

ОЦІНКА ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТЕФЛАЗИДУ ПРИ ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ В

МАТЯШ Віктор Іванович, головний лікар, д-р мед. наук

БОБРОВА Ірина Анатоліївна, завідувач поліклінічного відділення, кандидат мед. наук.

ШЕВЧУК Валерій Борисович, заступник директора з науково-методичної роботи, заслужений лікар України, к-т мед. наук.

ВЛАСИК Тетяна Леонідівна, завідувач відділення детоксикації.

ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ІМ. Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО АМН УКРАЇНИ

Вірусний гепатит є однією з найпоширеніших хвороб у світі. Останнім часом спостерігається неспинне зростання кількості хворих на вірусні гепатити, зокрема гепатит В (ГВ). Щороку в Україні реєструється понад 100 - 200 тис. інфікованих вірусом гепатиту В.

Недостатня ефективність етіопатогенетичної терапії обумовлює значний відсоток (12-15%) уповільненого і хронічного перебігу, здатного призвести до цирозу печінки. Оскільки на ГВ хворіють переважно люди працездатного віку, а середня вартість лікування хворого становить понад 3 тис. гривень, це призводить до значних економічних збитків для держави. Для поліпшення лікування в розвинутих країнах розробляються нові противірусні препарати, переважно інтерферони та нуклеозидні похідні. Їх комплексне застосування поліпшує терапевтичний прогноз на 40-80 %, зменшуючи можливість хронізації інфекції. На жаль, більша кількість ліків іноземного виробництва недоступна громадянам України через їх високу вартість, а застосування монотерапії вітчизняним інтерфероном або індукторами інтерферону (циклоферон, аміксин та інші) не забезпечує стійкого терапевтичного ефекту у переважній більшості хворих. Тому доцільним є пошук нових противірусних препаратів, комплексної противірусно - імунокорегуючої та етіопатогенетичної терапії.

У 2001 році в Україні розроблено і затверджено новий противірусний препарат протефлазид з властивостями індуктора інтерферону та інгібітора протеаз ДНК у вірусомодифікованих клітинах. Наш досвід дав можливість передбачити доцільність застосування цього препарату для покращання ефективності лікування пацієнтів як з гострими, так і хронічними формами ГВ.

З метою оцінки терапевтичної ефективності протефлазиду при гострому та хронічному ГВ було проведено дослідження. До нього увійшло 40 хворих на ГВ віком від 18 до 60 років, у т.ч. 20 хворих на гострий, 20 – на хронічний ГВ. Гострий ГВ характеризувався переважно ускладненим перебігом (стійкий холестатичний та цитолітичний синдроми) на фоні супутньої патології. За клінічними даними у 12 хворих спостерігався тяжкий перебіг, у 8 — середньої тяжкості. До відділення екстракорпоральної терапії вони переводились з 3-5-го тижня хвороби. Хронічний ГВ характеризувався тривалим перебігом (від 8 місяців до 2 років), наявністю помірного цитолітичного, астеновегетативного та диспептичного синдромів, явищами помірного цирозу. Традиційна терапія цих хворих була неефективною, а у 12 пацієнтів застосування інтерферону або індукторів інтерферону погіршило загальний стан та перебіг хвороби.

Протефлазид застосовувався по 30 крапель на добу впродовж 3-х місяців при гострому ГВ, та впродовж 6-ти місяців — при хронічному ГВ. Патогенетична терапія включала: глюкозо-сольові розчини, вітаміни, глутаргін, судинні препарати, антиагреганти, а в найбільш складних випадках — рефортан, плазмаферез, невеликі дози гормонів.

