
ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ФОРМИРОВАНИЕ УСТОЙЧИВОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПЕГ-ИФН α 2b И РИБАВИРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИСХОДНОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

**О.О. Хафисова, Т.С. Поликарпова,
Н.В. Мазурчик, П.П. Огурцов**

Кафедра госпитальной терапии
Медицинский факультет

Российский университет дружбы народов

ул. Трофимова, 26, стр. 2, городская больница, Москва, Россия, 115432

Хронические вирусные поражения печени являются одной из главных причин роста смертности населения в РФ и за рубежом от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В настоящее время, в качестве весьма значимого прогностического фактора снижения эффективности противовирусной терапии (ПВТ) при хроническом гепатите «С» (ХГС), особый интерес представляет инсулинорезистентность (ИР). Проанализировано 114 взрослых (старше 18 лет) пациентов с ХГС, впервые проходивших ПВТ ПегИФН α 2b и рибавирином в Центре изучения печени медицинского факультета РУДН (РФ, Москва) в 2008—2010 гг. Из них исходно инсулинорезистентность (НОМА-индекс более 2) имели 59 пациентов. Пациенты, имевшие инсулинорезистентность, были поделены на 2 группы. Пациентам первой группы ($n = 22$) с инсулинорезистентностью, но без нарушений углеводного обмена, назначался метформин в дозе 20 мг/кг/сут с их информированного согласия. Пациенты второй (контрольной) группы метформин не получали ($n = 37$).

Независимо от наличия или отсутствия ожирения ИР выявлена у 37% пациентов с нормальной массой тела. Коррекция ИР метформином оправдана начиная от значения НОМА-IR ≥ 2 , при любом генотипе HCV и значительно улучшает результаты ПВТ Пег-ИФН α 2b и рибавирином, особенно у пациентов с низкой или нормальной массой тела. Метформин, в качестве третьего компонента терапии ПВТ Пег-ИФН α 2b и рибавирином, безопасен и эффективен. Медикаментозная коррекция инсулинорезистентности — это новая цель в лечении гепатита С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, инсулинорезистентность, метформин.

Хронические вирусные поражения печени (в значительной степени хронический гепатит «С» (ХГС)) являются одной из главных причин роста смертности населения в РФ и в зарубежных странах от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 2].

В настоящее время, в качестве весьма значимого прогностического фактора снижения эффективности противовирусной терапии (ПВТ) при ХГС, особый интерес представляет инсулинорезистентность (ИР) [3, 4, 5], определяемая НОМА-индексом [6].

Закономерно предположить, что лечение ИР перед началом и/или во время терапии пегилированными интерферонами может повысить частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО). Похудение (на фоне диеты, направленной на потерю 10% массы тела) перед началом лечения пегилированными интерферонами и рибавирином у 32 больных с 1-ым генотипом ХГС и метаболическим синдромом значительно уменьшило ИР и улучшило эффективность ПВТ [7]. К сожалению, данные по частоте УВО у участников этого исследования недоступны. В то же время известно, что ИР не всегда сопровождается повышенной массой тела [8].

Таким образом, нормализация массы тела при подготовке к ПБТ может оказаться недостаточной для коррекции ИР у значительной части пациентов.

М. Romero-Gomez и соавторы провели проспективное, многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в 19 испанских больницах [9]. В исследование вошли 123 пациента с генотипом 1 вируса гепатита С (НСV-1) и инсулинорезистентностью (НОМА-ИР более 2). Увеличение частоты УВО достоверно различалось у женщин, получающих метформин. Авторы заключили, что применение схемы ПегИнтерферон α + рибавирин + метформин должно быть стандартом лечения у женщин с ХГС и инсулинорезистентностью, так как это значительно увеличит частоту достижения УВО. Также авторы сообщили о немаловажном факте хорошей переносимости пациентами этой трехкомпонентной терапии.

Таким образом, в настоящее время активно изучается применение метформина как новой составляющей терапии у пациентов с ХГС: когда начинать лечение метформином, как долго его проводить и в какой период — противовирусной терапии или совместно с ней.

