

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

РЕМАКСОЛ В КОРРЕКЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

И. П. Баранова¹, О. А. Зыкова¹, Л. И. Краснова¹, М. Г. Романцов²,
М. В. Никольская¹, Л. Н. Афтаева³

В статье кратко освещены вопросы современного состояния проблемы механизмов развития осложнений, возникающих при проведении противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. Представлены данные об эффективности ремаксола, как средства профилактики нежелательных явлений, у больных хроническим вирусным гепатитом С на ранних этапах противовирусного лечения.

Ключевые слова: хронический гепатит С; нежелательные явления противовирусной терапии; ремаксол

ВВЕДЕНИЕ

Вирус гепатита С (HCV) является одной из ведущих причин развития хронических заболеваний печени, в частности — хронического гепатита С (ХГС). Установлено, что около 3 % населения в мире (около 180 млн человек) инфицированы вирусом гепатита С. В России заболеваемость хроническими формами HCV-инфекцией составляет 40 на 100 000 населения. Прогрессирование до цирроза печени наблюдается у 20 – 30 % больных за 20 – 30 лет течения инфекционного процесса с последующей декомпенсацией и/или развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Летальность, обусловленная последствиями цирротической стадии хронических заболеваний печени, по-прежнему остается высокой, унося ежегодно около миллиона жизней [2].

Вирусное поражение печени вызывает нарушения метаболических процессов, детоксикации, иммунного ответа, которые реализуются через химические и иммунологические механизмы. При хроническом поражении печени развивается тканевая гипоксия, приводящая к нарушению функции митохондрий, истощению запасов АТФ, образованию свободных радикалов и активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). При этом повреждаются клеточные мембраны (цитоплазматическая, митохондриальная) [3, 8].

Остановить прогрессирование заболевания, предотвратить развитие цирроза печени и ГЦК позволяет противовирусная терапия, значительный рост эффективности которой наблюдается в последнее время.

Применявшаяся вначале 90-х годов 20-го века монотерапия ХГС стандартным интерфероном- α обеспечивала достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) лишь в 8 – 12 % случаев как известно, УВО — отсутствие определяемого титра РНК HCV в плазме крови при исследовании спустя 24 недели по окончании лечения с нижним пределом обнаружения РНК HCV на уровне 50 МЕ/мл. В настоящее время в России при хронической HCV-инфекции показано применение пегилированного интерферона- α (Пег-ИФН- α) и рибавирина, с внедрением в практику которых частота УВО возросла до 67 – 82 % среди пациентов, инфицированных 2-м и 3-м генотипами вирусами гепатита С и до 39 – 44 % больных, инфицированных 1-м генотипом. Получение стойкого вирусологического ответа ассоциировано с увеличением общей выживаемости и улучшением качества жизни пациентов [6]. Пегилирование белков является известным методом замедления выведения и снижения их иммуногенности. Пегилирование повышает устойчивость белковой молекулы к протеолизу, одновременно уменьшая антигенные свойства белка. Особенно важно, что комбинированное лечение препаратами пегилированных ИФН и рибавирином позволяет уменьшить дозу препаратов и повысить эффективность терапии более, чем в 50 % случаев [4].

При определении общей стратегии и тактики лечения больных ХГС основное внимание уделяется этиотропному лечению, целью которого является элиминация возбудителя и санация организма. Другим принципом терапии хронического вирусного поражения печени является патогенетическое лечение, обеспечивающее медикаментозную коррекцию универсальных мультифакторных звеньев патогенеза. Оно включает применение средств восстановления энергетического потенциала клеток в условиях тканевой гипоксии; средств протекции клеточных мембран от факторов

¹ ГБОУ ДПО “Пензенский институт усовершенствования врачей” Минздрава России.

² ГБОУ ВПО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова”, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

³ ГБУЗ “Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи”, Пенза.

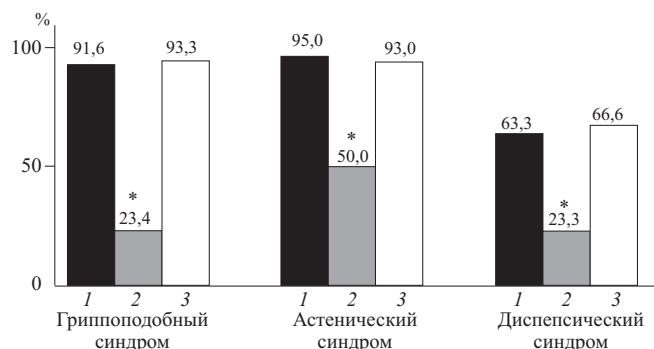
окислительного стресса; средств индуктивной и заместительной иммунокоррекции.

