

© Біла-Попович Г.С., Суремченко М.С., Рокутов С.В., Дубовик В.С., 2007
УДК 616.36-002-056.83-08

Г.С. Біла-Попович, М.С. Суремченко, С.В. Рокутов, В.С. Дубовик
ВИКОРИСТАННЯ БУПРЕНОРФІНУ У НАРКОЗАЛЕЖНИХ
ХВОРИХ НА ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

Дніпропетровська державна медична академія, міська поліклініка № 5

Представлені дані про використання бупренорфіну як препарату замісної терапії у наркозалежних пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом (ХВГ). Відмічено його пригнічувальний вплив на процеси запалення в печінці, що підтверджувалось нижчими показниками альфа-фактору некрозу пухлин (ФНП- α), гамма-інтерферону (ІФН- γ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), рецепторного антагоністу інтерлейкіну-1 (РА ІЛ-1) у групі пацієнтів, які отримували бупренорфін, порівняно з наркозалежними особами з абстинентним синдромом. Важливими моментами використання бупренорфіну є також запобігання абстинентному синдрому та суперінфікуванню іншими вірусами, припинення токсичного впливу та профілактика передозування сурогатів опію.

Ключові слова: бупренорфін, вірусні гепатити, наркоспоживачі, абстинентний синдром.

Опіати залишаються головною проблемною групою наркотиків в Україні, які представлені, насамперед, кустарно виготовленими препаратами опію (КВПО) для внутрішньовенного введення. Наркотики, особливо сурогати опію, досить негативно впливають на патогенез вірусних гепатитів (ВГ) [1-4]. Абстинентний синдром (АС) різко погіршує стан хворих, перебіг і прогноз вірусних гепатитів (ВГ). Абстиненція призводить до повторного наростання інтоксикації та жовтяниці, білірубін- і ферментемії, порушення білково-синтетичних функцій печінки, негативно впливає на активність антистресових систем, систем протеолізу та антипротеаз, перекисне окислення ліпідів та інтерферогенез [1].

З огляду на можливість розвитку абстиненції та її негативних наслідків при ВГ у наркозалежних пацієнтів категорично вимагати повну відмову від наркотику можна тільки за умови активної терапії, розробленої разом з наркологом. У випадку неможливості відмови від сурогатів опію в терапії ВГ у наркозалежних хворих, з метою зменшення токсичного навантаження на гепатоцити і профілак-

тики абстиненції, пацієнтам можна рекомендувати замісну терапію фармакологічними аналогами опіатів та агоністами опійних рецепторів.

З 2006 р. на базі наркологічного відділення 5-ї міської поліклініки м. Дніпропетровська проводиться замісна терапія наркозалежних хворих еднокком (бупренорфіном) – препаратом, що дозволений законодавством України для використання із замісною метою.

Бупренорфін (еднок) характеризується властивостями часткового агоніста μ -рецепторів і часткового антагоніста k -рецепторів опіатів [5-7]. Бупренорфін зв'язується з μ -рецепторами настільки сильно, що він пригнічує дію інших агоністів. Але разом з цим його власна активність до μ - та b -рецепторів дуже низька, а до k -рецепторів не визначається. Завдяки цим властивостям бупренорфін зменшує потребу в застосуванні інших опіоїдів. Препарат може призначатися тільки наркологами в спеціальних наркологічних центрах і клініках, що звичайно обмежує його широке використання.

Метою дослідження було вивчення впливу бупренорфіну на імунологічні показники наркозалежних з ХВГ та обґрунтування необхідності замісної терапії при ВГ на тлі наркозалежності.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 52 наркозалежних хворих (38 чоловіків та 14 жінок), які постійно отримували бупренорфін у формі таблеток для сублінгвального прийому по 4-12 мг 1 раз на добу. Вік хворих коливався в межах від 30 до 40 років, стаж прийому наркотичних речовин більше 8 років. Досліджено 22 наркозалежних з хронічним вірусним гепатитом (ХВГ) з мінімальною активністю (група вивчення) (рівень АлАТ сироватки крові перевищував норму не більше ніж у 3 рази), причому 14 з них були в I-II стадіях ВІЛ-інфекції, не отримували антиретровірусну терапію і не мали активної форми туберкульозу. Діагноз хронічного вірусного гепатиту встановлювали на основі клініко-біохімі-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

чних і серологічних даних (визначення антитіл до основних антигенів HCV, HBV методом ІФА), а також детекції у крові нуклеїнових кислот HCV, HBV за методом полімеразної ланцюгової реакції. Розподіл хворих за етіологічним фактором гепатиту був наступним: ВГ В – 8, С – 6 та В+С – 8 осіб.