Целью данного исследования явилось изучение частоты ИР у больных ХГС, с различной массой тела и в оценке влияния метформина (в дозе 20 мг/кг/сут. в течение всего курса комбинированной противовирусной терапии Пег-ИФН α 2b и рибавирином) на УВО у пациентов с хроническим гепатитом С при исходной инсулинорезистентности.

Материалы и методы. Нами проанализированы 114 взрослых пациентов старше 18 лет с ХГС, впервые проходивших ПБТ ПегИФН α 2b и рибавирином в Центре изучения печени медицинского факультета РУДН (РФ, Москва) в 2008—2010 гг. Из них исходно инсулинорезистентность (НОМА-индекс более 2) имели 59 пациентов.

Из исследования исключались больные со следующими дополнительными этиологическими факторами поражения печени: этаноловый и лекарственный фактор, коинфекция HBV, болезнь Вильсона—Коновалова, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз. Исключались так же больные с ВИЧ-инфекцией, гипотиреозом и сахарным диабетом I и II типов, при этом концентрацию глюкозы крови натощак более 6,7 ммоль/л расценивали как сахарный диабет [14].

Пациенты, имевшие инсулинорезистентность, были поделены на 2 группы. В первую группу вошли 22 пациента с инсулинорезистентностью, но без нарушений углеводного обмена. Им назначался метформин в дозе 20 мг/кг/сут. с их информированного согласия, принимая во внимание безопасность применения метформина у лиц, проходящих ПБТ ХГС с нормальным углеводным обменом [9]. Метформин назначался либо одновременно с ПБТ, либо за 3—6 месяцев до начала ПБТ и далее в течение всего курса терапии. Пациенты второй (контрольной) группы метформин не получали ($n = 37$). Всем пациентам с ИР рекомендовалось оздоровление образа жизни, в том числе увеличение физической активности и снижение массы тела, низкокалорийная диета.

Обследование пациентов включило в себя определение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ) в кг/м², проведение общего и биохимического анализа крови. Концентрацию HCV-РНК определяли с помощью количественной

полимеразной цепной реакции (с использованием Cobas Amplicor HCV Monitor, версия 2.0 фирмы Roche, США, порог чувствительности — $43\text{-}6,9 \times 10^7$ МЕ [15] до начала лечения и далее — через 4 и 12 недель. Если при этом вирусная РНК не обнаруживалась, для подтверждения ее исчезновения из крови использовали качественный тест (с использованием Amplicor фирмы Roche, порог чувствительности — 50 МЕ) [16]. Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводилось исследование уровня инсулина и глюкозы в сыворотке крови натощак и оценка инсулинорезистентности с применением НОМА-индекса, который рассчитывался по формуле:

$$\text{НОМА-индекс} = \frac{\text{Уровень инсулина натощак (МЕ/мл)} \cdot \text{Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)}}{22,5}$$

ИР диагностировалась при индексе НОМА > 2 [6]. Всем больным проводилась терапия ПегИФН $\alpha 2b$ в дозе 1,5 мкг/кг массы тела/неделю и рибавирином в дозе 15 мг/кг массы тела/сутки. При 1-ом генотипе HCV длительность лечения составляла 48 недель, при 2-ом или 3-ем генотипах HCV — 24 недели.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica версии 6,0 для Windows.

Результаты. Из 114 больных с ХГС инсулинорезистентность имела у 59 (51,7%) человек, из них 34 пациента с ХГС HCV-1 и 25 пациентов с ХГС HCV-2/3.

Среди пациентов с ХГС, с НОМА-ИР ≥ 2 , артериальная гипертензия (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) встречалась у 20% ($n = 12$), повышенная масса тела (ИМТ > 25 кг/м 2) — у 52% ($n = 30$), гепатомегалия — у 56% ($n = 33$), гипергликемия натощак — у 41% ($n = 24$), гиперхолестеринемия — у 29% ($n = 17$), высокая вирусная нагрузка — у 42% ($n = 25$), НОМА-ИР от 2—4 у 64% ($n = 38$), НОМА-ИР ≥ 4 у 36% ($n = 21$). Среди пациентов с ХГС, с НОМА-ИР < 2 , артериальная гипертензия (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) встречалась у 14% ($n = 8$), повышенная масса тела (ИМТ > 25 кг/м 2) — у 49% ($n = 26$), гепатомегалия — у 51% ($n = 28$), гипергликемия натощак — у 37% ($n = 20$), гиперхолестеринемия — у 27% ($n = 15$), высокая вирусная нагрузка — у 38% ($n = 21$).

