

А.О. Буеверов, д.м.н., профессор, В.Т. Ивашкин, академик РАН, д.м.н., профессор, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, П.О. Богомолов, Н.В. Дубинина, М.В. Мациевич, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Предварительные результаты применения адеметионина в комплексной терапии хронического гепатита С

К числу выдающихся достижений медицины рубежа конца XX – начала XXI столетия с полным основанием можно отнести получение убедительных клинических доказательств излечимости некоторых хронических заболеваний, в первую очередь язвенной болезни и хронического гепатита С (ХГС). Это напрямую связано с детальным описанием возбудителей, их патогенного действия и разработкой схем эффективной этиотропной терапии. Лечение ХГС стандартным или пегилированным интерфероном- α (ИФН- α) и рибавирином приводит к устойчивому вирусологическому ответу (УВО) у 50-90% пациентов. Исследования новых противовирусных средств, таких как ингибиторы протеазы HCV, направлены в первую очередь на повышение шансов на излечение «трудных» больных. К данной категории относятся лица с отсутствием ответа на предыдущие курсы, с цирротической стадией гепатита, с набором неблагоприятствующих лечению факторов (генотип 1 или 4, высокая виремия, избыточная масса тела), с сочетанными причинами поражения печени. Однако эти препараты еще проходят клинические испытания, а между тем тысячи пациентов нуждаются в более эффективной помощи уже сегодня.

В числе причин неудачной терапии значимое место занимают такие побочные эффекты противовирусных препаратов, как цитопения и депрессия, вынуждающие врача – нередко без достаточных оснований – уменьшать дозировки, сокращать длительность или досрочно прекращать лечение. Депрессия определяется как длительное (>2 недель) снижение настроения без видимой причины, характеризующееся наличием одного или нескольких следующих симптомов: пониженной самооценки с неадекватным чувством вины, нарушением сна, пониженной двигательной активности или ажитации поведения. Депрессия у больного ХГС может проявляться и до начала противовирусной терапии, что нередко индуцируется неадекватным представлением о болезни, превносящим добавочный реактивный компонент в патогенез. В среднем четверть пациентов с ХГС имеют признаки депрессии до начала терапии, что приблизительно в 2 раза больше, чем в популяции. Среди инфицированных вирусом гепатита С (HCV) высокая доля лиц с алкогольной и наркотической зависимостью, часто протекающих на фоне депрессии, особенно в абстинентном периоде.

В соответствии с диагностическими критериями Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV, 1994), депрессия наблюдается у 33-37% больных ХГС, получающих комбинированную терапию ИФН- α и рибавирином. Внедрение в клиническую практику пегилированных интерферонов не привело к росту частоты лекарственной депрессии, что подтверждается прямым сравнением эффектов двух форм ИФН- α .

Ключевым патогенетическим механизмом интерфероновой депрессии считается конкурентный метаболизм триптофана при участии ферментов индоламин-2,3-диоксигеназы и триптофан-диоксигеназы, повышенная активность которых потенцируется ИФН- α . Считается, что при этом постепенно возникает дефицит гидрокситриптофана – предшественника нейромедиатора серотонина, отвечающего за состояние настроения, с последующим истощением продукции самого серотонина. Роль рибавирина в развитии интерфероновой депрессии, по-видимому, ограничивается его способностью индуцировать анемию, которая относится к числу факторов риска.

Препаратами выбора при интерфероновой депрессии, в соответствии с

изложенным выше патогенетическим механизмом, являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Значительно реже применяются антидепрессанты других фармакологических групп. Особый интерес представляет атипичный антидепрессант **S-аденозил-L-метионин (адеметионин, Гептрал)**, обладающий также выраженным гепатопротективным эффектом.

Вместе с тем антидепрессивным эффектом потенциально терапевтически значимое действие адеметионина при ХГС не ограничивается.

