

© Т. В. Сологуб, О. Ю. Осиновец, И. И. Токин, 2011
УДК 616.36-002.2-085

Т. В. Сологуб
докт. мед. наук

О. Ю. Осиновец

И. И. Токин
канд. мед. наук

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Возможности использования препарата «Метадоксил» в комплексной терапии хронического гепатита С

В статье изложен опыт применения гепатопротектора «Метадоксил» у больных хроническим гепатитом С на примере сравнения двух групп больных: одна получала только стандартную противовирусную терапию, которая включала введение α -интерферона (препарат «Альтевир») и Рибамидила; вторая — помимо стандартной терапии — получала препарат «Метадоксил». Установлено, что использование Метадоксила позволяет снизить частоту нежелательных явлений противовирусной терапии и улучшить биохимические показатели.

Ключевые слова: хронический гепатит С, вирусологический ответ, Метадоксил

Вирусные гепатиты были и остаются одной из наиболее актуальных проблем инфектологии. Несмотря на отчетливую тенденцию к снижению числа острых форм заболевания, число регистрируемых случаев хронических форм болезни возрастает с каждым годом. Так, в одном только Санкт-Петербурге ежегодно регистрируется от 5 до 7 тыс. новых случаев хронических вирусных гепатитов. Таким образом, из года в год растет число больных хроническим гепатитом В, С, возрастает число пациентов, нуждающихся как в противовирусной, так и в патогенетической терапии. Если в отношении гепатита В разработаны меры специфической профилактики, то в отношении гепатита С подобные меры еще не разработаны, и единственным средством борьбы с этой инфекцией остается адекватно подобранная противовирусная терапия.

В патогенезе вирусного гепатита С (ВГС) существенное значение имеют два фактора: репликативная активность вируса и характер иммунного ответа организма на внедрение воз-

будителя. Среди иммунных механизмов в патогенезе хронических гепатитов важное значение имеет дефицит продукции α -интерферона (α -ИФН), что приводит к снижению его противовирусного действия и, следовательно, усилению вирусной репликации. Общность эпидемиологических и патогенетических факторов определяет возможность одновременного заражения вирусным гепатитом В (ВГВ) и ВГС и сочетанного развития болезни (микст-инфекция), которая принимает, как правило, хроническое течение. За последние годы разработаны высокочувствительные и информативные методы диагностики вирусных гепатитов, что позволило выделить новые этиологические формы заболевания, пересмотреть взгляды на лечение, особенно хронических форм. Хронический процесс, обусловленный как ВГВ, так и ВГС и, особенно, микст-инфекцией, приводит к развитию неконтролируемого процесса, который требует постоянной медикаментозной коррекции.

В мире накоплен большой опыт использования препаратов ИФН для лечения вирусных гепатитов. В многочисленных публикациях последних лет приводятся данные об использовании противовирусных препаратов, направленных на подавление репликативной активности

Тамара Васильевна Сологуб
e-mail: tamarasologub@rambler.ru

вирусов. Вместе с тем, сегодня четко определено, что монотерапия, будь то интерферонотерапия, будь то терапия противовирусными препаратами, включая и синтетические аналоги нуклеозидов (при гепатите *B* — Ретровир и Ламивудин, при гепатите *C* — Рибавирин), малоэффективна и оказывает лишь временный, а иногда и частичный эффект [1, 2]. Перспективным в плане лечения хронических гепатитов является использование препаратов ингибиторов протеаз. Однако и это направление в терапии хронических заболеваний печени является пока поисковым.

Таким образом, вопрос, связанный с лечением вирусных гепатитов остается открытым. Высокая резистентность к α -ИФН, недостаточно высокая эффективность моноинтерферонотерапии и частое возникновение побочных эффектов при применении комбинированной терапии обуславливают необходимость поиска как новых лекарственных препаратов, так и сочетаний уже известных лекарственных форм. Необходимо отметить, что противовирусная терапия сопровождается наличием выраженных нежелательных явлений. Так у пациентов, длительно получавших терапию, наблюдается выпадение волос, анемия, лейкоцитоз и тромбоцитопения, гнойничковые высыпания, себорея, обострение симптомов красного плоского лишая и псориаза, сухость кожи и кожный зуд [1, 2]. Полностью предотвратить или устранить данные симптомы не представляется возможным, однако для их нивелирования, а также для уменьшения проявлений синдрома цитолиза и холестаза целесообразно использовать гепатопротекторы, которые могут выступать в качестве терапии сопровождения.