Основные клинко-лабораторные показатели представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных ХГС с исходной ИР, получающих и не получающих метформин в дозе 20 мг/кг/сут.

Клинко-лабораторные показатели	Больные ХГС с исходной ИР, получающие метформин ($n = 22$)	Больные ХГС с исходной ИР, не получающие метформин ($n = 37$)	Статистическая значимость различий (p)
Возраст, лет	$34,8 \pm 1,6$	$38 \pm 1,5$	0,09
Пол, м/ж (%)	14/8 (64%/36%)	23/14 (62%/38%)	0,44
Генотип, 1/2+3 (%)	9/13 (41%/59%)	25/12 (67%/33%)	0,8
Масса тела, кг	$81,8 \pm 3,7$	$84,5 \pm 2,7$	0,27
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	$996\ 126 \pm 202\ 428$	$2\ 014\ 019 \pm 788\ 327$	0,15
АЛТ, Ед/л	139 ± 34	97 ± 13	0,097
АСТ, Ед/л	$104,2 \pm 42$	$54,7 \pm 6,9$	0,079
Глюкоза натощак, ммоль/л	$5,57 \pm 0,17$	$5,4 \pm 0,1$	0,5

Окончание

Клинико-лабораторные показатели	Больные ХГС с исходной ИР, получающие метформин ($n = 22$)	Больные ХГС с исходной ИР, не получающие метформин ($n = 37$)	Статистическая значимость различий (p)
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	$21,2 \pm 3,9$	$16,8 \pm 1,3$	0,1
HOMA-IR	$5,2 \pm 0,9$	$4,2 \pm 0,35$	0,124
Креатинин, мкмоль/л	$84,3 \pm 3,05$	$87,04 \pm 6,5$	0,38
Общий билирубин, мкмоль/л	$15,6 \pm 1,9$	$13,6 \pm 0,8$	0,15
Выраженный фиброз (F3, F3-4, F4) по METAVIR, кПа	$9,5 \pm 0,76$	$9,8 \pm 0,48$	0,37

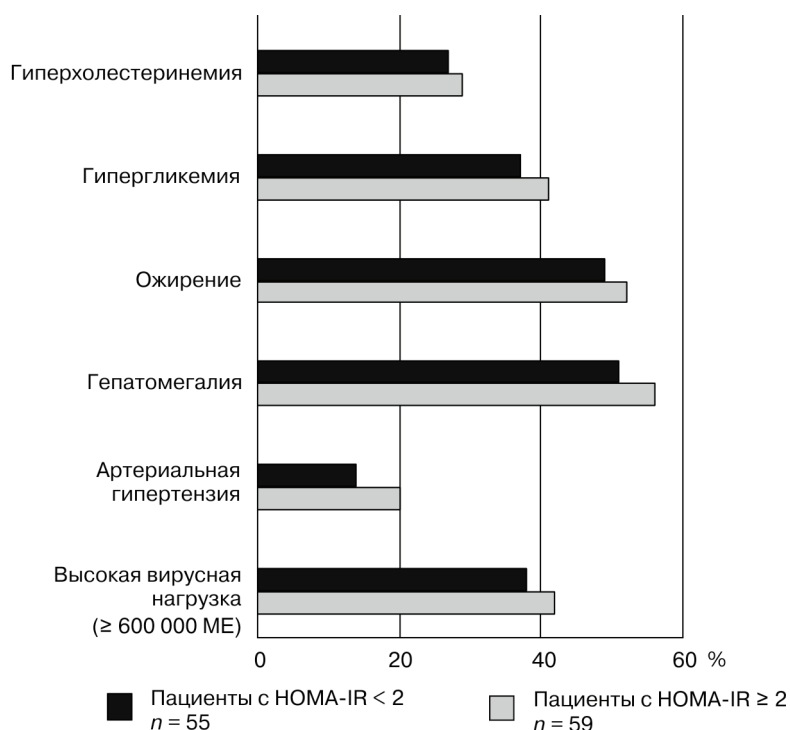


Рис. 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ХГС в зависимости от уровня HOMA-IR

