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження включено 34 пацієнти з ХГС. В основному це були особи середнього віку (до 44 років), більшу частину обстежених склали чоловіки – 55,9 % (табл. 1). У більшості хворих активність трансаміназ була підвищена

помірно (до 3 ВГПН) або мінімально. Коефіцієнт Де Рітца (співвідношення АСТ/АЛТ) у більшій частині пацієнтів був у межах від 0,5 до 0,9. У хворих із вираженим фіброзом – більше 1,4, що вказувало на тяжке ураження печінки. У 67,8 % хворих відзначено помірне підвищення рівня ГГТ (у 2–5 разів). Показник ЛФ був підвищеним лише у 18,4 % осіб, причому не більше ніж в 1,5 раза. Серед 12 хворих, яким було виконано фібротест, цироз був лише у 3 пацієнтів. У групі хворих із перебігом захворювання більше 10 років, число осіб з тяжким фіброзом і цирозом було вище 80 % проти 20 % відповідно ( $\chi^2 = 2,67$ ;  $p=0,098$ ). До початку лікування більша частина пацієнтів (67,7 %) оцінювала свій стан як задовільний, 23,5 % – як добрий, 8,8 % – як незадовільний.

Після місячного курсу лікування препаратом "Антраль" ми відмітили зниження рівня трансаміназ (АЛТ і АСТ), ГГТ, ЛФ. Однак середні значення сироваткових трансаміназ після закінчення терапії перевершували верхню межу показника в нормі у 1,6–2,3 раза. До початку лікування білірубін був підвищений у 7 хворих (20,6 %) в 1,1–1,4 раза, після завершення терапії у всіх пацієнтів показник нормалізувався. Достовірне зниження рівня ГГТ зазначили у всіх хворих, ЛФ – у половини з них (табл. 2).

Таблиця 2. Біохімічні показники хворих до і після лікування препаратом "Антраль"

| Показник                                                            | До лікування (M±m) | Після лікування (M±m) |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| АЛТ/верхня межа АЛТ у нормі                                         | 3,42±0,24          | 2,40±0,28*            |
| АСТ/верхня межа АСТ у нормі                                         | 3,16±0,24          | 1,87±0,24*            |
| Білірубін загальний/верхня межа загального білірубину в нормі       | 0,83±0,04          | 0,68±0,05*            |
| Білірубін прямий/верхня межа прямого білірубину в нормі             | 0,94±0,21          | 0,73±0,05             |
| ЛФ/верхня межа ЛФ у нормі                                           | 0,96±0,07          | 0,90±0,06             |
| ГГТ/верхня межа ГГТ у нормі                                         | 2,48±0,43          | 1,72±0,24*            |
| Загальний білок/нижня межа загального білка в нормі                 | 0,84±0,04          | 0,80±0,05             |
| Альбумін/нижня межа альбуміну в нормі                               | 0,80±0,04          | 0,78±0,05             |
| Суб'єктивне сприйняття хворим самопочуття за 5-бальною шкалою (M±m) | 3,14±0,13          | 4,38±0,16*            |

Примітка. \* – відмінності у величині показників до і після лікування достовірні ( $p<0,05$ ).

У більшості хворих рівень білірубину був в нормі, що відповідає природному перебігу гепатиту С, тому рівень сироваткових трансаміназ та їх динаміка мають найважливіше значення при визначенні ефективності гепатопротекторної терапії. У зв'язку з чим, ми вирішили докладніше вивчити зміни АЛТ під впливом антралю (табл. 3).

Зниження рівня АЛТ було відзначено у 29 із 34 пацієнтів (85,3 %) у  $(1,80 \pm 0,32)$  раза. Керуючись більшістю рекомендацій, де активність гепатиту оцінюють за рівнем АЛТ, величина показника менше 3 ВГПН свідчить про мінімальну активність захворювання. Тому прийнятними можна вважати результати лікування тільки у 26 хворих (76,5 %). У деяких зарубіжних дослідженнях використовують більш жорсткі критерії оцінки ефективності гепатопротекторів. Це, як правило, 2 ВГПН. Відповідно до цих критеріїв, лікування було ефективним у 61,8 % хворих. Ймовірно, найважливішим показником, з яким була пов'язана хороша динаміка сироваткових трансаміназ, було вираження фіброзу. В пацієнтів із тяжким фіброзом ( $n=5$ ) позитивну динаміку транс-

аміназ спостерігали у 40 %, з м'яким ( $n=7$ ) – у 100 % ( $\chi^2=3,40$ ;  $p=0,056$ ).

