

ОПЫТ ТЕРАПИИ ХОЛУДЕКСАНОМ БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

EFFICIENCY OF CHOLUDEXAN IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Людмила ДАВИД

Кафедра Фармакологии и Клинической Фармакологии Государственного Университета Медицины и Фармации "Николае Тестемицану"

Резюме

Введение: У большинства пациентов с патологией печени выявляются при знаки неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который является фактором риска для развития гепатокарциномы. Частота НАСГ варьирует от 5% до 20%, у пациентов с высокими уровнями трансаминаз эта патология диагностируется в 11% случаев. **Цель исследования:** Изучить эффективность и безопасность холудексана у больных с неалкогольным стеатогепатитом. **Материал и методы:** В исследование были включены 25 пациентов с НАСГ у которых были изучены выраженность болевого и астенического синдромов, индекс массы тела, маркеры цитолитического и желтушного синдромов в процессе использования Холудексана. **Выводы:** Проведенное исследование показало, что включение Холудексана в базисную терапию неалкогольного стеатогепатита приводит к более быстрому купированию болевого и желтушного синдромов, нормализации маркеров синдрома цитолиза, уменьшению гепатомегалии в 4,4 раза.

Summary

Introduction: Half of the patients with liver pathology suffer of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is a risk factor for the development of the hepatocellular carcinoma. The prevalence of NASH varies from 5% to 20%. In Europe, NASH is diagnosed in approximately 11% of the patients with high values of serum transaminases. **Aim of the study:** to study the efficiency and safety of the hepatoprotector Holudexan in patients with NASH. **Material and methods:** the study included 25 patients with NASH. Were studied the following parameters: the intensity of the pain and astenical syndromes, the index of the body mass, the markers of the cytotoxic and icterical syndromes and the serum lipids. **Conclusions:** the study revealed that the treatment with Holudexan, included in the base therapy of the patients with nonalcoholic steatohepatitis, decrease more rapidly the pain and icteric syndrome and 4,4 times – the hepatomegaly, the values of the hepatic markers of cytolysis also came back to normal.

Введение

Согласно данным литературы, более половины больных с заболеваниями печени составляют пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), которая включает в себя стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз печени. У таких больных повышен риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2]. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени колеблется от 5 до 20%, а стеатогепатита – 2-3% [3]. В европейских странах стеатогепатит диагностируют приблизительно у 11% пациентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови. У тучных людей распространенность стеатогепатита выше, составляет 19% и только в 2,7% случаев стеатогепатит диагностируется при нормальном весе [4, 5]. В основе патогенеза НАЖБП, согласно современным данным, лежит инсулинорезистентность (ИР), являющаяся важной составляющей метаболического синдрома (МС). Помимо ИР, МС характеризуется нарушением углеводного обмена (как правило, в виде сахарного диабета – СД типа 2), ожирением в сочетании с дисбалансом липопротеидов плазмы крови и артериальной гипертензией (АГ). К дополнительным изменениям относят гиперурикемию,

синдром поликистозных яичников и снижение фибринолиза [6]. В развитии НАЖБП выделяют 2 этапа: 1-й - развитие ИР, приводящей к стеатозу печени; 2-й – развитие окислительного стресса, ответственного за стеатогепатит [6,7,8]. Целями терапии при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) являются снижение уровня цитолиза, уменьшение содержания липидов в печени и улучшение гистологической картины. До настоящего времени не разработано строгих схем ведения пациентов с НАСГ. Поскольку этиопатогенетические механизмы НАСГ полностью не изучены, терапия остается эмпирической и ограничена рассмотрением патологических состояний, связанных с развитием НАСГ. Исходя из патогенеза НАСГ, механизм развития которого включает накопление триглицеридов и активацию перекисного окисления липидов, актуальным представляется использование препаратов эссенциальных фосфолипидов [8, 9]. Применение эссенциальных фосфолипидов основано на свойствах фосфатидилхолина нормализовать метаболизм клетки за счет восстановления структурно-функциональной целостности клеточных мембран гепатоцитов. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют выраженные репаративные свойства эссенциальных

фосфолипидов при повреждении печени различной этиологии. В ряду этих свойств наиболее важной является антиоксидантная и антифибротическая активность эссенциальных фосфолипидов, реализующаяся через разнообразные биохимические механизмы [10]. Благодаря сочетанию положительных эффектов эссенциальные фосфолипиды широко используют в гастроэнтерологии и, в первую очередь, при метаболических заболеваниях печени [4, 5, 8, 10]. Клиническое значение эссенциальных фосфолипидов, несмотря на их длительное применение в медицине, возрастает, а круг показаний к их использованию расширяется. Широкий выбор средств воздействия на различные факторы патогенеза НАСГ и отсутствие единого подхода к лечению данного заболевания определяют необходимость дальнейших исследований с целью оценки эффективности различных фармакологических средств и оптимизации существующих схем лечения.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность холудексана у больных с неалкогольным стеатогепатитом.