В группе пациентов, получавших метформин (группа 1) в течение ПВТ, доля достигших УВО составила 95% (21 из 22), тогда как в группе пациентов, не получавших метформин (группа 2), число достигших УВО составило лишь 43% (16 из 37), $p = 0,0001$.

Частота достижения УВО отдельно анализировалась в данных группах также в зависимости от генотипа HCV. Так, пациенты с 1-ым генотипом HCV, получающие метформин, достигли УВО в 89% случаев (8 из 9), а пациенты с 1-ым генотипом HCV, не получающие метформин, лишь в 60% (15 из 25), $p = 0,0001$. Пациенты с 2/3 генотипом HCV, получающие метформин, достигли УВО в 100% (13 из 13), в то время как пациенты, не получающие метформин, — в 84% (10 из 12), $p = 0,0001$ (рис. 2.).

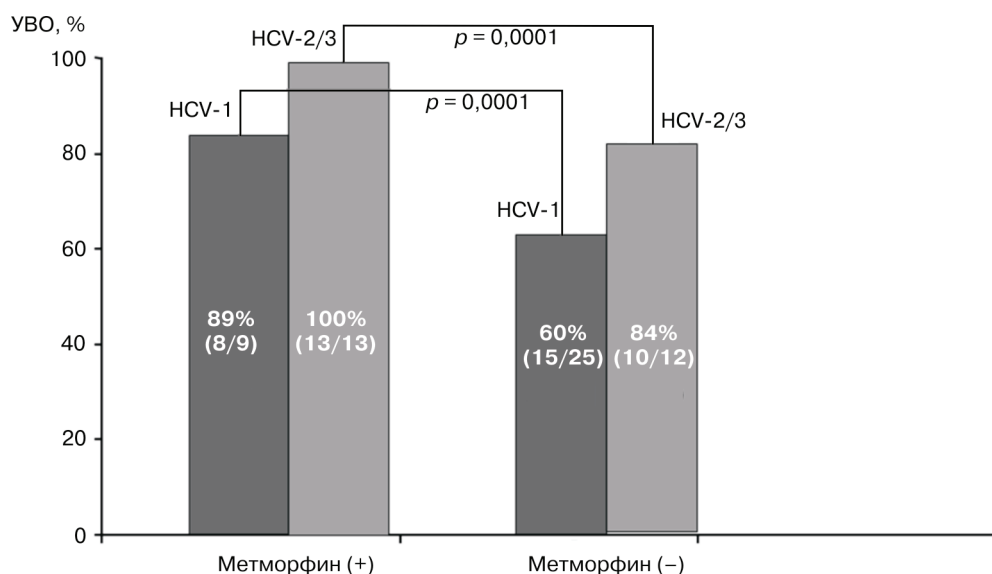


Рис. 2. Доля пациентов, достигших УВО в группах сравнения (получавшие и не получавшие метформин), в зависимости от генотипа HCV

Среди пациентов с HCV-1, получающих метформин и достигших УВО, у 88% (7 из 8) пациентов определялась низкая вирусная нагрузка (более 600 000 МЕ), а среди пациентов с HCV-1, не получающих метформин, достигших УВО, — у 80% (12 из 15) определялась низкая вирусная нагрузка (более 600 000 МЕ), $p = 0,88$.

