

Современные подходы к диагностике и лечению медикаментозно-индуцированных поражений печени



С.М. Ткач

Медикаментозно-индуцированные поражения печени (МИПП) – разнородная группа клиничко-морфологических поражений печени, возникших в результате действия медикаментов. Эта патология является достаточно распространенной, составляя от 0,7 до 20% (в среднем 5-7%) в структуре заболеваний печени. Актуальность проблемы обусловлена тем, что МИПП являются ведущей (13-25% случаев) причиной острой печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени; составляют до 40% в структуре причин всех острых гепатитов у пациентов после 40 лет, а при наличии гепатоцеллюлярной желтухи ассоциируются со смертностью в пределах 10%.

В настоящее время известно не менее 1 тыс. медикаментов, вызывающих гепатотоксические реакции, причем эта цифра не уменьшается, несмотря на то что многие препараты из-за токсичности изымаются из употребления или их применение существенно ограничивается. Более того, частота МИПП постоянно возрастает, что связано с увеличением количества производимых новых лекарств, случаев необоснованной полипрагмазии, ведущей к нежелательным лекарственным взаимодействиям, а также с широким распространением растительных препаратов и многочисленных пищевых добавок, многие из которых пациентами принимаются самостоятельно без назначения врача, не проходят клинической апробации и характеризуются потенциальной гепатотоксичностью. Более 40% всех МИПП приходится на antimicrobials, противотуберкулезные и противогрибковые средства, анестетики, противосудорожные, нейротропные и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

МИПП классифицируются в зависимости от морфологических изменений и установленных медикаментов, которые вызвали поражения. При этом выделяют облигатные, или истинные, гепатотоксичные средства, которые непосредственно вызывают некроз уже в средних дозах, а их токсичность возрастает с увеличением дозы (то есть облигатные средства вызывают дозозависимую гепатотоксичность, которая, как правило, проявляется в течение нескольких дней их приема, после отмены препарата прогрессирование процесса прекращается, хотя выздоровление не гарантируется). В отличие от таковых облигатных эффекты факультативных гепатотоксических медикаментов обусловлены идиосинক্রазией (развиваются вследствие аллергических реакций либо токсического действия метаболитов) и не зависят от дозы.

Дозозависимая, или предсказуемая, гепатотоксичность встречается реже. Ее классический пример – МИПП вследствие применения парацетамола, который в дозе более 10 г/сут вызывает гепатоцеллюлярное повреждение у всех пациентов; при этом у лиц с алкогольной зависимостью токсическое воздействие оказывают и существенно меньшие дозы указанного препарата. Кроме того, классическими облигатными гепатотоксинами являются тетрациклины (в дозе более 4 г/сут), анаболики (поэтому они должны применяться только по назначению врача), средства для ингаляционного наркоза, например галотан (желательно, чтобы перерывы между его применением были не менее 6 нед), метотрексат, вызывающий дозозависимый цирроз, никотиновая кислота.

К сожалению, идиосинক্রазийные, или непредсказуемые, реакции составляют большую часть случаев МИПП. Они связаны с индивидуальными особенностями организма, поражение является дозозависимым, может наступать с различными периодами запозывания или латентности и прогрессировать независимо от отмены препарата. Чаще всего идиосинক্রазийная природа большинства МИПП определяется 3 механизмами: нарушениями врожденного и адаптивного иммунитета, генетическим полиморфизмом ферментов, участвующих в метаболизме лекарственного препарата, либо обоими механизмами одновременно. В качестве примера можно привести такие препараты, как неселективные НПВП, амоксициллин/клавуланат, фенитоин и др.

К факторам риска, определяющим возникновение побочных реакций, в частности гепатотоксичность, относят класс и токсичность лекарственного препарата, дозу, путь введения, длительность применения, потенциальные лекарственные взаимодействия. Кроме того, существенное

значение имеют характер питания и усугубляющие токсические воздействия (алкоголь, никотин, ксенобиотики) (рис. 1). Крайне важны индивидуальные особенности пациента, такие как возраст (МИПП чаще возникают у пожилых), пол (большому риску подвержены женщины), сопутствующие заболевания и, особенно, генетические факторы (в частности генетический полиморфизм изоферментов системы СYP, который может обуславливать неполноценность ферментов, участвующих в метаболизме лекарств).