Материал и методы

В исследование были включены 25 пациентов с НАСГ в возрасте 20-60 лет с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза. Средний возраст больных составил $52,8 \pm 2,32$ года. Среди них было 10 мужчин (средний возраст – $54,2 \pm 2,9$ года) и 15 женщин (средний возраст – $51,4 \pm 3,5$ года).

Из исследования исключались больные СД, с признаками вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита или другого этиологически верифицированного гепатита, пациенты с циррозом печени.

До и после терапии у всех пациентов оценивалась интенсивность болевого и астенического синдромов по 3-балльной системе: 3 балла – ежедневная боль, интенсивная; 2 балла – не ежедневная, низкой интенсивности; 1 балл – редко возникающая, низкой интенсивности; 0 баллов – отсутствие болевого и(или) астенического синдромов.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование с оценкой в динамике индекса массы тела, биохимических показателей сыворотки крови: синдрома цитолиза; холестаза; уровня липидов в сыворотке крови.

Оценка качества жизни (КЖ) проводилась согласно опроснику SF-36, состоящему из 36 вопросов и включающему 8 шкал. Ответы на вопросы выражались в баллах от 0 до 100. Большее количество баллов соответствовало более высокому КЖ.

Шкалы соответствовали следующим характеристикам:

- физическое функционирование (ФФ) – степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и т.п.);
- влияние физического состояния на ролевое функционирование (РФ) – выполнение будничной деятельности;
- выраженность болевого синдрома (Б) – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома;

- общее состояние здоровья (ОЗ) – оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент и перспектив лечения;
- витальность (энергичность) – Ж – ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным;
- социальное функционирование (СФ); определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение);
- влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (РЭ); предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.);
- психическое здоровье (ПЗ); характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Исходно у всех больных выявлен абдоминальный тип ожирения. Избыточная масса тела верифицирована у 5 человек (ИМТ – $28,5 \pm 0,68$ балла); у 5 – ожирение I степени (ИМТ – $32,9 \pm 0,45$ балла); у 8 – II степени (ИМТ – $37,9 \pm 0,9$ балла); у 7 – III-IV степени (ИМТ – $48,1 \pm 1,9$ балла).

У всех пациентов, согласно критериям АТР III / NCEP-2001, диагностирован МС.

Пациентам были рекомендованы гипокалорийная диета и адекватная физическая нагрузка, а также терапия холудексаном в дозе 900 мг/сут на протяжении 3 мес. Кроме того, больные получали назначенную ранее гипотензивную терапию.

Об эффективности терапии судили по динамике ключевых показателей МС (масса тела и ИМТ, АД, уровень липидов) и выраженности синдрома цитолиза. Учитывалась переносимость препарата.

Для оценки эффективности лечения с учетом небольшой по численности группы использовался парный критерий Стьюдента, измерялось значение признака до лечения и после терапии.

Результаты исследования и обсуждение

Исходные биохимические показатели крови у пациентов исследуемой группы представлены в Таблице 1.

Из представленных в таблице 1 данных видно, что до начала лечения синдром цитолиза выявлен у 16 человек (ферменты цитолиза – не выше 3 норм): активность АЛТ – в среднем $1,15 \pm 0,12$ мкмоль/л (норма – $0,1-0,68$ мкмоль/л), уровень АСТ – в среднем $0,79 \pm 0,05$ мкмоль/л (норма – $0,1-0,45$ мкмоль/л), т.е. имелись признаки стеатогепатита. Маркеры холестаза: щелочная фосфатаза – ЩФ (норма м $70-200$ ед./л) и ГГТП (норма $0,25-1,77$ ммоль/л) м были незначительно повышены соответственно у 9 ($245,0 \pm 35,6$ ед./л) и у 4 человек ($14,2 \pm 1,7$ ммоль/л) (таблица 1).