Более того, исследованиями последних лет установлено, что морфологически у больных с длительно текущей *HCV*-инфекцией (*HCV* — вирус гепатита *C*) имеет место неалкогольный стеатогепатит, который также нуждается в соответствующей корригирующей терапии. В этой связи патогенетически оправданным является использование иммуномодуляторов и гепатопротекторов в комплексной терапии хронического вирусного гепатита *C* (ХВГС) [3].

Метадоксил — циклическое производное глутаминовой кислоты [4]. Препарат «Метадоксил» более 10 лет с успехом используют для лечения различной патологии печени [5–13]. Метадоксил (пиридоксол L-2-пирролидон-5-карбоксилат) представляет собой комбинацию

пиридоксина и пирролидона карбоксилата (циклического производного глутаминовой кислоты). Препарат усиливает синтез АТФ в митохондриях, препятствует подавлению активности триптофанпирролазы и способствует восстановлению уровня глутатиона в тканях печени. Глутатион является мощным антиоксидантом, следовательно, Метадоксил обладает выраженным антиоксидантным эффектом. Как показали исследования, Метадоксил способствует нормализации баланса свободных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в плазме крови. Это позволяет считать, что препарат обладает мембраностабилизирующим свойством. Таким образом, прием Метадоксила препятствует возникновению первичной структурной дегенерации гепатоцитов. Доказано его подавляющее действие на синтез фактора некроза опухоли (цитопротективное действие). Отмечено, что Метадоксил имеет антилипогенное действие посредством ингибирования стадии дифференцирования липогенеза, то есть препарат препятствует переходу преадипоцита в адипоцит, блокируя формирование и накопление жировой ткани [14]. Кроме того, Метадоксил ускоряет метаболизм алкоголя посредством активации ферментов, расщепляющих этанол (алкогольдегидрогеназы и ацетальдегиддегидрогеназы), тем самым усиливает элиминацию этанола и ацетальдегида из организма, снижая их цитотоксический эффект, защищая и восстанавливая поврежденные метаболические функции печени. Препарат обладает выраженным антифиброзным эффектом, так как снижает активность пролингидроксидазы, предотвращая накопление триглицеридов в гепатоцитах, что, в свою очередь, препятствует образованию фибронектина и коллагена. Данное свойство Метадоксила делает возможным его применение у больных ХГС для предотвращения развития фиброза и цирроза печени. Более того, разноплановые эффекты Метадоксила делают перспективным его использование при наличии комбинированной патологии печени: вирусного гепатита и неалкогольной или алкогольной болезни печени, вирусного и токсико-аллергического поражения. Представляется интересным исследование возможностей этого препарата для лечения холестатических форм вирусных гепатитов, особенно в случае развития неспецифических вирусных гепатитов, вызванных возбудителями из группы герпес-вирусов.

Материалы и методы

На кафедре инфекционных болезней СПбГМА им. И. И. Мечникова изучали гепатопротективное действие Метадоксила у больных ХГС и целесообразность его применения в комплексной терапии больных хроническим гепатитом. Под наблюдением находились 53 пациента ХГС от 18 до 50 лет со 2-м и 3-м генотипами *HCV*. Все участники исследования были разделены на две группы. В контрольную ($n=28$) вошли больные ХГС, получавшие стандартную противовирусную терапию, которая включала введение α -ИФН (препарат «Альтевир») и Рибамидила: Альтевир — парентерально в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю (понедельник, среда, пятница); Рибамидил — ежедневно в дозе 15 мг на 1 кг массы тела (в среднем по 800 мг/сут) в два приема строго в определенное время во время еды. Пациенты основной группы ($n=25$), кроме стандартной терапии (α -ИФН и Рибамидил), получали препарат «Метадоксил» в дозе 1500–2000 мг перорально. Курс лечения — 30 дней. Все пациенты — мужчины относительно молодого возраста (средний возраст больных основной группы — $28,6 \pm 4,3$ года; контрольной — $29,8 \pm 3,9$ года). Пациенты не имели тяжелых сопутствующих заболеваний, на момент исследования не употребляли наркотические препараты, однако в анамнезе практически у всех обследованных отмечалось периодическое употребление алкоголя 1–2 раза в неделю. Всех больные обследовали по общепринятой в гепатологической практике методике: проводили клинико-эпидемиологическое и иммуносерологическое обследования с определением маркеров гепатита *A*, *B* и *C*. Ни у одного из обследованных не были обнаружены маркеры гепатита *B* и *A*. У всех пациентов детектировались антитела к *HCV*. Больные обследованы вирусологически методом *PCR*. Из биохимических показателей анализировали гамма-глутаминтранспептидазу (ГГТП), щелочную фосфатазу, трансферазы (АЛТ и АСТ), билирубин, холестерин, триглицериды, белки крови. Все больные страдали ХГС с умеренной активностью и репликативностью вируса. При обследовании практически все пациенты обеих групп жаловались на слабость, повышенную утомляемость, периодически возникающие головные боли, диспепсические явления (тошноту, тяжесть и умеренные боли в правом подреберье). При пальпации органов брюшной полости