Пациенты обеих групп были разделены на подгруппы в зависимости от массы тела. Итак, среди пациентов, получающих метформин ($n = 22$), было 13 человек с ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ и 9 человек с нормальной массой тела (ИМТ $\leq 25 \text{ кг/м}^2$), а среди пациентов, не получающих метформин ($n = 37$), было 24 человека с повышенной массой тела и 13 человек с нормальной массой тела. Пациенты в первой группе (получавшие метформин) с повышенной массой тела достигли УВО в 77% (10 из 13), тогда как пациенты второй группы (без метформина) с повышенной массой тела достигли УВО лишь в 34% (8 из 24), $p = 0,0001$. Пациенты с нормальной массой тела, получавшие метформин, достигли УВО в 100% (9 из 9), тогда как пациенты с нормальной массой тела, не получавшие метформин, — в 46% (6 из 13), $p = 0,0001$ (рис. 3).

Стоит отметить, что статистически масса тела при применении метформина в обеих подгруппах снижалась в одинаковой пропорции. В группе пациентов, получающих метформин, средний уровень массы тела до начала терапии составил $81,8 \pm 3,7 \text{ кг}$, а после завершения терапии $76,5 \pm 3,5$, $p = 0,15$. В группе пациентов, не получающих метформин, средний уровень массы тела до начала терапии составил $84,5 \pm 2,7 \text{ кг}$, а после ПВТ — $82,5 \pm 2,3 \text{ кг}$, $p = 0,18$.

Пациенты были так же разделены на группы в зависимости от значения НОМА-индекса. Пациенты с НОМА-индексом от 2 до 4 ($n = 38$), получающие метформин ($n = 15$) и не получающие метформин ($n = 23$), и пациенты с НОМА-IR ≥ 4 ($n = 21$), получающие метформин ($n = 7$) и не получающие метформин ($n = 14$). Так, при НОМА-индексе от 2 до 4 частота УВО среди пациентов, получающих мет-

формин, составила 100% (15 из 15), тогда как у пациентов с НОМА-IR ≥ 4 — 85% (6 из 7), $p = 0,0001$, при НОМА-индексе от 2 до 4, среди пациентов, не получающих метформин, УВО достигли 48% (11 из 23), тогда как у пациентов с НОМА-IR ≥ 4 , не получающих метформин, УВО достигли лишь 29% (4 из 14), $p = 0,044$ (рис. 4).

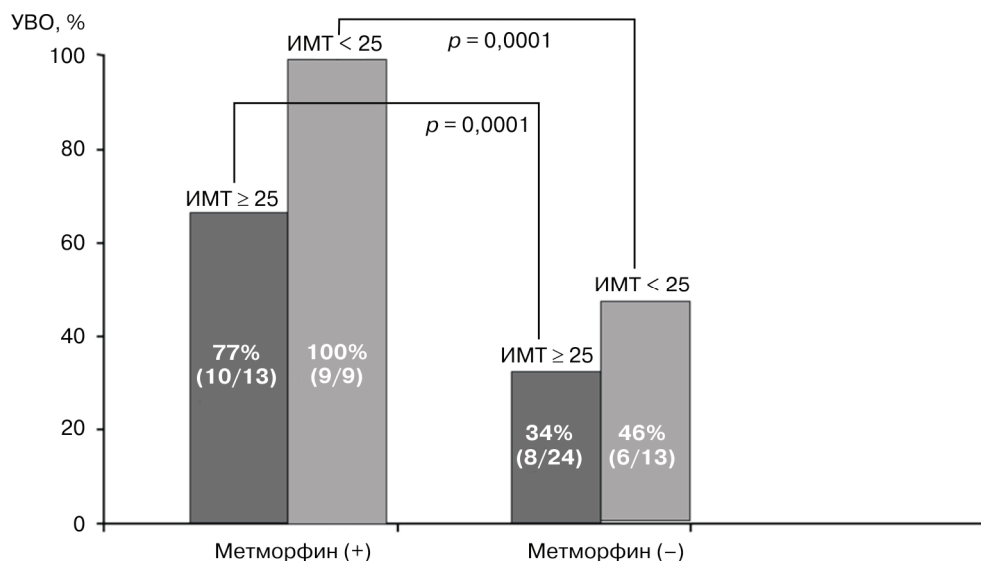


Рис. 3. Доля пациентов, достигших УВО в группах сравнения (получавшие и не получавшие метформин), в зависимости от ИМТ

