



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82336** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 33/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2013 02566</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Голубовська Ольга Анатоліївна (UA), Кулеш Олена Валеріївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>01.03.2013</b>	(73) Власник(и):	<b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>25.07.2013</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.07.2013, Бюл.№ 14</b>		

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С НА ФОНІ ІМУНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування хронічного гепатиту С на фоні імунорезистентності включає медикаментозну корекцію імунорезистентності. Призначають метформін із розрахунку 20 мг/кг маси тіла під час або після прийому їжі не менше ніж за 6-3 місяців до початку та протягом всієї противірусної терапії. Дорослим на початку терапії метформін призначають по 500-850 мг 1 раз на день, через 10-15 днів після початку терапії дозу збільшують поступово 1 раз на тиждень на 500 мг.

UA 82336 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до гепатології, і може бути використана для лікування чи/або корекції інсулінорезистентності у хворих на хронічний гепатит С.

Вірусний гепатит С - є безперечним лідером серед головних причин хронічної патології печінки, що зумовлено значним поширенням, прогресивним зростанням захворюваності та широким діапазоном клінічних проявів, від мінімального до тяжкого ураження печінки, включаючи розвиток цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [1, 2]. За даними ВООЗ кількість інфікованих вірусним гепатитом С перевищує 750 млн. осіб, що складає біля 3 % населення землі. Ці невтішні показники продовжують зростати, із збільшенням числа хворих вірусним гепатитом на 7-15 % щорічно. Більш того, дані останніх досліджень демонструють, що протягом наступних десятиріч щорічна смертність від вірусного гепатиту С - інфекції зросте на 150-200 %, а пік смертності очікується в 2018 році [3, 4].

На сьогодні відома ціла низка факторів, як з боку макроорганізму - вік, стать, генетичні особливості, расова приналежність, коінфікування іншими гепатотропними вірусами, ВІЛ - інфекцією, різноманітні токсичні фактори, так і зі сторони мікроорганізму, тобто самого вірусу - генотип, вірусне навантаження, які як окремо, так і в поєднанні, впливають не тільки на природний перебіг ХГС, а й сприяють прогресуванню захворювання та знижують ефективність специфічної противірусної терапії, зменшуючи частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді [5, 6].

Останнім часом все частіше в медичній літературі зустрічаються повідомлення про вплив інсулінорезистентності на перебіг хронічного гепатиту С, прискорюючи формування фіброзу/цирозу печінки та негативно впливаючи на результати противірусної інфекції. Більшість спеціалістів визнають кількісну характеристику ступеню вираженості інсулінорезистентності, яка визначається HOMA - індексом (HOMA - Homeostatic Model Assessment), запропонований Matthews D.R. та співавторами у 1985 р., при якому беруться до уваги концентрація глюкози та вміст інсуліну натще. Індекс HOMA розраховується за формулою:  $\text{інсулін сироватки натще (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза плазми натще (ммоль/л)} / 22,5$ . Чим вище індекс HOMA, тим нижча чутливість до інсуліну і, відповідно, вища інсулінорезистентність. У здорових людей HOMA - індекс не перевищує 2,7 [7, 8, 9, 10].

При хронічному гепатиті С, вже на ранніх стадіях процесу, реплікація HCV може індукувати інсулінорезистентність. З'ясовано, що вірусний гепатит С може прямо втручатися в інсуліновий сигнальний каскад [11]. Саме тому особливої уваги заслуговує корекція інсулінорезистентності у хворих на хронічний гепатит С, шляхом призначення, перш за все, не медикаментозних (а саме модифікація способу життя - дієта, фізичне навантаження) та медикаментозних (використання лікарських засобів) методів її корекції, оскільки наявність імунорезистентності у хворих на хронічний гепатит С призводить до більш швидкого прогресування фіброзу/цирозу печінки та знижує ефективність стандартної противірусної терапії.

Відомим і основним не медикаментозним способом корекції імунорезистентності є модифікація способу життя, направлена на зниження/нормалізацію маси тіла, за допомогою дієтотерапії та помірних фізичних навантажень. Під дієтотерапією мається на увазі обмеження тваринних і гідрогенізованих жирів, виключення алкоголю та збільшення в раціоні продуктів з низьким глікемічним індексом (овочі і фрукти). Фізичні навантаження повинні бути помірної активності, протягом 30-60 хв. не менше 5-ти днів на тиждень, що включає в себе ранкову зарядку 10-20 хв. щоденно, швидку ходьбу до 30 хв. або не менш 5 км в день щоденно, плавання до 1 часу 3 рази на тиждень, їзда на велосипеді та ін. [12]. Але, в той же час відомо, що імунорезистентність не завжди супроводжується підвищеною масою тіла, що є недоліком даного способу [13, 14, 15].