почти у всех больных выявляли увеличение размеров печени. Печень выступала из-под края реберной дуги на 2,5–4,0 см, край печени был уплотнен. У части больных определена спленомегалия. При биохимических исследованиях у 25 % пациентов обеих групп отмечали небольшую гипербилирубинемия (у пациентов основной группы в среднем — $22,8 \pm 4,5$, контрольной — $24,6 \pm 3,9$ мкмоль/л) за счет, в основном, связанной его фракции. У всех больных имело место умеренное повышение активности АЛТ (в среднем до $65,8 \pm 6,1$ Ед/л у пациентов основной группы и до $71,3 \pm 6,2$ Ед/л — у больных контрольной). Уровень ГГТП у пациентов обеих групп значительно превышал показатель здоровых лиц: у пациентов основной группы в среднем $189 \pm 8,3$ Ед/л, контрольной — $247 \pm 6,2$ Ед/л).

Больных обследовали в динамике: до начала терапии, дважды — в течение первого месяца лечения и через 1 месяц терапии, когда оценивали быстрый вирусологический ответ.

Результаты и обсуждение

На фоне терапии практически у всех пациентов наблюдали улучшение клинического течения заболевания. Уменьшились слабость, диспепсические явления, исчезла головная боль. При осмотре отмечали сокращение размеров печени. Однако если у всех пациентов основной группы печень к концу первого месяца терапии не выступала из-под края реберной дуги и ее размеры соответствовали показателям здоровых лиц, то у 26,3 % пациентов контрольной группы печень выступала из-под реберной дуги более чем на 4 см. У 31,5 % больных контрольной группы сохранялись боли и тяжесть в правом подреберье (табл. 1).

При анализе биохимических показателей установлено, что у всех пациентов основной группы уровень билирубина через 1 мес терапии не превышал показателей здоровых лиц (в среднем $16,7 \pm 3,4$ мкмоль/л), в то время как у пациентов контрольной группы нормальные значения билирубина наблюдали лишь у 5 больных (средние значения — $21,4 \pm 2,1$ мкмоль/л). Активность АЛТ у пациентов обеих групп приближалась к нормальным значениям на 30-й день наблюдения (табл. 2).

Интересные данные были получены при анализе маркеров холестаза — ГГТП и щелоч-

Таблица 1

Частота выявления основных клинических симптомов у больных ХВГС

Симптом	Частота выявления, %			
	основная группа		контрольная группа	
	до лечения	через 1 мес после начала терапии	до лечения	через 1 мес после начала терапии
Головная боль	16	—	13,1	—
Головокружение	8	—	5,2	—
Слабость	76	—	78,9	5,2
Снижение аппетита	56,0	—	55,2	13,1
Тошнота	48,0	—	55,2	—
Рвота	—	—	2,6	—
Боли и тяжесть в правом подреберье	72,0	—	92,1	31,5
Зуд кожи	42,0	—	16,0	—
Гепатомегалия > 4 см	88,0	—	97,3	26,3
Горечь во рту	—	—	13,1	—

Таблица 2

Динамика биохимических показателей у пациентов обеих групп

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Билирубин, мкмоль/л	23,8±4,1	16,7±2,3* Снижение на 30%	22,5±2,6	21,4±3,3* Снижение на 5%
АЛТ, Ед/л	98,4±14,6	29,8±9,7* Снижение на 70%	102,3±11,8	39,6±15,6* Снижение на 61%
АСТ, Ед/л	64,3±8,5	21,8±4,4* Снижение на 66%	59,6±4,1	29,5±5,0* Снижение на 50%
ГТПП, Ед/л	96,4±9,3	34,1±5,1 Снижение на 65%	102,8±6,4	98,8±6,1* Снижение на 40%