Використовувались клінічні, лабораторні методи досліджень (ультразвукове дослідження (УЗД), аналіз гемограми, протейнограми, коагулограми, тимолової проби, концентрації білірубину, ферментів). Імунологічні показники (наявність і вираженість антигенного спектра: HBsAg, HbeAg, HbcAg та антитіл: IgM і IgG до HBeAg, IgM і IgG до HbcAg) та вірусологічні (наявність ДНК вірусу ГВ у крові) досліджувались в Українському клініко-діагностичному

центрі. Сироватковий інтерферон на фоні лікування досліджувався в лабораторії вірусології ІЕХ (керівник — д-р біол. наук Рибалко С.Л.).

Терапевтична ефективність протефлазиду у хворих на гострий ГВ

Аналіз клінічних проявів гострого ГВ на фоні застосування протефлазиду впродовж 3-х місяців дозволив визначити основні аспекти терапевтичного впливу препарату на клінічний перебіг хвороби. Основні загальностатистичні дані динаміки клінічних проявів ГВ представлені в таблицях 1, 2.

При застосуванні препарату впродовж одного місяця на фоні симптоматичної терапії позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 80% хворих: зменшення вираженості холестатичного та цитолітичного синдромів, зокрема трансферазної активності на 43,7 %, кількості загального білірубину на 65,3 % (з нормалізацією показників у 12 % пацієнтів при перебігу середньої тяжкості); зменшення розмірів печінки на 32,3 %. Покращання загального стану хворих, життєвої активності, діяльності шлунково-кишкового тракту спостерігалось у 88 % хворих. У 75 % осіб відзначалась стабілізація показників гемостазу, підвищення прокоагулянтної активності, протромбінового індексу, зменшення активності фібринолізу. Суттєвого зменшення диспротеїемії, кількості гамма-глобуліну в крові не спостерігалось.

Відсутність терапевтичного ефекту мала місце у 20 % випадків тяжкого перебігу ВГ і обумовлювалась утриманням трансферазної активності, гіпербілірубінемії на тому ж рівні, що й до лікування, або її зростанням. Однак при цьому хворі відчували часткове покращання загального стану. Слід зазначити, то препарат на фоні цитолітичного синдрому (при збільшенні активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартат-амінотрансферази (АсАТ) понад 5 разів) у 25 % пацієнтів протягом 5-10 діб підвищував активність цитолізу на 15-20 %, у 15 % — рівень білірубину в крові на 5-10 %.

При застосуванні препарату впродовж 2-х місяців позитивний терапевтичний ефект у 90 % хворих характеризувався подальшим зменшенням явищ гепатиту та покращанням загального стану, зокрема зменшенням цитолітичного та холестатичного синдромів, зниженням трансферазної активності на 80,8 % (з нормалізацією у 55 % хворих), кількості загального білірубину до нормального рівня у всіх хворих; зменшенням гепато - та спленомегалії на 55 %, пом'якшенням печінки; зменшенням диспротеїемії, кількості гамма-глобуліну, циркулюючих імунних комплексів у крові у 65 % хворих.

Табл. 1. Показники функціонального стану органів та систем у хворих на гострий ГВ при застосуванні протефлазиду (середньостатистичні дані у 20 хворих)

ПОКАЗНИКИ	До Лікування M±m	На фоні лікування		
		1 міс. M±m	2 міс. M±m	3 міс. M±m
Білірубін загальний мкмоль/л	185,2±9,9	37,8±2,8	23,5±1,3	12,5±1,4
АлАТ ц, ммоль/лг	6,3±0,8	1,31±0,2	0,78±0,1	0,64±0,02
АлАТ р, ммоль/лг	11,5±1,6	0,7±0,1	0,3±0,03	0,1±0,03
АсАТ ц, ммоль/лг	3,7±0,5	0,5±0,05	0,28±0,02	0,14±0,02
АсАТ р, ммоль/лг	4,9±0,6	0,1±0,01	0,1±0,03	0,1±0,01
Білок загальний, г/л	65,3±1,1	66,8±1,6	67,5±1,7	67,9±1,3
Глобуліни — α ₁ %	4,7±0,3	5,0±0,3	4,9±0,4	5,0±0,1
— α ₂ %	8,3±0,4	8,9±0,5	8,8±0,6	9,1±0,4
— γ %	21,7±0,6	20,9±0,9	26,7±0,8	20,2±0,6

