На допомогу лікареві

УДК 159.9:61.616.3

О.Б. ВОРОЖБИТ
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Застосування адеметіоніну для уникнення появи депресії у хворих на хронічний гепатит С

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Близько 130...210 млн осіб у світі інфіковано HCV, що в середньому становить 3% світового населення. Відсоток інфікованих осіб коливається від 2,5% в країнах Європи до 15% в Єгипті, Монголії та деяких державах Центральної Африки. Щорічно зареєстровують приблизно 3...4 млн нових випадків, із яких 80% переходить у хронічну форму. До того ж *HCV*-інфекція є причиною 76% усіх випадків хронічних захворювань печінки та 65% трансплантацій печінки у розвинених країнах світу. Залежно від наявності супутніх чинників у 10...40% хворих розвивається цироз печінки або гепатоцелюлярна карцинома.

На сучасному етапі для лікування HCV застосовують комбіновану терапію *PegIFN-a2a* + *RBV* або *PegIFN-a2b* + *RBV*. Проте така терапія часто супроводжується численними побічними проявами, які ускладнюють і обмежують терапевтичні можливості. Особливо небезпечним побічним ефектом ІФН-терапії є депресія, яка не тільки впливає на результати лікування, його повноцінність і завершеність, але часто взагалі унеможливлює його проведення [1–7].

З 2012 р. в Україні введена потрійна терапія. Для лікування хронічного гепатиту С, 1 генотипу *HCV* (у комбінованій терапії з пегільованим інтерфероном альфа та рибавірином) у дорослих пацієнтів, які лікуються вперше або в тих, у кого попередня терапія виявилась неефективною, за відсутності декомпенсації функції печінки застосовують препарат *VICTRELIS* (діюча речовина Boceprevir) у поєднанні з *PegIFN-a2a* + *RBV*+ або *PegIFN-a2b* + *RBV* + Boceprevir. Ускладнення з боку психіки, що спричинює цей препарат, виявляються таким чином: дуже часто – тривога, депресія, безсоння, роздратування; часто – емоційна нестабільність, ажитація, розлади лібідо, порушення настрою, розлади сну; нечасто – агресія, гоміцидальні та суїцидальні думки, панічні атаки, параноя, зловживання алкоголем і наркотичними речовинами, розлади поведінки, злість, апатія, сплутаність свідомості, розлади розумової діяльності, неспокій; рідко – біполярні розлади, завершений суїцид, спроби суїциду, слухові та зорові галюцинації, психіатрична декомпенсація. Тривалість лікування залежить від низки факторів і становить 24 або 48 тижнів. Оскільки цей препарат застосовують у поєднанні з пегільованим інтерфероном та рибавірином, то слід очікувати збільшення ускладнень з боку психіки внаслідок сумації негативних побічних ефектів цих препаратів.

© Ворожбит О.Б., 2013

Ця проблема надзвичайно актуальна, оскільки, за даними ВООЗ, у світі понад 110 млн осіб мають депресивні розлади, а серед хворих з хронічними соматичними захворюваннями їх кількість становить 9,4%. Серед хворих на ХГС виявлено високий рівень поширення депресій: їх частота діагностується у 23...72% хворих на ХГС. Таким чином, більшість хворих на ХГС перебуває в групі ризику з розвитку депресії ще до початку ПВТ [8–14]. Отже, одним з найефективніших підходів до вирішення цієї проблеми є вивчення усіх можливих предикторів розвитку депресії під час ПВТ, її ймовірної важкості, а особливо запобігання її виникненню.

Мета дослідження – оцінити роль адеметіоніну, що дає змогу запобігти депресії та підвищує ефективність комбінованої противірусної терапії пегільованим інтерфероном альфа у хворих на ХГС з 1 *b* генотипом.

Матеріали та методи досліджень. У дослідженні брало участь 83 хворих на ХГС (1 *b* генотип *HCV*), серед них 41 чоловік, 42 жінки віком від 18 до 61 року, які отримували ПВТ. Основна група (39 осіб) отримувала пегільований ІФНа*2b* по 1,5 мкг на кг маси тіла один раз на тиждень, рибавірин по 800...1200 мг на добу і адеметіонін по 1 таблетці (400 мг) 3 рази на добу. Хворі групи порівняння (44 особи) отримували аналогічну противірусну терапію без адеметіоніну. Пацієнти отримували лікування протягом 48 тижнів. Період спостереження за всіма хворими після закінчення лікування становив 24 тижні. Додатково виконували тестування за шкалою Цунга (*Z-SDS Zung Self-Rating Depression Scale*). Діагноз ХГС був підтверджений згідно з прийнятими критеріями. В дослідженні не брали участь пацієнти, які мали супутню важку соматичну патологію, а також пацієнти з органічним ураженням головного мозку і психіатричною патологією. Усі хворі обстежені психопатологічно та за їхньою згодою проконсультовані психіатром.