Рис. 1. Основные факторы, определяющие риск развития побочных лекарственных реакций

В исследовании DILIN, проведенном в США в 2008 г., были изучены факторы риска и исходы МИПП. Анализ первых 300 случаев показал, что чаще всего МИПП возникали вследствие применения антибиотиков (амоксициллин/клавуланат) и нейротропных препаратов. Средний возраст пациентов составил 48 лет, 60% из них были женщины, у 56% больных имел место гепатоцеллюлярный профиль поражения, у 217 пациентов МИПП возникло вследствие приема одного лекарства. В ходе наблюдения 75% больных выздоровели, у 14% хроническое поражение печени персистировало более 6 мес,

Паттерн	Сопутствующие изменения
Преходящее повышение уровня трансаминаз	
Некротическое воспаление	Острый коагуляционный некроз Острый гепатит Хронический гепатит Гранулематоз
Острая печеночная недостаточность	
Холестаз	Острый внутрипеченочный холестаз Гепатоканаликулярный холестаз Хронический внутрипеченочный холестаз Склероз желчных путей
Сладж-синдром	
Стеатоз	Микроваскулярный Макроваскулярный Стеатогепатитоподобный Фосфолипидоз
Васкулярные поражения	Расширение синусоидальных капилляров Печеночная пурпура Веноокклюзионный синдром Тромбоз печеночной вены Гепатопортальный склероз Узелковая регенераторная гиперплазия
Фиброз/цирроз	
Новообразования	Аденома Карцинома Холангиокарцинома Ангиосаркома

8% умерли (только половина – вследствие заболеваний печени), в 3% случаев была выполнена трансплантация печени. На исход МИПП не влияли возраст, пол и характер поражения, однако данный показатель был хуже у пациентов с сахарным диабетом.

Особенностью МИПП является то, что они способны вызывать все известные типы морфологических изменений – от относительно безобидного транзиторного повышения уровня трансаминаз до холестаза, стеатоза/стеатогепатита, васкулярных нарушений, некротического воспаления (острый и хронический гепатит) и острой печеночной недостаточности, фиброза, гранулематоза, цирроза и опухолевого процесса (табл. 1). Необходимо учитывать, что один препарат способен инициировать несколько вариантов лекарственного поражения печени (например, изониазид вызывает фульминантную печеночную недостаточность, острый гепатит, фиброз/цирроз). Однако для большинства лекарств характерен определенный тип повреждения. Наиболее распространенные гепатотоксические эффекты, характерные для действия различных медикаментов, приведены в таблице 2.

В зависимости от преобладающего повреждения обычно выделяют 3 типа МИПП: гепатоцеллюлярный, при котором доминируют некротическое воспаление и цитолит, холестатический и смешанный. Гепатоцеллюлярный тип МИПП характеризуется преимущественным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) >2 норм при нормальном уровне щелочной фосфатазы (ЩФ) и повышением соотношения АлАТ/ЩФ >5. Холестатический тип, наоборот, характеризуется преимущественным повышением ЩФ (>2 норм) и снижением соотношения АлАТ/ЩФ <2. При смешанном типе МИПП повышается уровень как АлАТ, так и ЩФ (>2 норм) при соотношении АлАТ/ЩФ от 2 до 5.

Гепатоцеллюлярный тип МИПП часто возникает при воздействии парацетамола, наркотических средств, средств для ингаляционного наркоза, противотуберкулезных и противогрибковых препаратов, некоторых антигипертензивных средств, статинов. Холестатический тип МИПП, по некоторым данным, может составлять до 70-80% всех МИПП, при этом может возникать как канальцевый холестаз (например, под действием анаболиков или эстрогенсодержащих препаратов), так и канальцево-паренхиматозный холестаз (например, в результате действия сульфаниламидов, антибиотиков,

Эффект	Медикаменты
Холестаз	Анаболические стероиды (метилтестостерон) Антибактериальные препараты (эритромицин, нитрофурантоин, рифампицин) Эстрогены в высоких дозах Пероральные сахароснижающие средства (хлорпропамид) Нейролептики (хлорпромазин) Антигипертензивные препараты (нифедипин, верапамил, каптоприл)
Холестатический гепатит	НПВП (сулиндак) Гиполипидемические средства (статины, никотиновая кислота) Амоксициллин/клавуланат Азатиоприн
Острый гепатит	Противотуберкулезные средства (рифампицин, изониазид), противогрибковые средства (кетоканазол, флуконазол), антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин) НПВП (диклофенак, индометацин, ибупрофен) Диуретики (хлортиазид) Антигипертензивные препараты (метилдопа, каптоприл, эналаприл) Средства для наркоза (галотан)
Неалкогольный стеатогепатит	Амиодарон Тетрациклины
Обструкция венозного оттока	Азатиоприн Бусульфан
Фиброз	Метотрексат

противоопухолевых препаратов, некоторых антигистаминных и сахароснижающих средств).