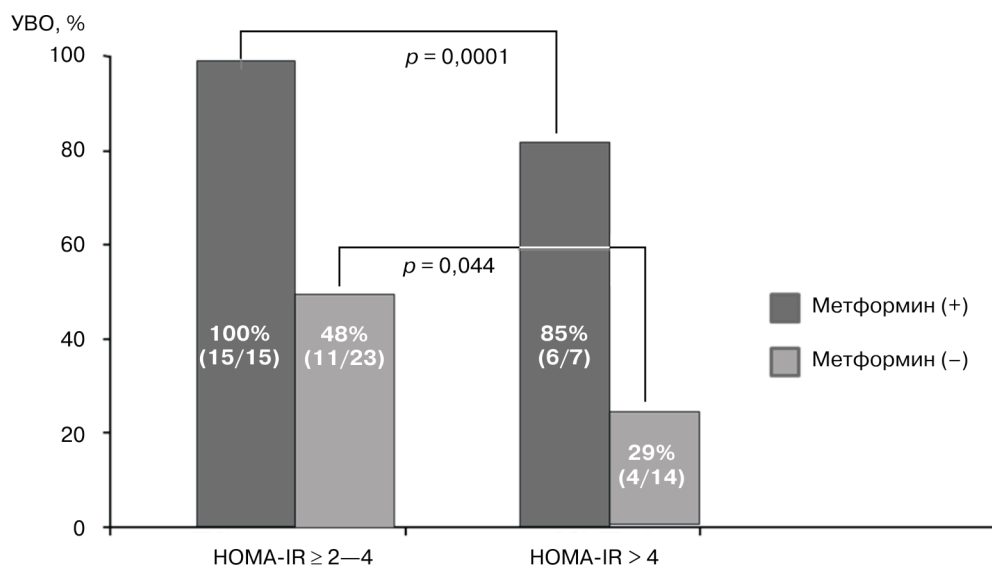


Рис. 4. Доля пациентов, достигших УВО в группах сравнения (получавших и не получавших метформин), в зависимости от значения НОМА-индекса

С целью оценки профиля безопасности применения метформина проводился анализ уровня глюкозы у пациентов, получающих метформин, до и после терапии.

Значимого снижения уровня глюкозы, требующего отмены препарата или снижения дозы, выявлено не было: средний уровень глюкозы до начала приема метформина $5,57 \pm 0,17$, после завершения терапии — $5,17 \pm 0,19$, $p = 0,07$. Таким образом, метформин значимо не снижает уровень глюкозы и может безопасно применяться в комбинации с ПВТ.

Обсуждение результатов и выводы. Из полученных данных следует, что инсулинорезистентность — частый спутник ХГС, присутствует у половины пациентов.

ИР является специфической особенностью ХГС, независимо от наличия такого признака метаболического синдрома, как ожирение, что может свидетельствовать о связи HCV-инфекции и развитии толерантности к глюкозе [10, 11, 12]. Среди наших пациентов с ХГС и нормальным ИМТ доля лиц с ИР составила 37,3% (22 человека из 59). Наши результаты позволяют подтвердить, что HCV является метаболическим вирусом и может индуцировать развитие ИР при нормальной и даже сниженной массе тела, что ХГС — системное заболевание, затрагивающее углеводный метаболизм, а ИР — синдром ХГС, независимо от метаболических факторов [12, 13].

Согласно нашим данным, при 1-м генотипе HCV противовирусная терапия ПегИФН α 2b в сочетании с рибавирином более эффективна в комбинации с метформинном в дозировке 20 мг/кг/сут., по сравнению с таковой у пациентов, не получавших метформин, в качестве третьего компонента стандартной ПВТ — УВО в 89 vs 60% случаев, что согласуется с данными М. Romero-Gomez и соавт. Впервые показано, что при 2-м — 3-м генотипах HCV противовирусная терапия в сочетании ПегИФН α 2b с рибавирином в 100% случаях оказалась эффективной у пациентов, получавших метформин в дозировке 20 мг/кг/сут. по сравнению с пациентами, не получавшими метформин — УВО в 84% случаев.