Динамика массы тела и ИМТ в ходе терапии холудексаном представлена в таблице 2.

В ходе комплексной терапии с включением холудексана (таблица 2) произошло достоверное снижение массы тела и ИМТ: среднее значение изменений составило соответственно $7,41 \pm 2,9$ и $2,86 \pm 1,3$ (парный критерий Стьюдента, $p=0,0001$).

Под воздействием гипотензивных препаратов, диеты

Таблица 1

Исходные биохимические показатели у пациентов исследуемой группы

Показатель		Число пациентов (n=25)		Mean	m
		абс.	%		
АЛТ, мкмоль/л	>0,68	16	64,0	1,29	0,12
	≤0,68	9	36,0	1,1	0,04
АСТ, мкмоль/л	>0,45	16	64,0	0,77	0,05
	≤0,45	9	36,0	0,35	0,02
ЩФ, ед./л	>170	9	36,0	243,6	36,8
	≤170	16	64,0	134,6	6,2
ГГТП, ммоль/л	>4,0	4	16,0	6,96	243,6
	≤4,0	19	76,0	1,5	0,16
Холестерин, ммоль/л	>5,3	14	56	6,47	0,27
	≤5,3	11	44	4,6	0,27
Триглицериды, ммоль/л	>1,1	14	56	1,9	0,27
	< 1,1	11	44	1	0,009

и приема холудексана через 3 месяца после начала терапии произошло достоверное снижение САД и ДАД со 152,8±2,9 и 93,0±1,8 мм рт. ст. до 125,4±2,5 и 80,3±1,4 мм рт. ст. (p=0,0001).

После 3-месячной терапии произошло достоверное уменьшение или полное купирование болевого и (или) астено-вегетативного синдрома. Уровень астено-вегетативного синдрома снизился с 1,55±0,12 до 0,51±0,13 балла (при 3-балльном уровне оценки; среднее значение изменений – 1,02±0,13; p=0,0001).

Комплексное лечение с применением холудексана (таблица 3) привело к уменьшению или нормализации активности аминотрансфераз сыворотки крови. Так, показатели активности АЛТ в сыворотке крови снизились с 1,15±0,12 до 0,72±0,03 мкмоль/л; среднее значение изменения – 0,41±0,08 (95% доверительный интервал – ДИ; 0,23-0,58; p=0,0001), что является достоверным показателем улучшения функционального состояния печени.

Из приведенных в таблице 3 данных видно, что под влиянием холудексана достоверно снижался средний уровень общего холестерина на 19,7 %, липопротеиды низкой плотности уменьшились на 37,2 %, триглицериды – на 32,9%. В ходе лечения выявлена тенденция к повышению липопротеидов высокой плотности на 4,72%.

В Таблице 4 приведены данные ультразвунографического исследования, свидетельствующие о значимом изменении структуры печени на фоне терапии, включающей холудексан. У большинства больных, получавших холудексан, выявлено уменьшение размеров правой доли

Таблица 2

Динамика массы тела и ИМТ в ходе терапии холудексаном (M±m)

Срок исследования	Масса тела, кг	ИМТ
Исходно	101,24±2,86	36,93±1,43
Через 1 мес	99,45±3,23	36,07±1,42
Через 2 мес	96,58±2,78	34,98±1,23
Через 3 мес	93,81±2,73	34,13±1,34

Примечание. Различия с исходными показателями достоверны при p<0,001.

Таблица 4

Динамика ультразвунографических маркеров НАСГ

Ультразвунографические маркеры	Число пациентов (n=25)	
	Исходные данные	После курсового лечения
Размеры левой доли, мм: п/з	102,6 ± 8,1	65,1 ± 12,9*
	в/н	78,5 ± 8,4
Размеры правой доли, мм: п/з	137,5 ± 7,1	92,2 ± 6,1*
	в/н	107,9 ± 8,1
Эхогенность паренхимы, баллы	1,49 ± 0,07	0,75 ± 0,01*
Однородность паренхимы, баллы	0,95 ± 0,03	0,45 ± 0,02*
Импеданс, ед.	0,89 ± 0,05	0,41 ± 0,03*

Примечание. *P < 0,05 по сравнению с исходными данными; п/з — передне-задний размер, в/н — верхне-нижний размер.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей после 3 месяцев терапии (все пациенты; M±m)