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, в зависимости от выраженности гипербилирубинемии, гиперферментемии, гипоальбуминемии, гепатомегалии и печеночной энцефалопатии выделяют 5 степеней гепатотоксичности. Если при степени 0 (отсутствие гепатотоксичности) все показатели в норме, а при 1-2 степени уровень билирубина не превышает 3 норм, уровень трансаминаз – 5 норм, то при 3-4 степени гепатотоксичности гипербилирубинемия превышает 3-10 норм, концентрации трансаминаз – 5-10 норм, уровень альбумина снижается <10-20 г/л. Клинически это состояние проявляется выраженной энцефалопатией вплоть до развития прекомы и печеночной комы.

В диагностике МИПП крайне важное значение имеют данные анамнеза, а именно прием потенциально вредных для печени лекарств, которые используются на протяжении последних 3 мес, и анализ так называемого латентного периода. Верификация и детализация МИПП основываются на биохимическом и гистологическом (по возможности) подтверждении гепатоцеллюлярного, холестатического или смешанного повреждения печени. Во всех случаях обязательно исключение других причин поражения печени, в частности алкогольных, вирусных и аутоиммунных факторов. Тем не менее следует помнить, что МИПП могут накладываться на предшествующие заболевания печени, лекарственные препараты – возобновлять предшествующие заболевания печени, а использование даже одного средства – ассоциироваться с двумя или более типами поражений. Важным критерием является то, что прекращение приема вещества, реализующего токсическое влияние на печень, обычно сопровождается быстрым клинико-биохимическим улучшением.

В 2007 г. V.J. Navago был предложен практический алгоритм распознавания и предотвращения развития МИПП, заключающийся в 4 последовательных практических шагах. Шаг 1 состоит в том, что нельзя игнорировать даже незначительные симптомы, которые могут свидетельствовать о возможной гепатотоксичности: тошноту, анорексию, усталость, недомогание и дискомфорт в правом квадранте живота, а также зуд и желтуху. Шаг 2 заключается в тщательном изучении анамнеза, при этом надо уточнить факт использования назначенных и неназначенных (продаваемых без рецепта) лекарственных препаратов, включая фитопрепараты и пищевые добавки, с указанием времени начала приема и количества. Шаг 3 предлагает отмену приема препарата, предположительно являющегося причиной гепатотоксичности. Шаг 4 – клиническое прогнозирование тяжести МИПП. В частности, желтуха как проявление МИПП свидетельствует о серьезном и потенциально фатальном поражении печени, что требует немедленной консультации специалиста в этой области. Интенсивная желтушная окраска кожи и слизистых оболочек является симптомом, требующим срочной госпитализации больного для выяснения причины желтухи.

К сожалению, сразу поставить диагноз МИПП достаточно сложно, тем более что данные состояния часто протекают с неспецифическими клиническими проявлениями, такими как дискомфорт в правом подреберье, астения, желтуха, гепатомегалия, изолированные биохимические изменения и др. В подавляющем большинстве случаев практический врач не имеет возможности верифицировать диагноз путем проведения пункционной биопсии и морфологического исследования печени. В связи с этим диагноз обычно формулируется на эмпирическом уровне, что неизбежно может повлечь за собой неадекватное лечение. Поэтому в таких случаях логичнее отходить от практики установления предполагаемого, но не верифицированного диагноза, а при диагностике и назначении лечения применять не нозологический, а синдромный подход. Тем более что, как уже было отмечено выше, при МИПП могут встречаться как клинико-биохимические, так и морфологические признаки повреждения печени, в частности цитолиз, холестаза, снижение белково-синтетической функции печени (гепатопривный синдром), гиперазотемия, иммуновоспалительный синдром, портальная гипертензия, синдром патологической регенерации и опухолевого роста. Таким образом, при МИПП, кроме безусловной отмены предполагаемого гепатотоксина, тактика лечения в большей степени будет зависеть от преобладающего синдрома или синдромов, имеющих место у больного. По мнению многих специалистов, синдромный подход позволяет с большей вероятностью достигать позитивных результатов лечения и в значительно меньшей мере может навредить больному.