Результати досліджень та їх обговорення. Швидку вірусологічну відповідь (ШВВ) отримали у 51% пацієнтів через 4 тижні лікування в основній групі і у 47% в групі порівняння. Рання вірусологічна відповідь (РВВ) через 12 тижнів констатована у 89 і 78% пацієнтів цих груп відповідно (рис. 1).

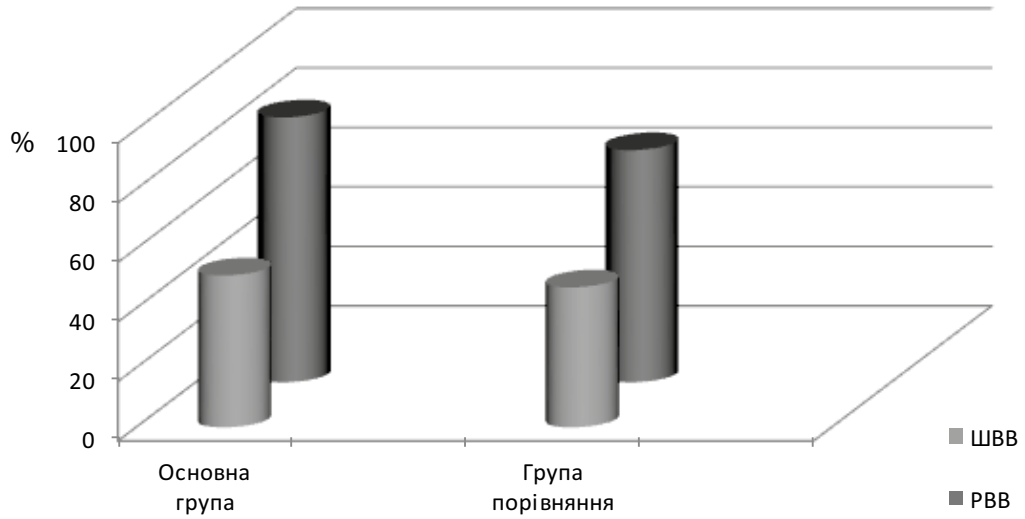

Рис. 1. Частота досягнення ШВВ та РВВ у хворих основної групи та групи порівняння

Група пацієнтів, які отримували адеметіонін, характеризувалася низкою чинників, які ускладнюють противірусну терапію, зокрема нозогенною реакцією, що сформувалася у відповідь на підтвердження діагнозу ХГС (як психотравмуючу подію), і була виявлена у 82% хворих основної групи. У 57% пацієнтів нозогенні прояви тривали понад два тижні і значно погіршували їх психоемоційний та фізичний стан. Оскільки нозогенну реакцію вважають одним із предикторів розвитку депресії під час проведення інтерферонотерапії у хворих на ХГС, то логічно припустити виявлення високого відсотка депресії серед пацієнтів цієї групи, проте лише у 26% пацієнтів основної групи до 12-го тижня лікування виникла депресія, тоді як у групі порівняння вона була властива 59% (рис. 2).

