

Использование препарата "Эспа-липон" В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Е.В. Эсауленко, А.А. Го, Т.А. Ветров

НИИ группа РАМН, отделение терапии хронических вирусных гепатитов Российско-итальянский центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург

Широкая распространенность и серьезный прогноз хронической HCV-инфекции [1,2] объясняют большое внимание, проявляемое к поиску методов адекватного лечения. Противовирусная терапия, применяемая на этапе хронического гепатита, способна замедлить или обратить прогрессирование процесса, а в ряде случаев даже вызвать элиминацию вируса из организма [5,13]. Применение моно- и комбинированной противовирусной терапии ограничивает, с одной стороны, возможное наличие противопоказаний, а с другой стороны, — развитие на фоне этой терапии побочных эффектов, таких как гриппоподобный синдром, гипергликемия вплоть до развития сахарного диабета, цитопения, аутоиммунный тиреоидит, психические нарушения и т.д. [9].

В связи с этим в комплексной терапии ХГС сохраняет свое значение патогенетическая гепатопротекторная терапия, направленная на защиту гепатоцитов от повреждающего действия факторов воспаления и токсических продуктов. Показано, что в патогенезе ХГС большую роль играют нарушения антиоксидантной защиты и оксидантный стресс [8, 10, 14]. В литературе имеются сообщения об успешном применении составили группу контроля. 8 больных получали эспа-липон в виде монотерапии, 6 больных - на фоне старта противовирусной терапией [11]. В последнее время все большее внимание уделяется препаратам альфа-липоевой кислоты [7, внутримышечно). В группе контроля 8 больных получали в особенно при появлении на нашем рынке ее высоко-дозных качестве патогенетической терапии реамберин 400,0 мл внутривенно капельно 1 раз в день в течение 10 дней, а 10 больных

Альфа-липоевая кислота, являясь одним из пяти кофакторов многостадийного процесса окислительного декарбоксилирования пирувата, играет одну из ключевых ролей в синтезе ацетил-КоА, следствием чего является активация цикла трикарбоновых кислот и образования энергии в организме [3]. Участвуя в регулировании углеводного и липидного обмена, влияет на обмен холестерина и глюкозы и тем самым способствует улучшению функции печени [3, 4]. Кроме того, альфа-липоевая кислота снижает АсАТ, глюкозы крови и потребность в витаминах Е и С, предотвращая их быстрое истощение. Альфа-липоевая кислота как мощный биологический антиоксидант [12] находит в настоящее время свое место в альтернативных схемах терапии ХГС [6], однако контролируемых исследований, посвященных применению этого препарата на фоне противовирусной терапии, не проводилось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность включения препарата «Эспа-липон» в комплексную терапию хронического гепатита С.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 33 больных хроническим гепатитом С (19 мужчин и 14 женщин в возрасте от 20 до 69 лет). Исследование больных помимо стандартного клинико-биохимического мониторинга перед началом терапии и через 4 недели после начала терапии включало в себя определение РНК вируса гепатита С в сыворотке крови больных и генотипирование.

У 6 больных (3 мужчин и 3 женщин) определялся генотип

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень активности АлАТ до начала лечения в группе больных ХГС, получавших лечение эспа-липоном, составлял $88,7 \pm 18,6$ ед/л (табл. 1). В группе контроля (больные ХГС, получавшие реамберин) этот показатель составил до лечения $84,6 \pm 22,3$ ед/л (различия достоверно, $p > 0,05$). Через 4 недели до начала лечения активность АлАТ у больных, получавших в составе комплексной патогенетической терапии эспа-липон, составила $89,1 \pm 18,9$ ед/л (различия со значением до лечения достоверно, $p = 0,967$). В группе больных, получавших реамберин, отмечалось достоверное повышение активности АлАТ до $93,5 \pm 24,9$ ед/л ($p = 0,022$). Динамика активности АсАТ в основной группе и в группе контроля достоверно не отличалась ($p = 0,349$ и $p = 0,589$ соответственно, табл. 1). Концентрация глюкозы на фоне лечения эспа-липоном достоверно снижалась с $5,1 \pm 0,4$ ммоль/л до $4,6 \pm 0,2$ ммоль/л ($p = 0,049$), в то время как на фоне лечения реамберинем такой динамики отмечено не было ($5,2 \pm 0,3$ и $5,4 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно, $p = 0,256$).