Основным принципом лечения МИПП является немедленная отмена лекарств, которые привели к развитию медикаментозного поражения печени. При развитии признаков прогрессирующего поражения печени в некоторых случаях возможно применение специфических

антидотов (например, N-ацетилцистеина при передозировке парацетамола). Рекомендуется полноценное диетическое питание с исключением продуктов и блюд, которые усиливают нагрузку на печень (жареная, жирная пища, копчености). Ограничение животного белка рекомендуется в случае развития печеночной энцефалопатии.

Среди медикаментов используются кортикостероиды, в частности метилпреднизолон 24-28 мг/сут (в зависимости от тяжести состояния пациента), который назначают курсом от 2-3 нед до нескольких месяцев (дозу каждую неделю снижают на 4 мг). Кроме того, с осторожностью могут применяться гепатопротекторы, такие как адеметионин, препараты урсодезоксихолевой кислоты (10-15 мг/кг), эссенциальные фосфолипиды и др. До конца не установлена эффективность дезинтоксикационной терапии и применения лактулозы.

Гепатопротекторы – препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов. К ним относятся представители различных групп лекарственных средств, повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливающие их обезвреживающую функцию и способствующие восстановлению нарушенных функций клеток печени. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза органа, повышение его устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию процессов регенерации.

В широком смысле показаниями к применению гепатопротекторов являются алкогольные и неалкогольные стеатогепатиты и циррозы печени, лекарственные, токсические, холестатические и вирусные поражения печени (в дополнение к этиотропной терапии). Однако на практике назначение того или иного гепатопротектора, как уже отмечалось, во многом зависит от наличия и выраженности определенного клинико-биохимического синдрома/синдромов, таких как цитолиз, холестаза, гиперазотемия, снижение белково-синтетической функции печени, портальная гипертензия и др.

Поиски универсального гепатопротектора, способного воздействовать не на один, а сразу на несколько факторов повреждения печени, продолжаются на протяжении многих лет. «Идеальный» гепатопротектор должен быть нетоксичным и хорошо переносимым, иметь естественный метаболизм, обладать противовоспалительной активностью и выраженной способностью связывать/предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений, подавлять фиброгенез и стимулировать регенерацию печени. К сожалению, ни один из используемых в настоящее время в медицинской практике гепатопротекторов не отвечает этим требованиям в полной мере, хотя есть препараты, максимально приближающиеся к обозначенному стандарту. К таким препаратам, в частности, относится L-орнитин-L-аспартат (LOLA), который в Украине известен под торговой маркой Гепа-Мерц®. Для этого препарата характерен естественный метаболизм в печени, он обладает выраженной детоксикационной активностью, является безопасным и хорошо переносимым гепатопротектором, а также оказывает ряд других положительных эффектов, что было обнаружено в последних исследованиях.

LOLA (Гепа-Мерц®) состоит из 2 аминокислот – орнитина и аспартата, каждая из которых включается как в общие, так и в специфические для каждой аминокислоты метаболические пути, что и определяет терапевтические свойства препарата. Молекула орнитина представляет собой ключевой субстрат в цепи последовательных ферментативных реакций орнитинового цикла синтеза мочевины (цикл Кребса-Хензелейта), протекающего в перипортальных гепатоцитах, в результате которого токсические азотсодержащие продукты распада, в первую очередь аммиак, преобразуются в нетоксическую мочевины – главный конечный продукт белкового обмена; она, в свою очередь, выводится почками (рис. 2).

Орнитин увеличивает активность и продукцию фермента карбамоилфосфатсинтетазы, под действием которого в присутствии N-ацетилглутаминовой кислоты аммиак превращается в карбамоилфосфат, из которого под действием орнитинтранскарбамоилсинтетазы образуется

аминокислота цитруллин, которая взаимодействует с аспартатом и трансформируется в аргинин; последний в присутствии аргиназы вновь образует орнитин. В результате орнитинового цикла замыкается, а его продуктом является образование молекулы мочевины, которая способна эффективно выводиться из организма. При этом одна из амидных групп мочевины формируется из неорганического аммиака, а вторая присоединяется аспартатом. Дополнительное введение LOLA приводит к усилению метаболизма в орнитиновом цикле и сопровождается выраженным увеличением детоксикации аммиака.