Також відомим є спосіб застосування  $\alpha$  - ліпоєвої (тіоктової) кислоти (АЛК) для медикаментозної корекції імунорезистентності у хворих на хронічний гепатит С, який вибраний нами як прототип. АЛК належить до природних ліпофільних антиоксидантів, не стимулює продукцію інсуліну, але підвищує інсулінопосередковане використання глюкози тканинами, є вираженим антиоксидантом, блокує активацію серинових кіназ, які потенційно опосередковують інсулінорезистентність [16]. Саме кінази є одним із головних регуляторів транскрипції ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF-  $\kappa\text{B}$ ), запобігаючи постійній його активації, тим самим зменшуючи вираженість імунорезистентності та запобігає розвитку НАЖХП, сприяє зниженню вмісту глюкози в крові та накопиченню глікогену в печінці. Зазвичай, терапію АЛК з внутрішньовенного введення по 600 мг 5-10 днів, надалі переходячи на пероральний прийом. Недоліком даного способу є повернення імунорезистентності на вихідний рівень після припинення прийому препарату.

В основу корисної моделі поставлена задача вирішити питання щодо призначення метформіну пацієнтам з хронічним гепатитом С на фоні імунорезистентності, що дасть

можливість зменшити прояви імунорезистентності та підвищити ефективність протівірусної терапії.

У численних дослідженнях встановлено, що метформін - речовина, що володіє вираженою гіпоглікемічною дією, яка розвивається тільки за умови гіперглікемії. Важливо, що у пацієнтів з нормальним рівнем глюкози в плазмі крові препарат не виявляє гіпоглікемічної дії, тобто у пацієнтів відсутній ризик розвитку гіпоглікемії. У пацієнтів з гіперглікемією препарат знижує вихідний рівень глюкози в плазмі крові, а також рівень глюкози після прийому їжі.

Задача корисної моделі - створення такого способу корекції імунорезистентності, який би дозволив зменшити вираженість її, тим самим підвищив би ефективність специфічної протівірусної терапії.

Технічний результат - підвищення ефективності корекції імунорезистентності у хворих на хронічний гепатит С, що дасть можливість покращити ефективність стандартної протівірусної терапії.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який передбачає медикаментозну корекцію імунорезистентності, згідно з корисною моделлю, призначають метформін із розрахунку 20 мг/кг маси тіла під час або після прийому їжі не менше ніж за 6-3 місяців до початку та протягом всієї протівірусної терапії, дорослим на початку терапії метформін призначають по 500-850 мг 1 раз на день, через 10-15 днів після початку терапії дозу збільшують поступово 1 раз на тиждень на 500 мг.

Отримані результати динаміки імунорезистентності у хворих з хронічним гепатитом С обробляють статистично з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою комп'ютерного пакета Statistica.

Апробацію запропонованого способу проведено на кафедрі інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця у 86 хворих на хронічний гепатит С на фоні імунорезистентності, з нормальним рівнем глікемії. Всі пацієнти були розділені на дві групи, до 1-ї групи увійшло 46 пацієнтів із імунорезистентністю, яким призначався метформін в залежності від маси тіла, до II-ї, контрольної групи увійшло 40 пацієнтів, які також мали імунорезистентність, але метформін їм не призначався, корекцію імунорезистентності в даній групі пацієнтів проводили за допомогою модифікації способу, а саме дієтотерапії та помірних фізичних навантажень. Всі пацієнти, які увійшли у дослідження були співставлені за статтю, віком ( $36 \pm 1,5$ ) та генотипом вірусу. Слід зауважити, що у дослідження не увійшли пацієнти з цукровим діабетом II типу.