Данное исследование впервые показало, что метформин эффективен в качестве третьего компонента у пациентов с ИР на ПВТ, особенно с низкой или нормальной массой тела. Пациенты, получающие метформин, с повышенной массой тела достигли УВО в 77% (10 из 13), тогда как пациенты без метформина, с повышенной массой тела, достигли УВО лишь в 34% (8 из 24), $p = 0,001$. Эффект метформина, очевидно, не связан со снижением массы тела. Лечение метформинном значимо не приводит к снижению массы тела: в группе пациентов, получающих метформин, средний уровень массы тела до начала терапии составил $81,8 \pm 3,7$ кг, а после завершения терапии — $76,5 \pm 3,5$, $p = 0,15$; в группе пациентов, не получающих метформин, средний уровень массы тела до начала терапии составил $84,5 \pm 2,7$ кг, а после ПВТ — $82,5 \pm 2,3$ кг, $p = 0,18$.

До настоящего времени считалось, что пациенты с умеренной ИР (НОМА-индекс от 2 до 4) нуждаются лишь в немедикаментозной коррекции (дозированные физические нагрузки, соблюдение диеты), что, в совокупности с интерферонотерапией, снижает ИР без ее корректоров, в отличие от пациентов с преддиабетом (НОМА-индекс более 4), нуждающихся в назначении препаратов, уменьшающих ИР [7]. Однако наше исследование доказывает, что помимо оздоровления образа жизни, соблюдения диеты, необходима медикаментозная коррекция ИР пациентам с умеренной ИР, так как частота УВО среди пациентов (НОМА-IR ≥ 2 —

4), получающих метформин, составила 100% (15 из 15), тогда как у пациентов, не получающих метформин, лишь 48% (11 из 23), $p = 0,001$. Среди пациентов с НОМА-IR ≥ 4 частота достижения УВО составила 85% (6 из 7) у пациентов, получающих метформин, и 29% (4 из 14) у пациентов, не получающих метформин, $p = 0,0001$. Таким образом, эффективность ПБТ повышается у пациентов с исходной ИР (НОМА-IR ≥ 2) любой степени выраженности, при использовании в течение всего курса ПБТ метформина в дозе 20 мг/кг/сутки.

Отмечена хорошая переносимость и безопасность метформина, несмотря на длительный прием. Среди побочных эффектов у 14% (3 из 22) пациентов отмечена однократная диарея, купирующаяся самостоятельно, не требующая медикаментозной коррекции или отмены препарата, у 5% (1 из 22) пациентов отмечалось ощущение «металлического» привкуса во рту, не возникающего при приеме препарата во время еды. Метформин безопасен в комбинации с ПБТ, не снижает уровень глюкозы у пациентов с ХГС и ИР. Средний уровень глюкозы до начала приема метформина $5,57 \pm 0,17$, после завершения терапии — $5,17 \pm 0,19$, $p = 0,07$.

Таким образом, ИР является специфической особенностью ХГС, независимо от наличия или отсутствия ожирения. ИР выявлена у 37% пациентов с нормальной массой тела. Помимо оздоровления образа жизни, соблюдения диеты, необходима медикаментозная коррекция ИР у пациентов на ПБТ.

Коррекция ИР метформином оправдана начиная от значения НОМА-IR ≥ 2 , при любом генотипе HCV значительно улучшает результаты ПБТ Пег-ИФН α 2b и рибавирином, особенно у пациентов с низкой или нормальной массой тела.