Кроме того, LOLA включается в другие, неорнитиновые пути метаболизма. Так, орнитин повышает продукцию полиаминов спермина и спермидина, способных регулировать биосинтез РНК, ДНК и белка и увеличивать степень агрегации полисом, что в целом оказывает стимулирующий эффект на белково-синтетическую функцию печени. Орнитин участвует в биосинтезе глутамата, α-кетоглутарата и пролина, которые также играют существенную роль в биосинтезе белка. Аспартат, в свою очередь, под действием трансаминаз способен метаболизироваться в оксалоацетат, который вовлекается в цикл Кребса и, кроме того, подвергается последовательной трансформации в глюкозу, в виде гликогена способной депонироваться в печени (процесс глюконеогенеза). Аспартат также выполняет роль нейромедиатора в ЦНС и участвует в реакции трансаминирования с глутамином, в результате чего повышает его концентрацию и трансформируется в аспарагин – аминокислоту, способную к ряду важных биохимических превращений. Как аспарагин, так и глутамин являются важными аминокислотами, участвующими в биосинтезе белка. Эти реакции протекают как в перивенозных гепатоцитах, так и в мышечной ткани, что играет немаловажную роль при хронических заболеваниях печени в условиях снижения ее функционального резерва.

Таким образом, вследствие применения LOLA возрастает пул многих аминокислот, участвующих в биосинтезе белка, – аспартата, аспарагина, глутамата, глутамина, пролина, аргинина, аланина и некоторых других. Помимо этого, LOLA активизирует биосинтез всех нуклеотидов и нуклеиновых кислот, а также оротовой кислоты, обладающей анаболическим эффектом. Это приводит к увеличению пула нуклеотидов и нуклеиновых кислот, сопровождается усилением биосинтеза белка и улучшением белково-синтетической функции печени. Считается, что этот биохимический эффект в сочетании с увеличением продукции полиаминов является наиболее важным для объяснения анаболического действия LOLA.

Внедрение дополнительных субстратов из LOLA в орнитинового цикла приводит к усилению биосинтеза макроэргических молекул, которые вырабатываются в сопряженном с LOLA цикле Кребса, являющемся основным источником энергии у человека. В первую очередь это связано с фумаратом, а также с лимонной кислотой (стабилизатор соли двух аминокислот в грануляте LOLA), которая включается в цикл Кребса без дополнительных превращений и служит источником энергии. Сочетание этих двух факторов приводит к так называемому эргогенному эффекту – возрастанию энергетического потенциала организма вследствие усиления обменных процессов. Поэтому при увеличении содержания орнитина и аспартата в организме повышается продукция энергии в цикле Кребса. Аспартат приводит к уменьшению зависимости клеток от получения энергии в результате гликолиза и росту такового из жирных кислот, проходящих через печень. Кроме того, снижаются образование молочной кислоты и потребность организма в кислороде за счет усиления анаэробного окисления.

В известной работе немецких авторов (К. Грюнрайфф, Й. Ламберт-Бауманн, 2001), основанной на результатах лечения 1167 больных (двойное слепое плацебо контролируемое исследование) из 250 медицинских центров Германии, были показаны высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Гепа-Мерц® при хронических заболеваниях печени. По итогам работы препарат был рекомендован для симптоматического лечения лиц с хроническими заболеваниями печени, в отношении которых немедикаментозное лечение оказалось неэффективным. В частности, у больных циррозом печени, завершивших курсовое лечение, существенно улучшалась клиническая картина заболевания, чего не удавалось достичь за счет немедикаментозных средств (снижение аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и АлАТ примерно на 35%, а γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – на 50%). Гепа-Мерц® улучшал состояние пациентов с жировой дистрофией печени и стеатогепатитом (снижение концентрации трансаминаз и ГГТП приблизительно на 50%), а также больных хроническим гепатитом (снижение аналогичных показателей на 40-50%). Примечательно, что в этой группе