* $p < 0,05$

ной фосфатазы. Если у пациентов контрольной группы уровень ГТПП через месяц наблюдения составил $98,8 \pm 6,1$ Ед/л, то у пациентов основной группы этот показатель не превышал значений здоровых лиц (в среднем $34,1 \pm 5,1$ Ед/л). Уровень щелочной фосфатазы у всех больных основной группы через месяц терапии также приближался к нормальным значениям. При скинтиграфии печени и селезенки у пациентов основной группы через месяц лечения отмечали положительную динамику. Наблюдали уменьшение размеров печени, накопление препарата в печени с одновременным уменьшением его в селезенке и позвоночнике.

Еще одна чрезвычайно важная сторона вопроса, касающаяся уменьшения побочных явлений при лечении противовирусными препаратами. Практически у половины больных, получавших α -ИФН, после первых 2–3 инъекций наблюдали лихорадочную реакцию, боли в суставах, ломоту в теле, плохой сон и т.д. В последующем эти явления проходили. При назначении Рибамидила побочные действия усугублялись и принимали, порой, угрожающий характер. Так, у 15 из 28 больных контрольной группы, получавших Альтевир и Рибамидил, наблюдали выраженный депрессивный синдром, проявляющийся снижением настроения,

утратой интереса к жизни, причем у 8-ми больных депрессивное состояние сохранялось в течение всего периода лечения. При включении в терапию препарата «Метадоксил» побочные явления уменьшались. В частности, ни у одного пациента не было депрессивных переживаний, ни у кого не наблюдали кожных высыпаний и индивидуальной непереносимости препаратов.

Интересным является тот факт, что практически все пациенты отмечали отсутствие влечения к алкоголю во время терапии Метадоксилом. Это существенно для больных, получающих противовирусные препараты, так как исследования последних лет показали, что прием алкоголя и курение в процессе лечения резко снижают эффективность противовирусной терапии.

Таким образом, проведенные исследования показали, что Метадоксил улучшает самочувствие больных и уменьшает тягу к алкоголю. Основным критерием оценки эффективности применения Метадоксила у пациентов с хроническим гепатитом является нормализация биохимических показателей, отражающих активность патологического процесса в печени. У пациентов, в комплекс лечения которых был включен Метадоксил, к 4-й неделе терапии уровень общего, свободного и связанного билирубина, а также активность аминотрансфераз снижались до нормальных значений. Проведенные исследования позволяют заключить, что препарат «Метадоксил» обладает выраженными гепатопротективными свойствами и может с успехом использоваться при лечении больных ХВГС.

Таким образом, Метадоксил, разработанный итальянскими учеными как препарат для лечения алкогольной интоксикации и алкогольного абстинентного синдрома, может использоваться не только в наркологической практике, но и для лечения терапевтических, инфекционных и онкологических больных. Так, при исследовании эффективности применения Метадоксила для коррекции гепатотоксического действия химиотерапии у онкологических больных было показано, что данный препарат успешно нивелирует гепатотоксическое действие цитостатиков, не вызывая при этом значимых побочных эффектов и не снижая противоопухолевого действия химиопрепаратов [8]. Авторы убедительно показали, что использование Метадоксила у больных, получающих химиотерапию, позволило осуществить коррекцию нарушений функций печени. С уче-

МЕТАДОКСИЛ

(метадоксин)

УНИВЕРСАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

- нормализация биохимических показателей печени
- выраженная детоксикация
- усиленный антифиброзный и мембраностабилизирующий эффекты



Рег. удостоверение: П № 015489/01

СОСТАВ: 1 таблетка содержит 500 мг метадоксина

Доказанная эффективность и безопасный клинический профиль

115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23,
Дом ученых ОНЦ РАМН, 2 этаж, к. А
Тел.: (495) 324-9640, 324-9230
Факс: (495) 324-5508, 324-9140
www.cscrussia.ru

LABORATORIE
Ballacci

ESC LTD
"См Эс Си Лтд."