Метформин, в качестве третьего компонента ПБТ Пег-ИФН α 2b и рибавирином, безопасен и эффективен.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Яковлев А.А., Виноградова Е.Н., Рахманова А.Г., Демиденко Т.П., Алексеева М.Н., Кошкарлова Н.В. Хронические вирусные гепатиты в цирротической стадии // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — N 4. — С. 27—30.
- [2] Alberti A., Chemello L., Benvenuto L. Natural history of hepatitis C // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 39 (4). — P. 1147—1171.
- [3] Romero-Gómez M., Del Mar Viloria M., Andrade R.J., Salmerón J., Diago M., Fernández-Rodríguez C.M., Corpas R., Cruz M., Grande L., Vázquez L. et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients // Gastroenterology. — 2005. — 128. — P. 636—641.
- [4] Calvin H. Chan, Ross D. Hansen, Brett E. Jones. AASLD abstracts, Hepatology, october 2009.
- [5] Thompson A., Diago M., Foster G., Ferenci P., Lurie Y., Stanciu C., Jablkowski M., Häussinger D., Urbanek P., Pianko S., Chuang W.-L., Subramanian G., McHutchison J. // Journal of Hepatology. — Vol. 52. — Suppl. 1, april 2010.
- [6] Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // Diabetologia. — 1985. — 28. — P. 412—19.
- [7] Tarantino G., Conca P., Ariello M., Mastrolia M. // Gut. — 2006. — 55 (4). — P. 585.
- [8] Moucari R., Asselah T., Cazals-Hatem D. et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. 416—423.
- [9] Romero-Gomez M., Diago M., Andrade R.J. // Hepatology. — 2009. — Dec, 50 (6). — P. 1702—8.

- [10] Mehta S.H., Brancati F.L., Sulkowski M.S., Strathdee S.A., Thomas D.L. // Ann. Intern. Med. — 2000. — 133(8). — P. 592—9.
- [11] Wang C.S., Wang S.T., Yao W.J., Chang T.T., Chou P. // Am. J. Epidemiol. — 2007. — July 15, 166 (2). — 196—203, 2003.
- [12] Hernandez C., Genesca J., Esteban J.I., Hardi R., Garsia L., Knobler H., Schihmanter R., Zifroni A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection // Mayo Clin. Proc. — 2000. — 75. — P. 355—9.
- [13] Hui J.M., Sud A., Farell G.C., Bandara P., Byth K. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and fibrosis progression // Gastroenterology. — 2003. — 125. — P. 1695—1704.
- [14] World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva, World Health Organization, 1999.
- [15] Pawlotsky J.M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C // Hepatology. — 2002. — 36 (suppl 1). — P. 565—573.
- [16] Pawlotsky J.M. Molecular diagnosis of viral hepatitis // Gastroenterology. — 2003. — 122. — P. 1554—1568.

EFFECT OF METFORMIN ON SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND INSULIN RESISTANCE, TREATED WITH PEG-INTERFERON- α -2b AND RIBAVIRIN

**O.O. Khafisova, T.S. Polikarpova,
N.V. Mazurchik, P.P. Ogurtsov**

Department of Hospital Therapy and Liver Research Center
People's friendship university of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

Chronic virus lesions of a liver are one of the principal causes of a growing mortality in the Russian Federation and other countries from a cirrhosis and a hepatocellular carcinoma. At the present day one of the most significant prognostic factors of decreasing efficacy of therapy HCV-infection is insulin resistance (IR). 114 patients, who were treated with Peginterferon α -2b plus Ribavirin within 2008—2010 yrs., were prospectively studied. Patients with IR, but with the normal carbohydrate metabolism ($n = 59$) have been divided into 2 groups: the 1st group ($n = 22$) was prescribed combination of Peginterferon α -2b (1,5 mcg/kg per week) and Ribavirin (15 mg/kg per day) + Metformin (20 mg/kg/per day), with their informed consent, the 2nd group (control) — Peginterferon α -2b (1,5 mcg/kg per week) plus Ribavirin (15 mg/kg per day) ($n = 37$). Thus, IR is specific feature of HCV, irrespective of presence or absence of adiposity. IR is revealed in 37% of patients with normal body weight. Besides the improvement of way of life, diet observance, medical correction of IR in patients on interferon therapy is necessary. Correction of IR by Metformin is reasonable, beginning from value of HOMA-IR ≥ 2 , at any genotype HCV, and considerably improves results of Peginterferon α -2b plus Ribavirin therapy, especially in patients with low or normal body weight. Metformin as the third component of Peginterferon α -2b plus Ribavirin therapy is safe and effective. Medical correction of IR is a new aim in treatment of hepatitis C.

Key words: chronic hepatitis C, insulin resistance, Metformin.