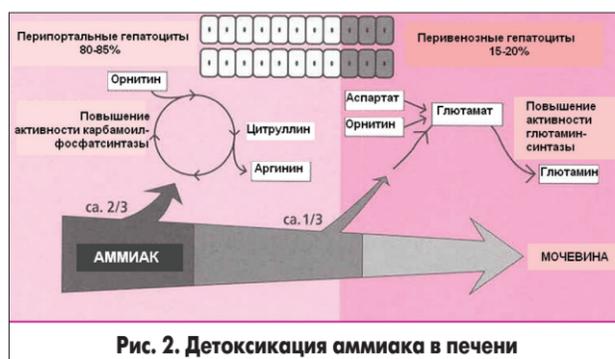


Рис. 2. Детоксикация аммиака в печени

Продолжение на стр. 62.

Современные подходы к диагностике и лечению медикаментозно-индуцированных поражений печени

Продолжение. Начало на стр. 60.

больных снижение концентрации трансаминаз до нормального уровня достигалось на фоне использования низких доз препарата. Регресс симптомов печеночной энцефалопатии в зависимости от стадии заболевания наблюдался у 49-95% пациентов. Более 80% врачей оценили эффективность препарата Гепта-Мерц® как хорошую или очень хорошую, улучшение состояния наступило более чем у 90% пациентов, переносимость была признана хорошей или очень хорошей в 98% случаев. Минимальной эффективной пероральной суточной дозой Гепта-Мерца была определена доза в 9 г. Препарат хорошо переносился, побочные эффекты (тошнота, метеоризм или диарея, боли в животе и конечностях) зафиксированы лишь в 1,6% случаев.

В ходе одного из недавних рандомизированных клинических испытаний (РКИ), проведенного V.V. Mittal, B.C. Sharma, P.Sharma и S.K. Sarin в 2011 г., пациенты с хронической патологией печени и печеночной энцефалопатией в течение 2 нед получали LOLA (Гепта-Мерц®) перорально в дозе 9-18 г/сут либо лактулозу в форме сиропа в дозе 20 г/сут. По истечении 2 нед в обеих группах отмечали сопоставимое снижение уровня аммиака в плазме венозной крови натощак ($p < 0,05$). У пациентов, принимавших Гепта-Мерц®, имели место значимое улучшение показателей когнитивного статуса, уменьшение выраженности астериксиса, улучшение ЭЭГ-картины ($p < 0,05$ для всех параметров). Приверженность пациентов к лечению в группе, получавшей LOLA, составила 100%, в группе лактулозы – 94%. Ни одного сообщения о серьезных побочных эффектах не зафиксировано, однако в группе лактулозы отмечены

повышение частоты дефекации, большая частота абдоминальной боли и метеоризма.

Еще в одном ретроспективном РКИ (J.M. Abdo-Francis et al., 2010) изучали длительность лечения печеночной энцефалопатии до достижения ремиссии, продолжительность пребывания пациентов в стационаре и стоимость курса терапии при применении LOLA и лактулозы. Больные ($n=80$), получавшие лактулозу в дозе 20 г/сут перорально, проходили лечение в стационаре в среднем 11 сут. Средняя продолжительность пребывания на больничной койке 40 пациентов, применявших LOLA в виде препарата Гепта-Мерц® (9 г/сут перорально), составила 6,5 сут, то есть на 42% меньше. Среди участников, получавших Гепта-Мерц®, 65% находились в стационаре менее 7 сут, среди получавших лактулозу таких было только 20% (ОР 4,33; 95% ДИ 1,67-11,23; $p=0,004$). Кроме того, лучшие результаты в отношении средней продолжительности терапии до достижения ремиссии печеночной энцефалопатии были получены в группе больных, леченных препаратом Гепта-Мерц®, – 4,32 и 10,15 сут соответственно. Это позволило авторам исследования сделать вывод о большей эффективности препарата Гепта-Мерц® у пациентов с печеночной энцефалопатией.

Наконец, в 2013 г. опубликован метаанализ эффективности и безопасности LOLA, в который вошли 8 исследований, охвативших 646 больных (M. Bai, Z. Yang, X. Qi et al., 2013). По данным этого метаанализа, LOLA по сравнению с плацебо либо отсутствием вмешательства в целом проявлял значимую клиническую эффективность (ОР 1,49; 95% ДИ 1,10-2,01) при симптомной печеночной энцефалопатии (ОР 1,33; 95% ДИ 1,04-1,69). Наибольшую эффективность LOLA оказывал при минимальной (латентной) печеночной энцефалопатии –

ОР 2,25 (95% ДИ 1,33-3,82), при этом также показано значимое снижение уровня гипераммониемии. Переносимость и частота побочных эффектов при применении LOLA и плацебо (либо отсутствию вмешательства) существенно не различались.