Одержані дані дослідження динаміки імунорезистентності у пацієнтів з хронічним гепатитом С, яким призначався метформін, та у пацієнтів з хронічним гепатитом С з імунорезистентністю, яким призначена модифікація способу життя наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показник	I - група (n=46)		II - група (n=40)	
	ХГС на фоні IP + метформіном по 20 мг/ кг маси тіла		ХГС на фоні IP + модифікація способу життя (дієтотерапія та фізичні навантаження)	
	До терапії	Після 3-х міс. терапії	До терапії	Після 3-х міс. терапії
НОМА-IR	4,0±0,14	3,34±0,11	3,95±0,14	3,75±0,13
Статистичний показник, p	* p<0,05		* p>0,05	

\* p<0,05, різниця достовірна  
p>0,05, різниця не достовірна

Як видно із даних, наведених в таблиці 1, у всіх пацієнтів з хронічним гепатитом С на фоні імунорезистентності є характерним вищий за норму НОМА-IR (норма НОМА-IR  $\leq 2,7$ ). У пацієнтів 1-ї групи, з хірургічним гепатитом С на фоні імунорезистентності (IP), яким призначався метформін з розрахунку 20 мг/кг маси тіла, протягом 3-х місяців, НОМА-IR достовірно зменшувався (p<0,05). У пацієнтів 2-ї групи, яким призначено модифікацію способу життя, також дещо зменшувався НОМА - IR, але різниця виявилась не достовірна (p>0,05). Отримана картина динаміки імунорезистентності чітко демонструє перевагу саме медикаментозної корекції над не медикаментозною, тим більше, що корекція способу життя

направлена в цілому на зниження маси тіла, а як відомо, імунорезистентність не завжди розвивається при збільшеному ІМТ, також, слід зазначити, що заходи по модифікації способу життя в реаліях малоефективні, як за нашими даними, так і за даними багатьох дослідників, які стверджують, що дієти притримується лише 6-9 % пацієнтів (Ueno T. et al., 1997; Cortez-Pinto H. et al., 2006; Machado M.V. et al., 2008).

Наводимо приклад застосування запропонованого способу.

Приклад 1. Хвора Ч., 41 р., історія хвороби № 878, госпіталізована на стаціонарне лікування в інфекційне відділення зі скаргами на помірну загальну слабкість, абдомінальний дискомфорт, незначне зниження апетиту, періодичні болі в суглобах. На основі клініко-анамнестичних та лабораторних даних був встановлений діагноз: Хронічний гепатит С (РНК ВГС «+»), 1в генотип. Гіпертонічна хвороба 1 ст. Хронічний панкреатит. Ожиріння Іа ст. (ІМТ 34,8 кг/м<sup>2</sup>). В лабораторних показниках відмічалось підвищення активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ), також було встановлено наявність ІР (НОМА-ІР-6,9). Пацієнтці було призначено метформін, з розрахунку 20 мг/кг маси тіла, що становило 2500 мг/добу протягом 3-х місяців. Вже на початку терапії метформіном, протягом першого місяця імунорезистентність зменшилась (НОМА-ІР-5,3), хвора схудла на 5 кг. Наприкінці терапії, хвора схудла на 10 кг, значно зменшилась імунорезистентність (НОМА-ІР-3,4).

Приклад 2. Хвора С., 38 р., історія хвороби № 1168, госпіталізована в гепатологічний центр на стаціонарне лікування зі скаргами загальну слабкість, швидку втомлюваність, абдомінальний дискомфорт, періодичну нудоту. На основі клініко-анамнестичних та лабораторних даних встановлено діагноз: Хронічний гепатит С (РНК ВГС «+»), 3 генотип, стадія фіброзу F 3-4 (METAVIR). Хронічний панкреатит. ІМТ в межах норми (ІМТ 25,8 кг/м<sup>2</sup>). В лабораторних показниках відмічалось підвищення активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ, ГГТП), а також було встановлено наявність ІР (НОМА-ІР-5,3). Пацієнтці було призначено метформін, з розрахунку 20 мг/кг маси тіла, що становило 2000 мг/добу протягом 3-х місяців. Вже на початку терапії метформіном, протягом перших 1-го місяця, ІР зменшилась (НОМА-ІР-4,8), слід зауважити, що хвора майже не схудла. Надалі, ІР поступово зменшувалась, і наприкінці терапії значно знизилась в порівнянні з вихідним рівнем (НОМА-ІР-3,2).