Циркулюючі імунні комплекси, од.	75,0±3,9	69,8±3,1	54,0 ±2,7	41,6±2,6
Протромбіновий індекс, %	70,3±1,9	72,1±2,0	76,5±1,8	83,1±1,2
Печінка (розміри)*, см	+ 2,9±0,2	+ 2,5±0,3	+ 2,1±0,2	+ 1,5±0,1
Селезінка (розміри)*, см	+1,7±0,1	+ 1,5±0,1	+ 1,3±0,1	+ 0,9±0,1

Примітки:

*виступає з-під краю нижнього ребра;

ц – цільна;

р – розведена.

Табл. 2. Динаміка рівнів антигенів, антитіл та вірусемії у хворих на гострий ГВ при лікуванні протекфлазидом (20 хворих)

Спектр антигенів, антитіл, вірусів у крові	До лікування	Протягом 3-х місяців лікування (% хворих)		
	% хворих	1 міс.	2 міс.	3 міс.
HBV (Ag HBs)	85,0	75,0	-	35,0
HBV (Ag HBe)	20,0	10,0	0	0
HBV (IgG HBe)	-	80,0	-	80,0
HBV (IgM/GHBe)	95,0/90,0	100,0/100,0	95,0/100,0	80,0/100,0
Ig M/G HDV	5,0	-	5,0	5,0
ПЛР (кров) HBV	95,0	-	-	10,0

Примітка: ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція.

При застосуванні препарату впродовж 3-х місяців позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 95 % хворих і супроводжувався: подальшим зменшенням явищ гепатиту та покращанням загального стану, нормалізацією показників активності трансфераз у 80 % хворих та відсутністю холестатичного синдрому; зменшенням гепато - та спленомегалії на 62 %, відновленням структури печінки, зменшенням її зернистості (за даними УЗД); зменшенням кількості хворих з антигенами та вірусемією в крові на 25 %.

Динамічний нагляд упродовж 6-ти місяців за хворими після 3-місячного курсу лікування засвідчив, що стійкий позитивний ефект з нормалізацією трансфераз у крові, зменшенням кількості антигенів та вірусемії мав місце у 85 % хворих. Нестійкий позитивний терапевтичний ефект з періодичним підвищенням трансферазної активності, інколи білірубину, при позитивних змінах структури печінки відмічався у 10 % хворих (асоціація ГВ+ГС).

Терапевтична ефективність протекфлазиду у хворих на хронічний ГВ

Аналіз клінічних проявів хронічного ГВ на фоні застосування протекфлазиду впродовж 6-ти місяців дозволив визначити терапевтичний вплив препарату на клінічний перебіг хвороби. Основні загальностатистичні дані динаміки клінічних проявів хронічного ГВ представлені в таблицях 3-5.

При застосуванні препарату впродовж одного місяця позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 55 % хворих: зменшення вираженості цитолітичного та холестатичного синдромів, зокрема трансферазної активності на 37,8 %, кількості загального білірубину понад 80 %, до нормального рівня у 2/3 хворих; зменшення гепато - та спленомегалії на 23,8 %;

помірне покращання загального стану, зокрема діяльності шлунково-кишкового тракту, зменшення вираженості астеновегетативного синдрому.

При застосуванні препарату впродовж 3-х місяців позитивний терапевтичний ефект спостерігався у 80 % хворих: зменшення вираженості цитолітичного та холестатичного синдромів, зокрема зниження трансферазної активності на 70,8 % (з нормалізацією у 35 % хворих), кількості загального білірубину до нормального рівня у всіх хворих; зменшення гепато- та сплено-мегалії на 35,6 %, відновлення структури печінки, зменшення зернистості (за даними УЗД); зменшення диспротеїнемії, кількості гамма-глобуліну.