В последние годы получены данные о новых эффектах LOLA, которые напрямую не связаны с его гепатопротекторным действием. Так, клинические наблюдения показали, что LOLA обладает существенным вазоактивным эффектом и способен улучшать кровоток в сердечной мышце, печени, поджелудочной железе и, возможно, других органах. Еще одним показанием для назначения LOLA является гепатопривный синдром, характеризующийся снижением белково-синтетической функции печени. Гепта-Мерц® увеличивает пул аминокислот и нуклеиновых кислот, а также обладает стимулирующим влиянием непосредственно на процессы биосинтеза белка, поскольку каждая из аминокислот, входящих в состав препарата, оказывает анаболический эффект. Клинические данные свидетельствуют также о том, что LOLA способен повышать продукцию инсулина и соматотропного гормона, поэтому возможными показаниями для его клинического применения являются сахарный диабет 1 и 2 типа, особенно при наличии сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени, а также нарушение толерантности к глюкозе при хронических заболеваниях печени и других патологических состояниях.

Таким образом, благодаря плеiotропности эффектов LOLA (Гепта-Мерц®) эффективен сразу при нескольких клинико-биохимических синдромах повреждения печени: гипераммониемии (гипераммониемии), цитоллизе, синдроме портальной гипертензии и гепатопривном синдроме, что позволяет рассматривать его как один из универсальных гепатопротекторов-детоксикантов. Дополнительные эффекты Гепта-Мерца (анаболический, вазоактивный, нейропротекторный и др.) позволяют рекомендовать его более широкое применение в общетерапевтической практике.

Безусловно, наиболее изученным и эффективным показанием для назначения LOLA (Гепта-Мерца) является печеночная энцефалопатия, осложняющая многие заболевания печени, в том числе МИПП, и оказывающая значимое влияние на их прогноз.

НОВОСТИ

Эффективность и безопасность рифаксимина в лечении синдрома раздраженного кишечника: систематический обзор и метаанализ

Известно, что у 10-15% населения земного шара имеет место синдром раздраженного кишечника (СРК), для лечения которого может использоваться антибиотик рифаксимин. Группа американских ученых опубликовала данные систематического обзора и метаанализа результатов рандомизированных плацебо контролируемых исследований (РКИ), посвященных изучению эффективности и переносимости рифаксимина у больных СРК.

Исследователи провели поиск литературных источников в крупнейших электронных базах данных – Medline (с 1950 г.), EMBASE (с 1947 г.), Кокрановской библиотеке (с 1993 г.), Web of Science (с 1900 г.), PubMed (с 1950 г.), опубликованных в период до мая 2011 г. включительно. В систематический обзор вносили результаты тех РКИ, в которых сравнивалась эффективность рифаксимина и плацебо, а диагноз СРК устанавливали в соответствии с критериями Маннинга, Круиса, Римскими критериями I-III. Первичной конечной точкой было уменьшение выраженности клинических проявлений СРК. При проведении метаанализа рассчитывали отношение шансов (ОШ).

В ходе систематического обзора найдено 13 700 ссылок, из них 18 были признаны потенциально подходящими, а 5 – полностью соответствовавшими критериям включения. Результаты метаанализа убедительно показали, что рифаксимин превосходил плацебо в уменьшении выраженности клинических симптомов СРК (ОШ 1,57; NNT 10,2).

Для оценки ключевой вторичной точки (вздутие живота) использовали результаты 4 РКИ. Рифаксимин значительно превосходил плацебо в уменьшении такого симптома, как вздутие живота (ОШ 1,55; NNT 10,1). Наибольшая эффективность рифаксимина зафиксирована в тех исследованиях, в которых приняли участие лица пожилого возраста и женщины.