Приклад 3. Пацієнтка Н., 58 р., історія хвороби № 2548. При госпіталізації в інфекційне відділення скаржилась на незначну загальну слабкість, періодично відчуття важкості в правому підбер'ї. На основі клініко-анамнестичних та лабораторних даних був встановлений діагноз: Хронічний гепатит С (РНК ВГС «+»), 3 генотип, стадія фіброзу печінки F 2-3 (METAVIR), виражений гепатостеатоз. Хронічний панкреатит. Гіпертонічна хвороба ІІ ст. Ожиріння Іа ст. (ІМТ 34,2 кг/м<sup>2</sup>). При проведенні лабораторних досліджень було виявлено підвищену активність АлАТ, АсАТ, ГГТП, також було встановлено наявність ІР (НОМА-ІР-6,8). Пацієнтці було призначено метформін, з розрахунку 20 мг/кг маси тіла, що становило 2500 мг/добу протягом 3-х місяців. Вже протягом 1-го місяця лікування метформіном спостерігалась позитивна динаміка, зменшилась ІР (НОМА-ІР-5,3), пацієнтка схудла на 7 кг, в біохімічному дослідженні крові знизилась активність трансаміназ, а головне, майже повністю нормалізувалась ГГТП. Пацієнтка відмітила значне покращення в загальному стані, регресував астеновегетативний, та значно зменшився диспептичний синдром. Протягом наступних 3-х місяців лікування метформіном вираженість ІР значно зменшилась (НОМА-ІР-4,5). Цікавим виявилось позитивна динаміка гепатостеатозу під час проведення УЗД печінки після навіть 3-х місячної терапії метформіном.

Таким чином, запропонований спосіб може використовуватись для корекції/лікування стану імунореактивності у хворих на хронічний гепатит С, виявлення та подальша корекція якого матиме позитивний вплив не тільки на ефективність лікування хронічного гепатиту С, а й на прогресування патології печінки в цілому.

Джерела інформації:

1. Chien-HuaChen, Shang-Tao Lin, Chi-Chieh Yang, Yung-Hsiang Yeh, Chien-Long Kuo, Chiu-Kue Nien The Accuracy of Sonography in Predicting Steatosis and Fibrosis in Chronic Hepatitis C / Dig Dis Sci (2008) 53:.. - P. 1699-1706.

2. Андрейчин М.А. Вірусні гепати і рак печінки / [Андрейчин М.А., Дрижак В.І., Рябоконь О.В., Копча В.С.] - Тернопіль: ТДМУ, 2010.-188 с.

3. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver -, disease in the United States. / Hepatology, 2000.-31:.. - P. 777-82.

4. Harris H. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study / H. Harris // BMJ.-2002. - Vol. 324. - P. 450-453.

5. Андрейчин М.А. Вплив шкідливих факторів виробничого і невиробничого характеру на субпопуляційний склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у хворих на хронічний гепатит С / М.А. Андрейчин, О.В. Рябоконь // Інфекційні хвороби.-2004. - № 3. - С. 19-24.

6. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А., Шагинян В.Р., Рубан О.Н. Характеристика и тенденции развития эпидемического процесса гепатита С в Украине // Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби).-2011. - № 1 (13). - С. 9-18.

7. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostatic model Assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // Diabetologia.-1985.-28. - P. 412-19.

8. Ferrannini E., Mari A. How to measure insulin sensitivity // J. Hypertens.-1998. - Vol. 16. - P. 895-906.

9. Haffner, S.M., Seppo, L., Ronnema, T. et al. (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. New England Journal of Medicine 339:. - P. 229-234.

10. Allison M, Wrehitt T., Palmer C. et al Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. J. Hepatology, 1994. - 21. - P.1135-1139.

11. Romero-Gomez M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response / M. Romeo-Gomez // Rev. Esp. Enferm. Dig.-2006. - Vol. 98 (8). - P. 605-615.

12. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American heart Association / National heart. Lung, and blood Institute scientific statement // Circulation.-2005. - V. 112. - P. 2555-2580.

13. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and fibrosis progression / J.M. Hui, A. Sud, G.C. Farrell [et al.] // Gastroenterology.-2003. - Vol. 125. - P. 1695-1704.

14. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV-RNA level, and liver fibrosis / R. Moucari, T. Asselah, D. Cazals-Hatem [et al.] // Gastroenterology.-2008. - Vol. 134. - P. 416-423.

15. Mehta S.H., Brancati F.L., Sulkowski M.S., Strathdee S.A., Thomas D.L. // Ann. Intern. Med.-2000.-133 (8). - P. 592-9.

16. Jacob S., Henriksen E.J., Tritschler H.J., Augustin H.J., Dietze G.J. Improvement of insulin-stimulated glucose-disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.-1996. - V. 104. - P. 284-288.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хронічного гепатиту С на фоні імунорезистентності, що включає медикаментозну корекцію імунорезистентності, який **відрізняється** тим, що призначають метформін із розрахунку 20 мг/кг маси тіла під час або після прийому їжі не менше ніж за 6-3 місяців до початку та протягом всієї противірусної терапії, дорослим на початку терапії метформін призначають по 500-850 мг 1 раз на день, через 10-15 днів після початку терапії дозу збільшують поступово 1 раз на тиждень на 500 мг.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601