В последнее время особое внимание уделяется HCV-индуцированному нарушению метилирования регуляторов транскрипции ИФН-стимулируемых генов как фактору, определяющему снижение эффективности противовирусной терапии. Основным путем передачи сигнала от интерфероновых рецепторов выступают сигнальные протеины – активаторы транскрипции (СПАТ), которые, в свою очередь, активируются путем фосфорилирования ассоциированными с интерфероновым рецептором фосфотирозинкиназами. Активированные протеины формируют димеры, проникающие внутрь ядра и связывающиеся с промоторами ИФН- α -стимулируемых генов, инициируя их транскрипцию.

Существуют два уровня негативной регуляции этих процессов. Первый уровень – цитокин-индуцированное ингибирование ассоциированных с интерфероновым рецептором фосфотирозинкиназ, блокирующее активацию метилированных СПАТ. Второй уровень – связывание СПАТ-димера ингибитором активированного СПАТ (ИАС) и блокирование его взаимодействия с промотором. Возможность этого взаимодействия зависит от метилирования СПАТ аргинин-метилтрансферазой. Метилирование СПАТ блокирует присоединение ИАС к димеру, тогда как деметилирование СПАТ приводит к его связыванию ИАС [2, 9].

В исследованиях *in vitro* было установлено, что экспрессия белков HCV приводит к уменьшению метилирования СПАТ и, как следствие, связыванию их ИАС. Показано, что процессы деметилирования СПАТ обусловлены избыточной HCV-индуцированной продукцией каталитической субъединицы белковой фосфатазы 2A. К настоящему времени накоплены экспериментальные данные,

указывающие на улучшение передачи интерферонового сигнала путем обработки клеток адеметионином за счет метилирования сигнального белка STAT-1, которое нарушается при инфекции HCV.

Ранее на небольшой группе пациентов продемонстрировано, что добавление Гептрала к противовирусной терапии ИФН- α 2a и рибавирином у больных ХГС с генотипом 1 приводило к достоверному повышению частоты УВО по сравнению с контрольной группой. При инфекции не 1-м генотипом статистически значимых различий получено не было. У больных, не достигших УВО, назначение Гептрала приводило к нормализации уровня печеночных ферментов и билирубина достоверно чаще, чем в контрольной группе. Кроме того, в группе Гептрала в 2 раза реже наблюдались проявления астенодепрессивного синдрома.

Цель исследования

Оценить роль адеметионина (Гептрала) в повышении эффективности и улучшении переносимости комбинированной противовирусной терапии больных ХГС.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность комбинации ИФН- α 2b + рибавирин + адеметионин (Гептрал) в сравнении с комбинацией ИФН- α 2b + рибавирин.
2. Сравнить переносимость комбинированной противовирусной терапии с адеметионином со стандартной противовирусной терапией.
3. Оценить сравнительную частоту развития депрессии на фоне комбинированной противовирусной терапии с адеметионином и без него.



А.О. Буеверов

Пациенты и методы исследования

В исследование включено 80 пациентов (30 мужчин, 50 женщин). Критерии включения были представлены серологически и гистологически подтвержденным ХГС (анти-HCV+, HCV РНК+), возрастом пациентов не менее 18 лет, отсутствием цирроза, сочетанной HBV- или ВИЧ-инфекции, противопоказаний к назначению ИФН- α и рибавирина. У всех больных оценивались антропометрические характеристики, выполнялись общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, определялись вирусологические характеристики – генотип HCV, вирусная нагрузка. Из инструментальных методов в обязательный набор входили УЗИ органов брюшной полости, эластография печени, пункционная биопсия печени подсчетом индекса гистологической активности (ИГА) по Knodell и индекса фиброза (ИФ) по Ishak.

Помимо этого, выполнялось тестирование по Госпитальной шкале депрессии и тревоги (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Результаты тестирования интерпретировались следующим образом:

- 0-7 баллов – норма;
- 8-10 баллов – субклинически выраженная депрессия/тревога;
- 11 баллов и выше – клинически выраженная депрессия/тревога.