Увеличение результативности препарата также было показано в испытаниях, дизайн которых предполагал прием рифаксимина в более высокой суточной дозе. Исследователи установили, что прогнозировать эффективность рифаксимина можно по возрасту пациента. Несмотря на то что в РКИ с более высокой кумулятивной дозой рифаксимина было показано увеличение эффективности исследуемого лекарственного средства, подобный эффект зафиксирован как в группе приема рифаксимина, так и в группе плацебо. Частота развития побочных явлений при применении рифаксимина была сопоставимой с таковой при назначении плацебо. Наиболее распространенными побочными явлениями при приеме рифаксимина ($\geq 10\%$ случаев) были головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, назофарингит, диарея, абдоминальная боль. Серьезные побочные явления на фоне терапии как рифаксимин, так и плацебо развивались достаточно редко.

Исследователи пришли к выводу, что рифаксимин превосходит плацебо как в нивелировании основных симптомов СРК, так и в уменьшении вздутия живота; умеренная терапевтическая эффективность рифаксимина сопоставима с таковой других методов, использующихся в настоящее время для лечения СРК.

Menees S. et al. Am J Gastroenterol 2012 107: 28-35.

Рак печени ассоциирован с наличием метаболического синдрома

Метаболический синдром (МС), один из основных факторов риска сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, по-видимому, также ассоциирован с развитием рака печени. Результаты масштабного популяционного исследования показали, что у пациентов с МС существенно повышается вероятность возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и внутривенной холангиокарциномы (ВХК). Ученые отметили, что МС значительно чаще встречался у лиц с ГЦК (37,1%) и ВХК (29,7%), чем в группе сравнения (17,1%; $p < 0,0001$). Даже с учетом поправок на наличие множественных факторов риска МС оставался значимым фактором у пациентов с новообразованиями указанных локализаций (ОР 2,13; $p < 0,0001$ и ОР 1,56; $p < 0,0001$ соответственно). Эти данные впервые были представлены в апреле в рамках ежегодного заседания Американской ассоциации по исследованию рака (American Association for Cancer Research – AACR) и впоследствии опубликованы в журнале Hepatology. Доктор Т.М. Welzel и соавт. из Национального института рака в г. Роквилле (штат Мэриленд, США) выявили взаимосвязь между наличием МС и развитием рака печени, проанализировав данные базы Medicare. Изучены истории болезней лиц 65 лет и старше с ГЦК ($n=16448$) и с ВХК ($n=3005$), выявленных в период с 1994 по 2005 год. Была проведена достоверная корреляция между наличием МС (включая нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, ожирение) и развитием ГЦК ($p < 0,0001$). Наличие всех компонентов МС увеличивало риск онкологической патологии печени по сравнению с отдельными составляющими синдрома (37,1 против 17,1%; $p < 0,0001$). Подобные данные получены и в отношении ВХК

($p < 0,0005$). Наличие всех компонентов МС также увеличивало риск этого вида рака (29,7 против 17,1%; $p < 0,0001$). В исследуемой когорте у 42,9% пациентов с ГЦК и 43,3% пациентов с ВХК был выявлен только один фактор риска – МС.

«Учитывая, что среди населения США уровень ожирения и связанного с ним МС и НАЖБП неуклонно растет, это исследование является крайне актуальным, – отметил рецензент проекта Lewis Roberts, профессор Клиники Мэйо в г. Рочестере (США). – Оно демонстрирует существенное увеличение риска развития ГЦК и ВХК у пациентов с МС. Ранее эта патология не рассматривалась как фактор риска рака, однако сегодня ее роль в развитии онкопатологии, сердечно-сосудистых заболеваний и СД – наиболее распространенных причин смерти – несомненна».

В настоящее время отмечается увеличение заболеваемости ГЦК и ВХК в США. Хронические гепатиты С и В, чрезмерное употребление алкоголя и другие хронические заболевания печени и желчных протоков считаются основными факторами риска развития новообразований указанных локализаций среди жителей индустриальных стран. Следует отметить, что 20-50% всех случаев развития ГЦК и ВХК являются идиопатическими. НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит, в свою очередь, ассоциируются с МС.

Авторы исследования акцентируют внимание на том, что увеличение распространенности частоты ожирения и МС в мире ассоциируется с повышением заболеваемости указанными патологиями. Ранее взаимосвязь МС и ГЦК была отмечена во многочисленных клинических случаях и длительных испытаниях, однако отсутствовали данные популяционных исследований.

Hepatology. 2011; 54: 463-471.

Подготовила Татьяна Спринян