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентов, леченных эспа-липоном и реамберинем

1а, у двух мужчин-генотип 1б, у 19 больных (11 мужчин и 8 женщин) - генотип 3а. У двух больных определялся микст-

Показатель	Основная группа (эспа-липон)			Группа контроля (реамберин)		
	до лечения	4 недели	P	до лечения	4 недели	P
АлАТ	$88,7 \pm 18,6$	$89,1 \pm 18,9$	0,967	$84,6 \pm 22,3$	$93,5 \pm 24,9$	0,022
АсАТ	$51,3 \pm 7,2$	$46,9 \pm 4,0$	0,349	$47,2 \pm 10,0$	$45,2 \pm 10,6$	0,589
Глюкоза	$5,1 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,2$	0,049	$5,2 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,3$	0,256

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов, получавших противовирусную терапию интерфероном альфа в сочетании с эспа-липонам

Показатель	Основная группа (эспа-липона + интерферона-альфа)			Группа контроля (сс-интерферона)		
	до лечения	4 недели	P	до лечения	4 недели	P
АлАТ	102,7 ± 14,0	51,8 ± 11,4	0,025	134,2 ± 15,5	56,2 ± 29,9	0,001
АсАТ	46,7 ± 4,7	29,3 ± 4,8	0,032	63,0 ± 5,2	40,0 ± 6,5	0,001
Глюкоза	5,1 ± 0,6	4,3 ± 0,7	0,062	4,7 ± 0,7	4,9 ± 0,5	0,017
Уровень тромбоцитов	218,7 ± 59,0	183,1 ± 27,6	0,158	264,5 ± 78,8	183,0 ± 50,1	0,002

На фоне противовирусной терапии интерфероном альфа активность АлАТ снижалась как в основной группе (интерферона альфа + эспа-липона), так и в группе контроля (только интерферона альфа). В основной группе данный показатель составлял 102,7 ± 14,0 ед/л до лечения и 51,8 ± 11,4 ед/л через 4 недели от начала лечения (p = 0,025), а в контрольной группе - 134,2 ± 15,5 и 56,2 ± 29,9 ед/л соответственно (p = 0,001). Аналогичной была динамика активности АсАТ (табл. 2).

Включение эспа-липона в комбинированную терапию ХГС уменьшало частоту и выраженность побочных эффектов интерферонотерапии.

На фоне противовирусной терапии ХГС интерфероном альфа отмечалось небольшое статистически достоверное повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови с 4,7 ± 0,7 до 4,9 ± 0,5 ммоль/л (p = 0,017). Включение в комплексную терапию эспа-липона предотвращало повышение уровня глюкозы крови на фоне интерферонотерапии: в основной группе показатель составлял 5,1 ± 0,6 ммоль/л до лечения и 4,3 ± 0,7 ммоль/л через 4 недели от начала лечения (p = 0,062).

Уровень тромбоцитов на фоне интерферонотерапии закономерно снижался с 264,5 ± 78,8 в мкл до начала лечения до 183,0 ± 50,1 в мкл через 4 недели от начала противовирусной терапии (p = 0,002). Применение эспа-липона на фоне интерферонотерапии уменьшало проявления тромбоцитопении: в основной группе уровень тромбоцитов до лечения составлял 218,7 ± 59,0 в мкл, а через 4 недели от начала интерферонотерапии — 183,1 ± 27,6 в мкл (p = 0,158).

Включение эспа-липона в комплексную терапию ХГС также уменьшало проявление такого побочного эффекта интерферонотерапии, как лихорадочная реакция. В основной группе повышение температуры тела более 37,5°C регистрировалось после 1,7 ± 1,4 инъекции интерферона альфа, в то время как в группе контроля - после 5,2 ± 2,3 инъекции (p = 0,003).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование подтверждает уже известное положительное влияние эспа-липона на углеводный обмен [7]. Включение этого препарата в схемы патогенетической терапии оправдано у больных ХГС с тенденцией к гипергликемии.

Интерферона альфа остается основным препаратом для лечения ХГС. Одной из главных проблем интерферонотерапии является нередкое развитие побочных эффектов и осложнений. Основным побочным эффектом при старте интерферонотерапии является лихорадочная реакция. В нашей работе удалось показать достоверное уменьшение выраженности лихорадки в группе больных, получавших (помимо интерферона альфа) эспа-липона. Нам удалось также доказать роль альфа-липоевой кислоты в профилактике тромбоцитопении на фоне интерферонотерапии. Вероятно, такое действие эспа-липона связано с выраженной антиоксидантной активностью альфа-липоевой кислоты. Morisco F. et al. [11] также сообщают о положительном влиянии антиоксидантов на переносимость противовирусной терапии ХГС.