Важливим критерієм ефективності лікування було поліпшення самопочуття хворих. Враховуючи, що після прийому антралю у пацієнтів зменшився антеро-вегетативний синдром, диспепсичні прояви, безпосередньо біль/тяжкість у правому підребер'ї, у більшій частині нормалізувався рівень АЛТ, білірубину, ГГТ, ЛФ, тому 82,4 % хворих високо оцінили динаміку свого самопочуття ( $4,38 \pm 0,2$ ). Решта осіб оцінила своє самопочуття – “задовільно”.

Лікарі в оцінці результатів лікування були більш стримані, ніж пацієнти ( $3,9 \pm 0,2$  і  $4,38 \pm 0,16$  без статистично значущої різниці). Оцінка лікаря визначалася: а) динамікою показників сироваткових трансаміназ, ГГТ, ЛФ; б) величиною АЛТ після лікування (незважаючи на поліпшення, високий рівень АЛТ (більше 3 ВГПН) був підставою для зниження оцінки); в) нормалізацією АЛТ після лікування. Необхідно відзначити, що антраль досить добре переноситься, так як у жодного хворого не відзначали будь-яких побічних ефектів на прийом даного препарату.

Таблиця 3. Біохімічна відповідь на лікування препаратом “Антраль”

| Відповідь на лікування                           | n  | %                                        |
|--------------------------------------------------|----|------------------------------------------|
| У вигляді зниження АЛТ                           | 29 | 85,3 (від загального числа пролікованих) |
| Із них                                           |    |                                          |
| У вигляді нормалізації АЛТ                       | 7  | 20,6 (від числа хворих із відповіддю)    |
| У вигляді зниження АЛТ нижче 3 ВГПН <sup>1</sup> | 5  | 14,7 (від числа хворих із відповіддю)    |
| У вигляді зниження АЛТ нижче 2 ВГПН <sup>1</sup> | 14 | 41,2 (від числа хворих із відповіддю)    |
| Без відповіді на лікування <sup>2</sup>          | 5  | 14,7 (від загального числа пролікованих) |

Примітки: 1) <sup>1</sup>ВГПН – верхня межа показника в нормі;  
2) <sup>2</sup> – АЛТ не змінилася або збільшилася.

**ВИСНОВКИ 1.** Антраль володіє доведеним гепатопротекторним ефектом, достовірно знижуючи рівень сироваткових трансаміназ у 76,5 % пацієнтів із ХГС, в тому числі в 61,8 % у вигляді нормалізації АЛТ або зниження його рівня нижче 2-х верхніх меж показника в нормі.

2. Найважливішим показником, що впливає на ефективність лікування антралем, було вираження фіброзу: у хворих з відсутністю тяжкого фіброзу/цирозу (за результатами фібротесту) результати лікування в цілому були кращі.

3. Застосування антралю не супроводжувалося розвитком яких-небудь побічних явищ. Самопочуття хворих достовірно покращується після завершення лікування.

4. Прийнятна ефективність, здатність впливати на самопочуття хворих, відсутність побічних ефектів були головними чинниками позитивної оцінки суб'єктивного задоволення лікарів результатами лікування препаратом “Антраль”.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ющук Н. Д. Инфекционные болезни : национальное руководство / Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров // Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
2. The contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide / J. Perz, G. Armstrong, L. Farrington [et al.] // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 45. – P. 529–538.

3. Гепатит С в Україні: невизнана епідемія. Правовий, медичний та соціальний аналіз: // <http://hepatit.org.ua/wp-content/uploads/2010/02/HCV-UA-report-2009.pdf>.

4. Гураль А. Л. Современное состояние проблемы парентеральных вирусных гепатитов в Украине / А. Л. Гураль, Ж. Б. Клименко // Здоров'я України. – 2011. – № 1(19). – С. 40–41.

5. Распространение гепатитов В и С в лечебно-профилактических учреждениях неинфекционного профиля / В. Ф. Мариевский, В. Ф. Сергеева, А. Л. Гураль [и др.] // Гепатология. – 2009. – № 3. – С. 56–67.

6. Современное состояние и проблемы эпидемиологии гепатита С в Украине / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева [и др.] // Мир вирусных гепатитов. – 2009. – № 2. – С. 27.

7. Мубаракшина О. Л. Гепатопротекторы: сравнительная характеристика и аспекты клинического использования / О. Л. Мубаракшина // Медицинский вестник. – 2008. – № 34.

8. Харченко Н. В. Вирусный гепатит С: новое в лечении и профилактике осложнений / Н. В. Харченко // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 4.

9. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины С. М. Ткач // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 7–10.

10. Передерий В. Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / В. Г. Передерий // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 3. – С. 81–83.

Отримано 10.06.15