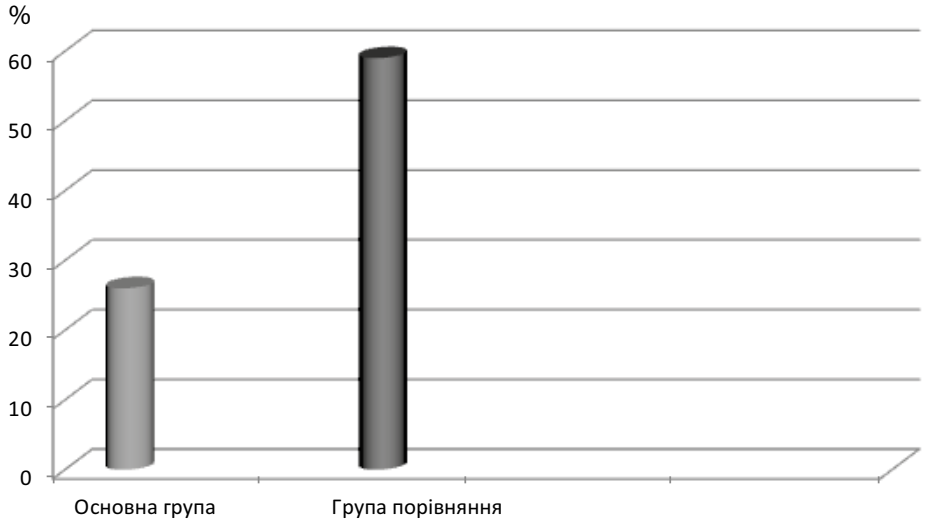

Рис. 2. Частота виникнення депресії у хворих основної групи та групи порівняння

Окрім цього, клінічно значущу депресію до 12-го тижня виявили тільки у 3%, тоді як у групі порівняння частота її розвитку становила 24% ($p<0,05$). Отже, призначення адеметіоніну відіграє суттєву роль у запобіганні виникнення депресії та підвищенні ефективності комбінованої противірусної терапії пегільованим інтерфероном альфа у хворих на ХГС. Отримані нами результати можна пояснити тим, що сучасні фармакологічні підходи до лікування депресії ґрунтуються на гіпотезі про те, що розлади настрою пов'язані з гетерогенними порушеннями регуляції системи біогенних амінів. Норадреналін і серотонін (5-гідрокси) – два нейромедіатори, які найбільш зумовлюють патофізіологічні прояви розладів настрою. Адеметіонін – це основне джерело метильних груп у головному мозку. Опосередковане адеметіоніном трансметилювання відіграє ключову роль у синтезі в центральній нервовій системі (ЦНС) нейротрансмітерів (нейромедіаторів) – норадреналіну, адреналіну, допаміну, серотоніну, гістаміну. Акцепторами метильної групи адеметіоніну в ЦНС є також жирні кислоти, фосфоліпіди і чимало інших з'єднань. Сьогодні вважають, що антидепресивний ефект адеметіоніну зумовлений його впливом на метаболізм нейротрансмітерів, плинність мембран нервових клітин і активність рецепторів [15–22]. Отже, беручи до уваги механізм розвитку депресії та здатність адеметіоніну впливати на основні ланки її виникнення, доцільно рекомендувати використання адеметіоніну з метою запобігти виникненню депресії у хворих на ХГС з 1 *b* генотипом під час проведення противірусної терапії.

Висновки. У хворих на ХГС з 1 *b* генотипом додавання адеметіоніну дозою 1200 мг на день до комплексної терапії ІФНа*2b* і рибавірином зумовлює високу частоту досягнення ШВВ і РВВ. Депресія на тлі застосування адеметіоніну в поєднанні з противірусними препаратами

розвивалася достовірно рідше і була менш виражена, ніж у пацієнтів, які не отримували адеметіонін. Таким чином, адеметіонін доцільно використовувати, щоб запобігти виникненню депресії у хворих на ХГС з 1 *b* генотипом під час проведення противірусної терапії.