Визначення вмісту в сироватці крові цитокінів ІЛ-1РА, ІФН- α , ФНП- γ та ІЛ-6 визначали методом ІФА за допомогою тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Першу групу порівняння склали 10 наркоспоживачів з ХВГ з мінімальною активністю, які вживали кустарно виготовлені наркотики, другу групу – 15 наркоспоживачів з абстинентним синдромом без ознак гострого чи загострення хронічного гепатиту. Контрольну групу склали 20 здорових донорів. Результати дослідження

оброблені методами варіаційної статистики. Вірогідність відмінностей визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

У наркозалежних хворих з ХВГ з мінімальною активністю, які приймали бупренорфін, показник протизапального цитокіну ІЛ-1РА був на рівні наркоспоживачів з ХВГ з мінімальною активністю, які вживали КВПО, та практично на рівні донорів, але майже в 3 рази нижчий, ніж цей показник у наркозалежних з абстинентним синдромом (табл. 1). Така картина не суперечить даним літератури, які свідчать про незначний вміст у крові маркерів гострої фази при наркоманії [8-10].

Таблиця 1

Рівень цитокінів сироватки крові у наркоспоживачів, ($M \pm m$) пг/мл

Група дослідження	ІФН- γ	ФНП- α	ІЛ-6	ІЛ-1РА
ХВГ на тлі бупренорфіну (n=22)	19,2 \pm 0,9 ^{1,2,3}	0,86 \pm 0,04 ^{1,2}	3,58 \pm 0,16 ^{1,2,3}	42,1 \pm 2,1 ^{2,3}
ХВГ (n=10)	30,8 \pm 1,3 ^{1,3}	6,50 \pm 0,30 ^{1,3}	7,40 \pm 0,29 ^{1,3}	48,2 \pm 2,4 ³
АС (n=15)	11,3 \pm 0,5 ^{1,2}	0,94 \pm 0,04 ^{1,2}	10,16 \pm 0,42 ^{1,2}	131,2 \pm 5,7 ^{1,2}
Донори (n=20)	7,8 \pm 0,3	0,55 \pm 0,02	4,11 \pm 0,15	46,5 \pm 2,2

Примітки: 1 – достовірна ($P < 0,05$) різниця порівняно з показниками донорів; 2 – з показниками наркоспоживачів з ХВГ; 3 – з показниками наркоспоживачів з АС.

Рівень ІФН- γ у дослідній групі був майже в 2 рази вищим від показника донорів та нижчим, ніж при ХВГ з мінімальною активністю у наркоспоживачів, які вживали КВПО. При дослідженні ІФН- γ у групі наркозалежних з абстинентним синдромом без ознак гострого чи загострення хронічного гепатиту виявлено низький його рівень, майже в 2 рази нижчий, ніж при ХВГ у наркозалежних осіб, які приймали бупренорфін, та майже в 3 рази нижчий, ніж у групі наркоспоживачів КВПО. Як відомо, ІФН- γ призводить до активації зірчастих клітин печінки та підсилення процесів фіброзу в печінці [11]. Таким чином, бупренорфін не позбавлений профіброгенної дії, але вона значно слабша, ніж при прийомі КВПО, що містять токсичні домішки.

Найнижчий рівень ФНП- α виявлено в групі вивчення – (0,86 \pm 0,04) пг/мл. Деяко вищий середній показник ФНП- α у другій групі порівняння (наркозалежні з абстинентним синдромом без ознак гострого чи загострення хронічного гепатиту), що свідчить про значнішу інтоксикацію в разі абстиненції. Найвищий рівень ФНП- α зареєстровано у хворих на ХВГ з мінімальною активністю, які вживали КВПО, що пов'язано як з проявами саме гепатиту, так і з дією токсичних домішок у КВПО.

ФНП- α запускає багато цитокінових каскадів і відіграє важливу роль як початковий медіатор токсичних ефектів, який звільнюється системою моноцит/макрофаг у відповідь на дію агресивних факторів [12, 13]. Таким чином, найнижчий рівень ФНП- α у групі вивчення відповідає практично відсутності подразнення бупренорфіном макрофагально-моноцитарної ланки імунітету.