В соответствии с целью исследования были сформированы две группы – основная и сравнения. Больные основной группы получали противовирусную терапию ИФН- α 2b 3 MU 3 раза в неделю в комбинации с рибавирином 800-1200 мг в день в зависимости от массы тела и адеметионином (Гептрал) *per os* 400 мг трижды в день. Больные группы сравнения получали аналогичную противовирусную терапию без адеметионина. Каждая группа в зависимости от генотипа HCV была разделена на подгруппы с генотипом 1 и генотипами 2 и 3 соответственно.

Продолжение на стр. 4.

Таблица 1. Распределение пациентов по группам

Параметры	Группа адеметионина	Группа сравнения
Мужчины	18	12
Женщины	22	28
Средний возраст, годы	42	34
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	20	12
АЛТ $\leq 3N$	16	10
Виремия $\geq 10^6$ коп/мл	21	14
ИГА минимальной степени (1-3 балла)	15	10
ИГА низкой степени (4-8 баллов)	10	12
ИГА умеренной степени (9-12 баллов)	15	18
ИФ 0 баллов	1	10
ИФ 1 балл	37	30
ИФ 2 балла	2	0

А.О. Буевров, д.м.н., профессор, В.Т. Ивашкин, академик РАМН, д.м.н., профессор, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, П.О. Богомолов, Н.В. Дубинина, М.В. Мацеевич, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Предварительные результаты применения адеметионина в комплексной терапии хронического гепатита С

Продолжение. Начало на стр. 3.

Исходя из принципов противовирусной терапии пациенты, инфицированные генотипом 1 HCV, получали лечение в течение 48 нед, инфицированные 2-м и 3-м генотипами – в течение 24 нед. Период наблюдения у всех больных по окончании лечения составил 24 нед.

Распределение пациентов по ключевым характеристикам представлено в таблице 1.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Результаты

У пациентов, инфицированных HCV с генотипом 1, быстрый вирусологический ответ (БВО) через 4 нед лечения как в основной группе, так и в группе сравнения наблюдался у 50%. Ранний вирусологический ответ (РВО) через 12 нед констатирован

у 80% и 90% соответственно (различия недостоверны). При HCV-инфекции с не 1-м генотипом БВО наблюдался у 80% в группе адеметионина и у 65% в группе сравнения, РВО – у 100% и 90% соответственно (различия недостоверны). Абсолютная и относительная частота негативизации вирусной РНК в подгруппах представлена в таблице 2.

Согласно результатам тестирования по шкале HADS у больных основной и контрольной группы субклиническая депрессия/тревога исходно присутствовала лишь у 5% и 8% соответственно. Динамика психического состояния пациентов в процессе лечения представлена в таблице 3. Приведенные в таблице данные убедительно демонстрируют более низкую частоту депрессии/тревоги у пациентов в группе адеметионина.

Обсуждение

Назначение лекарственных средств патогенетического действия в дополнение к этиотропным при лечении ХГС увеличивает и без того высокую курсовую стоимость и может ухудшать приверженность пациентов к лечению за счет усложнения схемы терапии. В связи с этим такой шаг в каждом случае должен быть серьезно обоснован. Наиболее очевидное показание к добавлению препаратов метаболического действия, в частности адеметионина (Гептрала), – сочетание хронического вирусного гепатита с алкогольным или неалкогольным стеатогепатитом. В отношении изолированной HCV-инфекции таким показанием может служить либо улучшение результатов этиотропного лечения, либо уменьшение частоты и выраженности побочных эффектов.