И, наконец, известно негативное влияние противовирусной терапии ХГС интерфероном альфа на углеводный обмен. Гипергликемия является известным осложнением, интерферонотерапии [9]. В нашем исследовании также удалось обнаружить

достоверное увеличение концентрации глюкозы у больных, получавших интерферона-альфа. В то же время, включение в комплексную терапию эспа-липона предотвращало повышение уровня глюкозы крови на фоне интерферонотерапии - уровень глюкозы крови до лечения и через 4 недели от начала терапии достоверно не отличался (p = 0,062) и даже наблюдалась тенденция к снижению уровня глюкозы крови у больных, получавших эспа-липона на фоне применения интерферона альфа.

ВЫВОДЫ

1. Включение эспа-липона в комплексную гепатопротекторную терапию показано у больных ХГС с нарушениями углеводного обмена.

2. Применение эспа-липона на фоне старта интерферонотерапии ХГС уменьшает выраженность побочных эффектов интерферона альфа - сокращает продолжительность гриппоподобного синдрома, предотвращает развитие гипергликемии и тромбоцитопении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Каганов Б.С., Учайкин В.Ф. и др. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей // *Вопр. современной педиатрии*. - 2004. - Т. 3, № 4. - С. 13-22.
2. Соринсон С.Н. Гепатит С // Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. - Гл. 9. - СПб.: ТЕЗА. 1998. - С. 201-245.
3. Логинова А.С., Нилова Т.В., Вендилов Е.А. и др. Исследование альфа-липоевой кислоты: динамика ее содержания в крови и ее эффекты на гемостаз при повреждении печени человека // *Фармакология и токсикология*. - 1990. - № 2. - С. 47-53.
4. Логинова А.С., Нилова Т.В., Вендилов Е.А. и др. Фармакокинетика липоевой кислоты и ее эффекты на процесс синтеза АТФ при митохондриальном и цитозольном окислении в гепатоцитах при повреждении человеческой печени // *Фармакология и токсикология*. - 1989. - № 4. - С. 78-82.
5. Barbara G., Di Lorenzo G., Soldini M. et al. Evaluation of long-term efficacy of interferon alpha-2b and ribavirin in combination in naive patients with chronic hepatitis C: an Italian multicenter experience: Ribavirin-Interferon in Chronic Hepatitis Italian Group Investigators // *J. Hepatol.* - 2000. - Vol. 33(3). - P. 448-455.
6. Berkson B.M. conservative triple antioxidant approach to the treatment of hepatitis C Combination of alpha lipoic acid (thioctic acid), silymarin, and selenium: three case histories. // *Med. Klin. (Munich)*. - 1999. - No 15;94 (Suppl 3). - P. 84-89.
7. Bustamante J., Lodge J.K., Uarcocci L. et al Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. // *Free Radic. Biol. Med.* - 1998. - No. 24(6). - P. 1023-1039.
8. Chrobot AM, Szaffarska-Szczepanik A, Drewa G Antioxidant defense in children with chronic viral hepatitis B and C // *Med. Sci. Monit.* - 2000 - No. 6(4). - P. 713-718.
9. Fried U.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. // *Hepatogology*. - 2002. - No. 36. - P. S237-S244.
10. Korenaga U., Okuda M., Otani K. et al. Mitochondrial dysfunction in hepatitis C // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2005. - No. 39 (4 Suppl 2). - P. S162-S166.
11. Morisco F., Vitaglione P., Carbone A. et al. Tomato-based functional food as interferon adjuvant in HCV eradication therapy // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2004. - No. 38 (6 Suppl). - P. S118-S120.
12. Packer L., Witt H.E., Tritschler H.J. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic. Biol. Med.* - 1995. - No. 19(2). - P. 227-250.
13. Poynard T., Marcellin P., Lee S.S. et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHT) // *Lancet*. - 1998. - No. 352. - P. 1426-1432.
14. Zhang IV., Cox A.G., Taylor E.W. Hepatitis C virus encodes a selenium-dependent glutathione peroxidase gene. Implications for oxidative stress as a risk factor in progression to hepatocellular carcinoma. // *Med. Klin. (Munich)*. - 1999. - No. 15;94 (Suppl 3). - P. 2-6.