Показатель	До терапии	После терапии	Среднее значение изменений	95% ДИ	p
Активность АЛТ, мкмоль/л	1,15±0,12	0,72±0,03	0,43±0,07	0,23-0,58	0,0001
Активность АСТ, мкмоль/л	0,79±0,05	0,38±0,03	0,41±0,03	0,14-0,33	0,0001
Уровень ЩФ, ед./л	206,8±16,2	149,9±5,3	56,4±11,2	76,1-76,1	0,007
Уровень ГГТП, ммоль/л	2,3±0,5	1,3±0,2	1,0±0,35	0,06-2,0	0,039
Уровень холестерина, ммоль/л	5,73±0,3	4,68±0,1	1,0±0,5	0,41-1,4	0,001
Уровень триглицеридов, ммоль/л	1,64±0,2	1,13±0,04	0,51±0,12	0,03-0,8	0,037

печени, преимущественно передне-задних размеров. Параметры, отражающие плотность печени (эхогенность, однородность паренхимы и импеданс) уменьшились в 1,9; 2,1 и 2,2 раза соответственно.

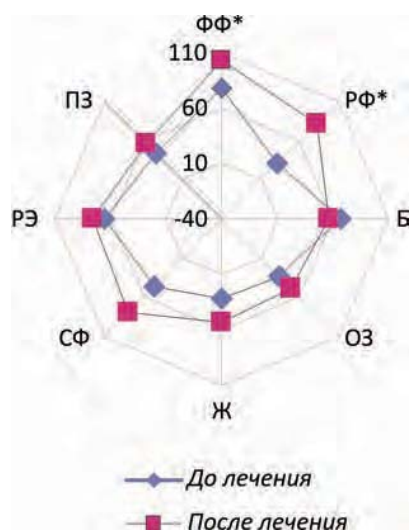


Рисунок 1. КЖ больных с НАСГ в динамике комплексной терапии с включением холудексана.

Звездочкой отмечены шкалы, для которых динамика показателей достоверна при $p < 0,05$.

Через 3 месяца терапии отмечено улучшение показателей КЖ по всем 8 шкалам SF-36, отражающим как физическое, так и психологическое здоровье с достоверным повышением показателей КЖ после лечения по шкалам СФ и ФФ (см. Рис. 1).

Все больные переносили терапию холудексаном хорошо; нежелательных побочных явлений не наблюдалось.

Таким образом, комплексная терапия НАСГ с включением холудексана в дозе 900 мг/сут способствовала купированию ключевых проявлений метаболических нарушений, составляющих основу патогенеза данного страдания: уменьшению массы тела, ИМТ, а также уменьшению или нормализации активности аминотрансфераз, уровня липидов. У всех больных улучшились показатели КЖ, особенно – ФФ и СФ, т.е. способность к выполнению физических и социальных нагрузок в процессе лечения возросла.

Выводы

1. Включение холудексана в комплексную терапию больных с неалкогольным стеатогепатитом обеспечивает достоверное снижение активности ферментов цитолиза и показателей холестаза;

2. Холудексан является фармакологическим средством, которое благоприятным образом воздействует на ведущие звенья патогенеза неалкогольного стеатогепатита и способствует нормализации обмена липидов и липопротеидов.

Литература

- ARGO C. K., AL-OSAIMI A. M. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents // J. Clin. Gastroenterol. - 2006; 40 (3; 1): 61-66.
- ERSOZ G., GUNSAR F., KARASU Z. et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment // Turk. J. Gastroenterol. - 2005; 16 (3): 124-128.
- LEON A., ADAMS PAUL A., KEITH D. Lindor Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. - 2005; 29: 172.
- LONARDO A. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance // Aliment Pharmacol Ther. - 2005; 22 (2): 64-70.
- PATTON H. M., SIRLIN C, BEHLING C. et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. - 2006, oct; 43 (4): 413-427.
- RODEN M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance // Nat Clin Pract Endocrinol Metab. - 2006, jun; 2 (6): 335-348.
- ZACHARY T., BLOOMGARDEN M. D. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Diabetes Care. - 2005; 28:1518-1523.
- БУЕВЕРОВ А. О., МАЕВСКАЯ М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клин. перспек. гастроэнтер., гепатол. – 2003; 3: 2-7.
- ЗИЛОВ А. В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога // Клин. перспек. гастроэнтер., гепатол. – 2005; 5: 14-19.
- ИЛЬЧЕНКО Л. Ю. Принципы лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита // Фарматека. – 2005; 14: 21-24.