Анализируя данные, приведенные в таблице 1, можно констатировать, что в группе адеметионина было больше пациентов с набором факторов, осложняющих проведение противовирусной терапии. Так, в данной группе преобладали больные мужского пола, старшего возраста, с избыточной массой тела, высокой вирусемией, низкой активностью АЛТ и с более выраженным фиброзом. Согласно кумулятивным литературным данным, каждый из приведенных факторов с разной степенью достоверности может снижать вероятность достижения УВО. При сравнении частоты достижения БВО и РВО в группах статистически достоверных различий выявлено не было, хотя отмечалась тенденция к более высокой частоте обоих видов ответа в группе адеметионина (Гептрала®). Учитывая более сложную категорию пациентов в этой группе, данную тенденцию можно рассматривать как благоприятный прогностический фактор. Безусловно, окончательные выводы могут быть сделаны только после достижения УВО.

Вместе с тем в отношении влияния адеметионина (Гептрала®) на частоту развития и выраженности депрессии выводы могут быть уже на данном этапе вполне определенными. Это обусловлено в первую очередь тем, что данные

практически всех литературных источников свидетельствуют об отсутствии нарастания выраженности интерфероновой депрессии после 12-й недели противовирусной терапии. Следовательно, с учетом значимых различий между группами адеметионина и сравнения как по частоте развития, так и тяжести депрессии мы можем констатировать проявление антидепрессивного эффекта Гептрала при лечении ИФН-α.

Механизмы антидепрессивного действия адеметионина до настоящего времени окончательно не детализированы. Известно, что нарушение процессов биологического метилирования выступает в качестве одного из механизмов развития депрессии. Адеметионин служит основным источником метильных групп в центральной и периферической нервной системе, благодаря чему активирует постсинаптические рецепторы и их взаимодействие с моноаминовыми нейромедиаторами (рис. 2). Помимо этого, он непосредственно участвует в синтезе различных нейромедиаторов, в первую очередь серотонина.

Преимущества шкалы HADS определяются отдельной оценкой депрессии и тревоги, что позволяет дифференцированно подойти к выбору метода коррекции. У отдельных пациентов депрессивно-тревожный компонент присутствовал еще до начала лечения, что, как указывалось ранее, могло быть обусловлено самим диагнозом ХГС.

Важно отметить, что в группе адеметионина: у 3/4 пациентов депрессия, в принципе, не манифестировала; клинически значимая депрессия на своем пике (8 нед) выявлялась в 2 раза реже, чем в группе сравнения, а к 12-й неделе почти нивелировалась, в то время как в группе сравнения она сохранялась почти на том же уровне. Из этого следует, что дополнительное применение антидепрессантов у больных, принимавших адеметионин (Гептрал), требовалось в 8-9 раз реже, чем у получавших стандартную терапию без Гептрала.

Заключение

Добавление перорального адеметионина (Гептрала) в дозе 1200 мг в день к комплексной терапии ИФН-α2b и рибавирином у больных ХГС в пилотном исследовании обусловило высокую частоту достижения быстрого и раннего вирусологического ответа. Несмотря на отсутствие достоверных различий с группой сравнения, необходимо принимать во внимание, что в группе адеметионина пациенты характеризовались набором факторов, осложняющих противовирусную терапию. Депрессия на фоне применения адеметионина в сочетании с противовирусными препаратами развивалась достоверно реже и протекала легче по сравнению с пациентами, не получавшими адеметионин.

Список литературы находится в редакции. «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии», № 2, 2010 г.