Табл. 3. Показники функціонального стану органів та систем у хворих на хронічний ГВ при застосуванні протефлазиду (середньостатистичні дані у 20 хворих)

ПОКАЗНИКИ	До лікування M±m	На фоні лікування		
		1 міс. M±m	2 міс. M±m	3 міс. M±m
Білірубін загальний мкмоль/л	72,5±6,1	28,7±3,1	15,5±2,7	14,5±2,1
АлАТ ц, ммоль/лг	3,5±0,6	1,2±0,1	0,7±0,05	0,6±0,04
АлАТ р, ммоль/лг	4,9±0,7	0,6±0,08	0,2±0,02	0,2±0,03
АсАТ ц, ммоль/лг	2,1±0,5	0,5±0,06	0,2±0,01	0,2±0,02
АсАТ р, ммоль/лг	1,7±0,2	0,2±0,01	0,1 ±0,02	0,1±0,03
Білок загальний, г/л	67,8±1,0	68,1±0,9	71,2±0,4	76,8±0,3
Глобуліни — α ₁ %	5,1±0,3	4,9±0,2	5,9±0,3	5,7±0,2
— α ₂ %	9,0±0,5	8,9±0,1	8,4±0,2	8,0±0,1
— γ %	23,3±0,9	22,5±0,8	22,3±0,5	21,9±0,2
Циркуючі імунні комплекси, од.	80,8±3,8	60,8±4,1	45,6 ±2,3	30,9±2,5
Протромбіновий індекс, %	71,5±1,1	75,5±1,2	78,9±0,9	80,1±0,4
Печінка (розміри)*, см	+ 3,3±0,2	+ 3,5±0,2	+ 3,1±0,1	+ 2,7±0,1
Селезінка (розміри)*, см	+2,1±0,1	+ 2,1±0,1	+ 2,0±0,1	+ 1,8±0,1

Примітки:

*виступає з-під краю нижнього ребра;

ц – цільна;

р – розведена.

Табл. 4. Динаміка рівнів антигенів, антитіл, вірусемії у хворих на хронічний ГВ при лікуванні протефлазидом (20 хворих)

Спектр антигенів, антитіл, вірусів у крові	До лікування (% хворих)	Тривалість лікування (% хворих)		
		1 міс.	3 міс.	6 міс.
HBV(Ag HBs)	65,0	65,0	60,0	55,0
HBV(IgG HBe)	100,0	100,0	-	100,0

HBV (IgM/GHbc)	90,0 /100,0	90,0 /100,0	75,0 /100,0	50,0 /100,0
Ig M /G HDV	15,0	-	15,0	10,0
ПЛР (кров) HBV	80,0	-	65,0	20,0

Примітки: ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція.

Табл. 5. Дані УЗД хворих на хронічний ГВ при лікуванні протекфлазидом.

ОЗНАКИ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ	До лікування (% хворих)	Протягом лікування (хворих)	
		3 міс.	6 міс
Ехогенність підвищена	100	65,0	45,0
Структура дрібнозерниста	5,0	20,0	-
Структура дрібно-середньозерниста	90,0	70,0	60,0
Структура середньо-крупнозерниста	15,0	10,0	10,0
Розширення портальних трактів	25,0	70,0	45,0

При вживанні препарату впродовж 6-ти місяців позитивний терапевтичний ефект мав місце у 85 % хворих: зменшення вираженості цитолітичного та відсутність холестатичного синдромів у 85 % хворих, зокрема зниження рівня циркулюючих імунних комплексів у крові у 65 % хворих; стійке покращання загального стану хворих: зменшення трансферазної активності на 81,5 % (з нормалізацією у 55 % хворих); зменшення гепато - та спленомегалії на 65 %, відновлення структури печінки, зменшення зернистості (за даними УЗД); стійке покращання загального стану хворих, відсутність астеновегетативного синдрому.