По совокупности фармакологических эффектов препаратами выбора для эффективной коррекции патогенетических нарушений метаболизма клеток печени являются метаболические средства с антигипоксическим и антиоксидантным свойствами. К таким препаратам относится комплексный “гепатопротекторный метаболит” ремаксол, который повышает энергетическое обеспечение и устойчивость мембран гепатоцитов к ПОЛ. В состав препарата входят такие компоненты, как янтарная кислота, N-метилглукосамин, рибоксин, метионин и никотинамид. Наиболее активным компонентом ремаксолола является янтарная кислота – универсальный энергообеспечивающий субстрат цикла Кребса. Комбинация сукцината с ключевыми коферментами и метаболитами клетки усиливает антигипоксическое действие препарата за счет поддержки наиболее уязвимых звеньев метаболической цепи. Так, ремаксол повышает скорость анаэробного гликолиза за счет рибоксина и препятствует отложению в печени молекул нейтральных липидов за счет метионина. По результатам многоцентрового рандомизированного исследования, использование ремаксолола, обладающего гепатопротекторным, антигипоксическим, антиоксидантным и цитопротекторным эффектами, в составе комплексной патогенетической терапии больных вирусными гепатитами, значительно улучшает биохимические показатели, уменьшает выраженность цитолитического и холестатического синдромов, снижает активность процессов ПОЛ, эндотоксикоза, повышает потенциал антиоксидантной защиты [1, 3].

Вместе с тем лимитирующим фактором достижения УВО при противовирусной терапии (ПВТ) являются различные нежелательные явления (НЯ), которые значительно выражены при использовании комбинаций Пег-ИНФ и рибавирина [5 – 7]. Так, по данным опубликованных исследований, в период с 3 до 6 мес отказались продолжать лечение от 6 до 20 % пациентов по причине появления побочных эффектов: депрессивной симптоматики, астенической усталости, болевых ощущений, трудности в выполнении обычных повседневных дел, невозможности функционирования в привычном для пациентов режиме, в целом — из-за снижения качества жизни.

Предшествующий 20-летний опыт противовирусной терапии у больных ХГС показал значение стратегии активной профилактики, ранней диагностики и фармакотерапии НЯ, которая позволяет повысить безопасность и эффективность противовирусного лечения [2]. В таблице представлены данные, опубликованные отечественными исследователями о наиболее распространенных нежелательных явлениях ПВТ хронического гепатита С [2].

Долгое время считалось, что развитие НЯ ставит под угрозу состояние больного и поэтому требует немедленной модификации доз противовирусных препа-



Влияние ремаксолола на частоту нежелательных явлений противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (%).

1 — нежелательные явления противовирусной терапии; 2 — 1-я группа (ремаксол), 3 — 2-я группа.

* — достоверное отличие при $p < 0,05$.

ратов или отмены ПВТ. В то же время, раннее купирование нежелательных явлений ПВТ уже в начале лечения, возможно, позволит улучшить качество жизни больных и повысить приверженность больных к лечению.

Цель исследования — изучить клиническую эффективность инфузионного гепатопротектора ремаксолола в коррекции нежелательных явлений противовирусной терапии ХГС.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен частотный анализ развития нежелательных явлений у 60 пациентов с хроническим гепатитом С в возрасте 21 – 57 лет (средний возраст пациентов составил $32,11 \pm 0,75$ г.), находившихся на лечении в медицинском центре по диагностике, лечению и профилактике вирусных гепатитов (на базе ГБУЗ ПокцСВМП, Пенза), ранее не получавших противовирусного лечения (Пег-ИНФ и рибавирин). По результатам анализа клинико-anamnestических данных,

Наиболее распространенные нежелательные явления при противовирусной терапии хронического гепатита С [2]

Явление	%
Астения	54
Головная боль	47
Лихорадка	43
Миалгия	42
Бессонница	37
Тошнота	29
Алопеция	28
Артралгия	27
Озноб	24
Раздражительность	24
Депрессия	22
Дерматит	21
Анорексия	21

определяли длительность заболевания с момента предположительного инфицирования вирусом гепатита С. Среди пациентов преобладали лица со сроком заболевания около 5 лет (64 %). Диагноз верифицировали с помощью метода ИФА (у всех пациентов найдены антитела к HCV) и полимеразной цепной реакции с проведением генотипирования вируса и определением РНК HCV в сыворотке крови качественным и количественным тестом на амплификаторе Iscusler с оптическим модулем IQ5 (Bio-Rad, США) с чувствительностью тест-системы по вирусу гепатита С — 15 МЕ/мл. Критерием включения в исследование явилось: серологическое подтверждение гепатита С: наличие в сыворотке крови антител к HCV (ИФА), и значимого уровня мРНК HCV (ПЦР-РТ). У всех обследованных до начала терапии отсутствовали изменения со стороны системы кроветворения, функции почек, щитовидной железы, отмечали нормальные уровни креатинина и тиреотропного гормона в плазме.