Дослідження проводили серед хворих з 1 *b* генотипом *HCV*, оскільки саме цей генотип найбільш поширений на території України. Надалі будемо досліджувати роль адеметіоніну, що запобігає виникненню депресії та підвищує ефективність комбінованої противірусної терапії у хворих на ХГС з 2 та 3 генотипами вірусу гепатиту С, оскільки ці генотипи є предикторами розвитку депресії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Janssen H.* Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis / H. Janssen, J. Brouwer, R. Vander Mast, // J. Hepatol. – 1994. – 21 (2). – P. 241–243. 2. *Огурцов П.П.* Интерферон-индуцированная депрессия / П.П. Огурцов, Н.В. Мазурчик // Гепатологический форум. – 2006. – № 29. – С. 26–32. 3. *Смулевич А.Б.* К построению модели соматоформных расстройств / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, А.О. Фильц, И.В. Морковкина // Невропатол. и психиатрия. – 1991. – № 12. – С. 100–103. 4. *Смулевич А.Б.* Соматоформные расстройства (современные методологические подходы к построению модели / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, А.О. Фильц, И.В. Морковкина // Ипохондрия и соматоформные расстройства. – М., – 1992. – С. 8–17. 5. *Gleason O.* Major depressive disorder in hepatitis C: an open-label trial of escitalopram. Prim. Care Companion / O. Gleason, W. Yates, M. Philipsen // J.Clin. Psychiatry. – 2005. – 7(5). – P. 225–230. 6. *Hauser P.* A prospective study of the incidence and open-label treat-ment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. / P. Hauser, J. Khosla, H. Aurora et al. // Mol. Psychiatry. – 2002. – № 7. – P. 942–947. 7. *Бабкин Д.И.* Психические нарушения у больных хроническими диффузными заболеваниями печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Д.И. Бабкин. – М., 2001. 8. *Канищев А.В.* Непсихотические расстройства психической сферы у больных вирусными гепатитами (клиника, диагностика, принципы психотерапии): автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.В. Канищев. – Харьков, 2004. 9. *Жданов К.В.* Адеметионин в терапии хронического вирусного гепатита С. / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, А.Н. Рязанов // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009, – № 2 – С. 24–29. 10. *Crone C.* Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risk, screening, diagnosis, treatment and interferon-based therapy complications / C. Crone, M. Gabriel // J. Psych. Pract. – 2003. – Vol. 9. – P. 93–110. 11. *Czarnecki M.* Neuropsychiatric disorders in persons HCV infected – own observations / M. Czarnecki, M. Inglot, K. Malyszczak et al. // Epidemiol. – 2005. – Vol. 59 (2). P. 431–438. 12. *Fried M.* Peginterferonalfa-2a Plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M. Fried, M. Shiffman, K. Reddy et al. //N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347(13). – P. 975–982. 13. *Raison C.* Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management / C. Raison, M. Demetrashvili, L. Capuron, A. Miller // CNS Drugs. – 2005. – Vol. 19 (2). – P. 105–123. 14. *Zeuzem S.* Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic Hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia / S. Zeuzem, M. Buti, P. Ferenci et al. // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44 (1). – P. 97–103. 15. *Castellvi P.* Incidence and predictive factors of psychiatric disorders be fore and during treatment of Chronic hepatitis C with pegylated IFN-2a and ribavirin: prospective study / P. Castellvi, C. Diez-Quevedo, M. Miquel et al. // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44 (2). Suppl. 1, A. – P. 569. 16. *Barbaro G.* Good safety profile and effi cacy of leucocyte interfer-on-alpha in combination with oral ribavirinin treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a multicentre, randomised, controlled study / G. Barbaro, B. Grisorio, L. Fruttaldo et al. // Bio Drugs. – 2003. – Vol. 17 (6). P. 433–439. 17. *Scotto G.* Interferon-alpha (IFN alpha) daily dose versus IFN alpha plus ribavirin for-treatment-naive chronic hepatitis C patients infected by genotype 1b /G. Scotto // Bio Drugs. – 2003. – 17. – P. – 281–286. 18. *Aspinall R.* The management of side-effects during therapy for hepatitis C. Aliment / R. Aspinall, P. Pockros // Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 20 (9). – P. 917–929. 19. *Almasio P.* Efficacy of Peg-IFN alfa-2b versus Peg-IFN alfa-2a+ribavirin regiments in treatment – naive chronic HCV patients: a cumulative meta-analysis of retrospective data from 6 clinic sites / P. Almasio // Hepatology. – 2005. – Vol. 42 (4), Suppl. 1. – 671 A. 20. *Vignau J.* Interferon et depression: principales hypotheses physiopathologes / J. Vignau, L. Karila, O. Costisella, V. Canva // Encephale. – 2005. – Vol. 31 (3). – P. 349–357. 21. *Silva M.* Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic study to evaluate PegIntrons. PEG-IFN alfa-2a / M. Silva // Hepatology. Suppl. 1, A. 68. – P. 2004–2041. 22. *Grace M.* Site of pegylation and polyethyleneglycol molecule size attenuate interferon-alpha antiviral and Antiproliferative activities through the JAK/STAT signaling pathway / M. Grace, S. Lee, S. Bradshaw et al. // J. Biol. Chem.– 2005.– Vol. 280 (8). – P. 6327–6336.