Стійкий позитивний ефект з нормалізацією трансфераз у крові мав місце у 55% хворих. Нестійкий позитивний ефект з періодичним підвищенням трансферазної активності спостерігався у 25 % хворих на фоні позитивних змін структури печінки, покращання загального стану.

Аналіз клінічних проявів ХГВ через 6 місяців після застосування протекфлазиду дозволив встановити, що стійкий позитивний ефект з нормалізацією трансфераз у крові мав місце у 65 % хворих, нестійкий позитивний ефект — у 35 % хворих і характеризувався періодичним підвищенням трансферазної активності при позитивних змінах структури печінки та покращанні загального стану. Відсутність терапевтичного ефекту мала місце у 10% хворих (ГВ-ГС) і характеризувалась утриманням трансферазної активності, структурними змінами печінки майже на тому ж рівні, що й до лікування, при частковому покращанні загального стану.

Негативного побічного ефекту при застосуванні протекфлазиду як при гострому, так і хронічному ВГ не спостерігалось.

ВИСНОВКИ

Протекфлазид у дозі 30 крапель на добу позитивно впливає на клінічний перебіг гострого та хронічного ГВ, обумовлюючи комбінований етіопатогенетичний терапевтичний ефект — регрес гепатаргії, відновлення функції печінки, зменшення можливості хронізації патологічного процесу.

При застосуванні препарату при тяжкому ГВ та середньої тяжкості (у т.ч. з ускладненим перебігом) на фоні етіопатогенетичної терапії з 2-го місяця хвороби впродовж 3-х місяців у 95

% хворих спостерігався терапевтичний ефект з поступовим регресом патологічного процесу, зменшенням антигенемії, активності реплікації вірусу, відновленням структури печінки.

При застосуванні препарату впродовж 6-ти місяців при хронічному перебігу ВГ у 85 % хворих спостерігався терапевтичний ефект, що характеризувався зменшенням інтенсивності цитолітичного синдрому, автоімунних процесів, антигенемії, активності реплікації вірусу, відновленням структури печінки.

Протефлазид легко переноситься хворими, не викликає негативного побічного (інтерферогенного) ефекту як при гострому, так і хронічному ВГ, може з успіхом застосовуватись у пацієнтів із супутньою патологією, коли генно-інженерні інтерферони протипоказані або викликають ускладнення.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бабак О.Я Хронические гепатиты. – Бліц Принт. Киев, 1999,-208с.
2. Возіанова Ж. І., Корчинський Н.Ч. Застосування препарату зеффікс у лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит В.// Сучасні інфекції. - 2002, № 1.-С. 38-41,
3. Возіанова Ж.І., Шкурба А.В., Печінка А.М., Корчинський Н.Ч. Лікування вірусних гепатитів. Метод. реком.// К., 2002.-20с.
4. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение - Донецк: 000 “Лебедь”, 2002,-166 с.
5. Дербак М.А. Клініко-імунологічна характеристика перебігу хронічних вірусних гепатитів В і С у Закарпатській області. Автореф. дисерт. канд. мед. наук. - К.,2002. – 20с.
6. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство. Пер.с нем. / Под. ред. А.А.Щептулина. - М.: Геотар Медицина, 1999. 432 с.
7. Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В. Хронічні захворювання печінки СПб.: “Лань”, 2000. – 192 с.
8. Рыбалко С.Л., Дядюн С.Т., Руденко А.В. и др. Протефлазид. Информационные материалы по свойствам и методикам применения. — Киев, 2002. -69с.
9. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты - С Пб.: Теза, 1998, - 332 с.
10. Чуба П.С.Перебіг вірусних гепатитів у осіб, які вживають наркотичні речовини. — Автореф. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук.-К., 2002 -20с.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.:Пер. с англ./ Под ред. З.Г.Апроксиной, Н.А. Мухина. — М.: Геотар Медицина, 1999. - 864с,

“Нова медицина” № 6 (17) 2004 (стр.36-39)

Всеукраїнський медичний журнал для лікарів та медичної громадськості.