Больные были рандомизированы методом случайных чисел на две группы. В первой (основная) группе 30 пациентам, помимо ПВТ, в состав лечения был включен ремаксол. Вторую (контрольная) группу составили 30 больных, получающих ПВТ и симптоматическую терапию. Ремаксол вводили по схеме внутривенно капельно в суточной дозе 400 мг в течение 7 дней. Эффективность препарата оценивали по степени выраженности и динамике клинических проявлений нежелательных явлений ПВТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 91,6 % пациентов на 2–3-и сутки после начала лечения появились лихорадка до 39 °С, головная боль, озноб; жалобы на утомляемость, выраженную слабость предъявляли 95 % пациентов; 63,3 % больных отметили тошноту, иногда рвоту, отсутствие аппетита, тяжесть в эпигастрии. Указанные симптомы были расценены как проявление нежелательных явлений ПВТ (гриппоподобный, астенический и диспепсический синдромы). После курса антигипоксической гепатотропной инфузионной терапии ремаксом было отмечено, что в 1-й (основной) группе больных, проявления гриппоподобного синдрома значительно уменьшились и не требовали назначения жаропонижающих

средств у 66,6 % и на прежнем уровне отмечались у 23,4 % пациентов, тогда как во 2-й группе больных прежние жалобы сохранялись у 93,3 % ($p < 0,05$) (рисунок). Проявления астенического синдрома в 1-й группе сохранялась у 50 %, во 2-й группе — у 93 % обследованных пациентов ($p < 0,05$). Диспепсический синдром у больных 1-й группы отмечали у 23,3 %, что достоверно меньше ($p < 0,05$), чем во 2-й группе пациентов (66,6 %).

ВЫВОДЫ

1. Стандартная противовирусная терапия хронического гепатита С (Пег-ИНФ + рибавирин) практически во всех случаях сопровождается развитием нежелательных явлений различной степени тяжести.

2. Включение ремаксола в комплексную терапию больных хроническим гепатитом С, в начале противовирусного лечения, приводит к улучшению общего состояния больных, достоверному уменьшению (в 1,5–3 раза) проявлений гриппоподобного, астеновегетативного и диспепсического синдромов.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. К. Козлов, В. Г. Радченко, В. В. Стельмах, *Метаболические корректоры на основе янтарной кислоты как средства патогенетической терапии при хронических вирусных гепатитах*, Реферативный сборник экспериментальных и клинических научных работ, процитированных в PubMed, Л. Г. Горячева (ред), Санкт-Петербург (2012), сс. 46–51.
2. И. Г. Бакулин, Ю. Г. Сандлер, А. С. Шарабанов, *Гепатологический форум*, № 4, 2–15 (2011).
3. М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, А. А. Шульдяков, М. Н. Бизенкова и др., *Подходы к лечению поражений печени в практике клинициста (клинический обзор)*, Санкт-Петербург (2011).
4. Т. М. Игнатова, *Гепатологический форум*, № 2, 4–8 (2006).
5. Т. М. Игнатова, *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, 22(4), 47–57 (2012).
6. Т. Н. Лопаткина, *Гепатологический форум*, № 4, 15–20 (2011).
7. J. G. VcHutchison, M. R. Manns, K. Patel, et al., *Gastroenterology*, 123(4), 1061–1069 (2002).
8. M. S. Sulkowski, C. Cooper, B. Hunyady, et al., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 8(4), 212–223 (2011).

Поступила 23.09.13

EFFICIENCY OF REMAXOL IN PREVENTING UNWANTED SIDE EFFECTS OF THE ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

I. P. Baranova¹, O. A. Zykova¹, L. I. Krasnova¹, M. G. Romantsov², M. V. Nikol'skaya¹, and L. N. Aftaeva³

¹ Penza Institute of Advanced Medical Training, ul. Stasova 8A, Penza, 440060, Russia;

² Mechnikov North-Western State Medical University, ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015, Russia;

³ Penza Regional Clinical Center of Special Medical Aid, ul. Kuibysheva 32, Penza, 440052, Russia

The article briefly addresses issues pertaining to the problem of complications encountered in antiviral therapy of patients with chronic hepatitis C. Data on the effectiveness of remaxol as a means of preventing the development of complication in patients with chronic viral hepatitis C in early stages of antiviral treatment.

Key words: chronic hepatitis C; adverse effects of antiviral therapy; remaxol