Стаття надійшла до редколегії 14.05.13

ПРИМЕНЕНИЕ АДЕМЕТИОНИНА ВО ИЗБЕЖАНИЕ ПОЯВЛЕНИЯ ДЕПРЕССИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

О.Б. ВОРОЖБИТ
Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

В статье рассмотрена роль адеметионина в предупреждении возникновения депрессии и повышении эффективности комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) пегилированным интерфероном альфа у больных ХГС с 1 *b* генотипом. В исследовании принимали участие 83 больных ХГС (1 *b* генотип HCV), среди них 41 мужчина, 42 женщины в возрасте от 18 до 61 года, больные ХГС, получавшие ПВТ. Основная группа (39 человек) получала пегилированный ИФНа2b по 1,5 мкг/кг один раз в неделю, рибавирин по 800...1200 мг в сутки и адеметионин по 1 таблетке (400 мг) 3 раза в сутки. Больные группы сравнения (44 человека) получали аналогичную противовирусную терапию без адеметионина. Пациенты получали лечение в течение 48 недель. Период наблюдения за всеми больными после окончания лечения составил 24 недели. Дополнительно выполняли тестирование по шкале Цунга (*Z-SDS Zung Self-Rating Depression Scale*). Установлено, что у больных ХГС с 1 *b* генотипом HCV добавление адеметионина дозой 1200 мг в день в комплексную терапию ИФНа2b и рибавирина обуславливает высокую частоту достижения БВВ и РВО. Депрессия у пациентов, применявших адеметионин в сочетании с противовирусными препаратами, развивалась достоверно реже и протекала легче по сравнению с пациентами, которые не получали адеметионин.

Таким образом, адеметионин целесообразно использовать с целью предупреждения возникновения депрессии у больных ХГС с 1 *b* генотипом при проведении противовирусной терапии.

Ключевые слова: депрессия, хронический гепатит С, нтерферонотерапия, 1 генотип HCV, адеметионин, нозогения.

APPLICATION OF ADEMETIONIN FOR PREVENTION OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

O. VOROZHBYT
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Chronic hepatitis C remains one of the most important issues of modern medicine today. From 130 to 210 millions of people in the world are infected with HCV which is on average 3% of the world population. On the current stage for HCV treatment combined therapy is applied such as *PegIFN-a2a* + *RBV* or *PegIFN-a2b* + *RBV*, which is often accompanied with numerous side effects, among which especially dangerous effect is depression. Since 2012 a triple therapy has been introduced. For treatment of chronical hepatitis C of genotype 1 HCV medication Boceprevir is applied in combination with *PegIFN-a2a* + *RBV* + or *PegIFN-a2b* + *RBV*. Complications from the psychic side for this kind of medication particularly often is anxiety, depression, insomnia, irritation so there can be expected strengthening of complications from the psychic side as a result of summary of negative side effects after mentioned medications. Thus one of the most reasonable approaches for solution of the current problem is investigation of all the possible predictors of depression development during anti viral therapy and its probable complicacy especially prediction of its occurrence.

The goal of the paper was to estimate the role of ademetonin in prevention of depression occurrence and increase of efficacy of combined antiviral therapy pegilated with interferon alfa in patients with CHC with genotype 1.

For achievement of the current goal the research included 83 patients with CHC (1 *b* genotype HCV), among them 41 males, 42 females aged 18 to 61, patients CHC who received anti viral therapy. The main group (39 patients) received pegilated *IFN2b* in proportion 1,5 mmcd per kg of a body weight once a week, ribavirin – 800–1200 mmcd per day and ademetionin – 1 tablet (400 mmcd) 3 times a day. Control group (44 people) received the same antiviral therapy without ademetonin. Patients received treatment for 48 weeks. Observation period of all patients after finishing of treatment consisted of 24 weeks. Additionally a testing according Zung scale (Z-SDS Zung Self-Rating Depression

Scale) was carried out. Diagnosis CHC was confirmed according to the accepted criteria. The research did not include patients who had accompanied complicated somatic pathology as well as patients with organic brain lesions and psychiatric pathology. All of the patients were examined on psychopathological pathology and on their concerns consulted by psychiatrist.

Rapid viral reply (FVR) was received in 51% of patients after 4 weeks of treatment in the main group, and 47% in the control group. Early viral reply (EVR) after 12 weeks was stated at 89% and 78% in patients of these groups correspondingly. Nozogenic reaction was formed in answer to confirmation of diagnosis CHC (as psych traumatic event), and was revealed in 82% of the main group. Only in 26% of the patients at the 12th week of the treatment showed depression while in the control group depression was present only in 59 % of patients. Besides clinically significant depression before 12th week appeared only in 3%, while in the control group frequency of its development was 24% ($p<0,05$). Therefore, prescription of ademetionin plays a significant part in the prevention of depression and increase of efficacy of antiviral therapy with pegilated interferon alfa in patients with CH. It was determined that in patients with CHC with 1 *b* genotype addition of ademetionin in the dose 1200 mmcd per day to a complex therapy IFNa2b and ribavirin causes a high frequency of reaching RVR and EVR. Depression on the background of application of ademetionin combined with antiviral medications developed reliably more seldom and run easier comparing with patients who did not receive ademetionin. Ademetionin is advisable for application aiming to prevent occurrence of depression in patients with CHC with genotype 1b while performing antiviral therapy.

Key words: depression, chronic hepatitis C, interferonotherapy, HCV genotype 1 ademetionin, nosogenic reaction.