том полученных нами данных, перспективным представляется проведение более масштабного клинического исследования эффективности Метадоксила при лечении токсических гепатитов неалкогольного генеза, а также в качестве терапии сопровождения больных хроническим вирусным гепатитом, получающих противовирусную терапию.

Выводы

Терапию хронического гепатита необходимо проводить индивидуально с использовани-

ем препаратов, оказывающих влияние как на репликацию вируса, так и на разные звенья патогенеза. Включение в комплексную терапию больных препарата «Метадоксил» не вызывает развития нежелательных явлений, оказывает позитивное влияние на нормализацию клинических, биохимических и иммунных показателей. Полученный позитивный опыт использования препарата «Метадоксил» при лечении больных гепатитом *C* позволяет экстраполировать данный результат на другие формы вирусных инфекций, в том числе и на вирусный гепатит *B*.

Литература

1. Brok J. et al. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Arch. intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 2206–2212.
2. Cornberg M., Deterding K., Manns M. Present and future therapy for hepatitis C virus // Expert Rev. Anti. Infect. Ther. 2006. Vol. 4. № 5. P. 781–793.
3. Сологуб Т. В., Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Эффективность иммуномодуляторов в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов // В кн.: Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Рук. для врачей. М., 2007. С. 158–163.
4. Музыченко А. П., Руденко Г. М. Обобщенные результаты изучения препарата метадоксила // Новые лек. препараты. 1994. № 2. С. 3–13.
5. Козлова И. В., Сафонова М. В. Алкогольная болезнь печени в общеврачебной практике. Саратов, 2006.
6. Барскова В. Г., Кудяева Ф. М., Насонов Е. Л. Место метадоксила в лечении алкогольной болезни печени // Фарматека. 2008. № 5. С. 44–48.
7. Ведрова Н. Н., Гнездилова Н. Ю. Опыт применения метадоксила в комплексном лечении алкогольных поражений печени // Runet. 2011. <http://www.cscrossia.ru/rus/publications/metadoxil2.shtml>
8. Гершанович М. Л., Тихонова В. В. Применение метадоксила для коррекции гепатотоксического действия химиотерапии у онкологических больных // Вопр. онкол. 2002. Т. 48. № 4/5. С. 598–600.
9. Иванец Н. Н., Винникова М. А., Жиров И. В. и др. Использование метадоксила в комплексной терапии больных с зависимостью от алкоголя (результаты сравнительного исследования) // Runet. 2011. <http://www.cscrossia.ru/rus/publications/metadoxil1.shtml>
10. Кудяева Ф. М., Барскова В. Г., Насонов Е. Л. Применение Метадоксила у больных подагрой и с жировой болезнью печени, ассоциированной с алкоголем и метаболическим синдромом // Гастроэнтерология. 2008. № 6 (46). С. 23–26.
11. Annoni G. Metadoxine in Alcoholic Liver Diseases: Its Therapeutic Role // Clin. Trials. J., 1988. № 5. P. 333–341.
12. Calabrese V., Bombaci G., Calderone A., Rizza V. Effects of metadoxine on cellular free fatty acid levels in ethanol treated rats // Int. J. Tiss. Reac. 1993. № 15. P. 235–243.
13. Pellegrini-Giampietro D. E., Moroni F., Pistelli A. Pyrrolidone carboxylic acid in acute and chronic alcoholism. Preclinical and clinical studies // Progr. méd. 1989. № 80. P. 160.
14. Yang Y. V., Kim H. E., Ki S. H., Kim S. G. Metadoxine, an ion-pair and L-2-pyrrolidone-5-carboxylate, blocks adipocyte differentiation in association with inhibition of the PKA-CREB pathway // Arch. Biochem. Biophys. 2009. Vol. 488. P. 91–99.

T. V. Sologub, O. Yu. Osinovets, I. I. Tokin

I. I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy, St. Petersburg

Use Metadoksil in the treatment of chronic hepatitis C

The article describes the experience of hepatoprotector Metadoksil application in chronic hepatitis C (CHC) patients. Two groups of patients were compared: one treated only with standard antiviral therapy, which included α -IFN preparation Altevir and Ribamidil, and the other received in addition to standard therapy, Metadoksil. The use of hepatoprotector reduces the incidence of adverse effects of antiviral therapy and improves biochemical parameters.

Key words: chronic hepatitis C, virologic response, Metadoksil