Високі рівні ІЛ-6 зареєстровані в обох групах порівняння, тоді як у групі вивчення цей показник практично не відрізнявся від аналогічного у донорів. Зв'язок ІЛ-6 із синтезом білків гострої фази доведено в багатьох роботах [12-14]. Таким чином, низький рівень ІЛ-6 при ХВГ з мінімальною активністю на тлі прийому бупренорфіну свідчить про пригнічення даного процесу.

Висновки

1. Характер цитокінового профілю свідчить про переважання гальмівної дії бупренорфіну на запальні процеси в печінці, що може запобігати розвитку тяжких форм ВГ у цієї категорії хворих.

2. Позитивними сторонами використання бупренорфіну є також припинення токсичного впливу сурогатів опію, запобігання передозуванню «вуличних» наркотиків і суперінфікуванню іншими

вірусами з парентеральним механізмом передачі, а постійний прийом препарату під наглядом нарколога дає можливість контролювати процес лікування та покращує соціальну адаптацію таких пацієнтів.

Література

1. Чуба П.С. Перебіг вірусних гепатитів у осіб, які вживають наркотичні речовини: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2002. – 20 с.
2. Бондаренко А.М. Особливості патогенезу та терапії парентеральних вірусних гепатитів у хворих, які вживають наркотики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2005. – 42 с.
3. Возианова Ж.И., Сенюк О.Ф., Чуба П.С., Пишель В.Я. Некоторые особенности состояния иммунитета больных вирусным гепатитом В+С, употребляющих наркотики // Лаб. диагностика. – 1998. – № 4. – С. 21-24.
4. Кожевникова Г.М., Ющук Н.Д. Вирусные гепатиты у наркоманов // Лечащий врач. – 1998. – № 4. – С. 23-24.
5. Heidbreder C.A., Hagan J.J. Novel pharmacotherapeutic approaches for the treatment of drug addiction and craving // Cur. Opin. Pharmacotherapy. – 2005. – N 5. – P. 107-118.
6. Sporer K.A. Buprenorphine: A primer for emergency physicians // Ann. Emerg. Med. – 2004. – V. 43, N 5. – P. 580-584.
7. Vocci F., Acri J., Elkashef A. Medications development for addictive disorders: The state of the science // Am. J. Psychiatry. – 2005. – V. 162. – P. 1432-1440.
8. Пиголкин Ю.И., Гасанов А.Б. Органы иммунной системы при хронической наркотической интоксикации // Суд.-мед. экспертиза. – 2006. – № 2. – С. 3-8.
9. Наумова Т.А., Панченко Л.Ф., Пирожков С.В. Нарушения иммунного статуса и патология печени у молодых потребителей героина // Вестн. РАМН. – 2003. – № 3. – С. 32-36.
10. Ильченко Л.Ю., Царегородцева Т.М., Федотова Т.Ф. и др. Изучение цитокинового профиля при поражениях печени у больных с алкоголизмом и наркоманией // Гепатология. – 2004. – № 2. – С. 21-24.
11. Минушкин О.Н., Леонтьев С.И., Масловский Л.В. и др. Применение дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброзообразования в печени у больных с хроническими гепатитами // Там же. – 2005. – № 1. – С. 16-23.
12. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 13-17.
13. Буеверов А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени // Там же. – 1998. – № 5. – С. 18-21.
14. Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Третьякова Т.В., Бикбавова Р.К. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени // Гепатология. – 2005. – № 1. – С. 4-7.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

APPLICATION OF BUPRENORPHINE AT THE PATIENTS WITH NARCOTIC DEPENDENCE AND VIRAL HEPATITIS

H.S. Bila-Popovych, M.S. Suremenko, S.V. Rokutov, V.S. Dubovyk

SUMMARY. The article presents the data on application of buprenorphine as a drug for substitutive therapy at the patients with narcotic dependence and chronic viral hepatitis. The oppressing influence of buprenorphine on inflammation processes in liver, proved by the lower parameters of IL-6, TNF- α , IL-1 RA, is marked at the patients receiving buprenorphine, in comparison with the drug abusers with abstinence syndrome. The important points of buprenorphine application are also the prevention of abstinence syndrome and contamination of other viruses, the discontinuance of toxic influence and the prevention of overdose of opium substitutes.

Key words: buprenorphine, viral hepatitis, drug abusers, abstinence syndrome.