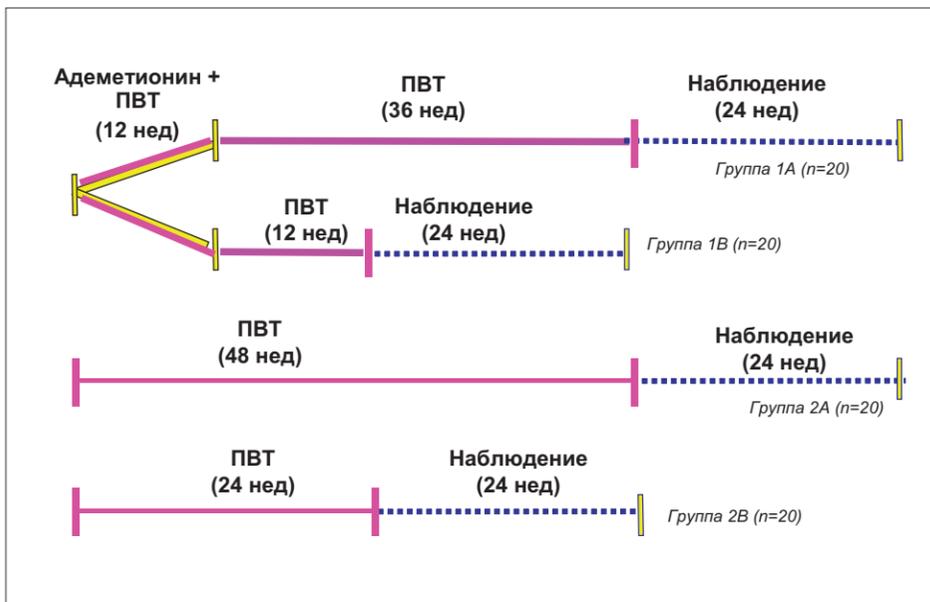


Рис. 1. Дизайн исследования

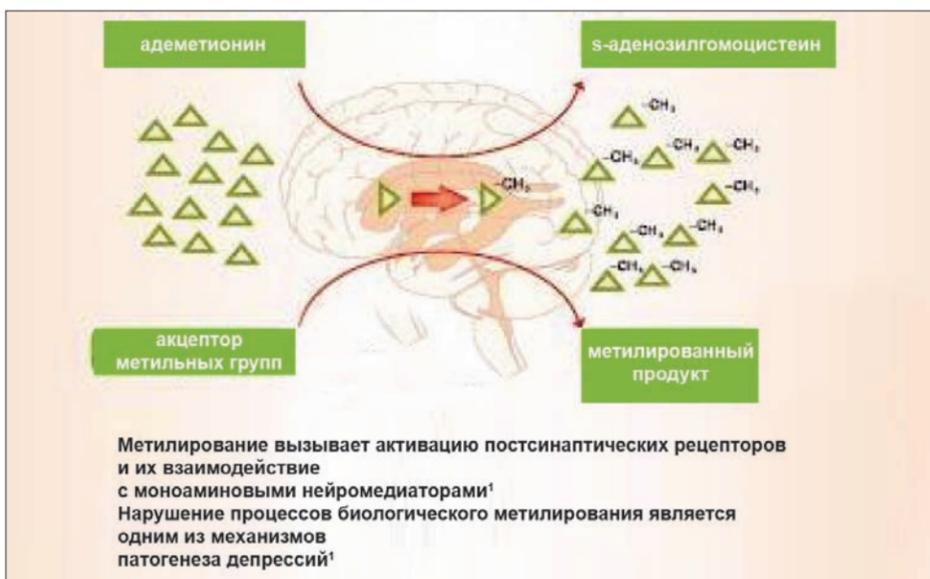


Рис. 2. Предполагаемые механизмы действия адеметионина как источника метильных групп в ЦНС

	Группа адеметионина (40 чел)		Группа сравнения (40 чел)	
	БВО	РВО	БВО	РВО
Генотип 1	50% (10 чел)	80% (16 чел)	50% (10 чел)	90% (18 чел)
Генотип 2, 3	80% (16 чел)	100% (20 чел)	65% (13 чел)	90% (18 чел)

	Группа адеметионина, %			Группа сравнения, %		
	Отсутствует	Субклиническая	Клиническая	Отсутствует	Субклиническая	Клиническая
Исходно	95	5	–	92	8	–
4 нед	72*	23	5	56	34	10
8 нед	71*	13	16	44	28	28
12 нед	76*	21	3	42	34	24

* Различия по частоте депрессии/тревоги между группами достоверно.