

НОВИНКА

Урсодезоксихолевая кислота, 300 мг

Холудексан

ЛЕЧЕНИЕ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

300 мг

- **Комплексная защита печени:**

- Антихолестатическая
- Антифибротическая
- Гепатопротективная

- **Оптимальная дозировка**



на правах рекламы



Представительство World Medicine (Великобритания):
Московская область, г.Химки, ул. Спартаковская дом 5, стр.7, офис 8
Тел.: 8(495) 580-04-60
www.worldmedicine.co.uk

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ХОЛУДЕКСАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПРИЕМОМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹А. В. МОРДЫК, ²О. Г. ИВАНОВА, ¹А. В. КОНДРЯ, ²С. В. СИТНИКОВА, ¹А.-Х. М. МОНГУШ

USE OF CHOLUDEXAN TO TREAT ANTITUBERCULOSIS DRUG-INDUCED LIVER INJURY

¹A. V. MORDYK, ²O. G. IVANOVA, ¹A. V. KONDRYA, ²S. V. SITNIKOVA, ¹A.-KH. M. MONGUSH

¹Омская государственная медицинская академия
²Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, г. Омск

Исучены эффективность и безопасность применения препарата холудексан для лечения лекарственных поражений печени, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов, у 80 больных туберкулезом органов дыхания. У 20 больных, не имевших в анамнезе указания на перенесенный гепатит, нормализация показателей функциональных проб печени произошла к 10-му дню приема холудексана, в группе больных туберкулезом в сочетании с вирусными гепатитами В и С – к 15-му дню приема препарата, в группе больных туберкулезом в сочетании с хроническим алкоголизмом восстановление нарушенных функций печени произошло в сроки, превышающие контрольные. С учетом полученных результатов холудексан может быть рекомендован для лечения лекарственных поражений печени, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов. Больным туберкулезом в сочетании с хроническим алкоголизмом при медленном восстановлении показателей функциональных проб печени следует рекомендовать более длительный курс холудексана – до 30 дней и более.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, стандартные режимы химиотерапии, лекарственные поражения печени, холудексан.

The efficacy and safety of choludexan used to treat antituberculosis drug-induced liver injury were studied in 80 patients with respiratory organ tuberculosis. The indicators of liver functional test became normal in 20 patients with no history of hepatitis and in the group of patients with tuberculosis concurrent with hepatitis B and C virus infection by days 10 and 15 of choludexan administration, respectively; liver dysfunctions recovered in the group of patients with tuberculosis concurrent with chronic alcoholism at the time exceeding the reference one. In terms of the findings, choludexan may be recommended for the treatment of antituberculosis drug-induced liver injury. Longer choludexan cycles up to 30 days or more should be used in patients with tuberculosis concurrent with chronic alcoholism when the indicators of liver functional tests recover slowly.

Key words: respiratory organ tuberculosis, routine chemotherapy regimens, drug-induced liver injuries, choludexan.

В России острые медикаментозные поражения печени выявляют у 3-5% госпитализированных больных [2]. Лекарственный гепатит – одно из наиболее часто встречающихся осложнений противотуберкулезной терапии [3, 4]. В 5-13 случаях из 100 лекарственные поражения печени отличаются более тяжелым упорным течением, выраженными клинико-лабораторными проявлениями, слабым ответом на традиционную терапию [5]. Основным методом лечения данной патологии обычно является отмена гепатотоксического средства и назначение гепатопротекторов, подбор которых основан на учете основных патогенетических факторов и характера морфологических изменений в печени [1].

Цель – оценка эффективности холудексана для лечения лекарственных поражений печени, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов.

Материалы и методы

Простое проспективное исследование проводили на базе Клинического противотуберкулезного диспансера № 4 г. Омска. В исследование были включены 80 человек в соответствии с критериями

включения/исключения. Критерии включения: возраст от 18 до 50 лет, лечение в стационаре, активный туберкулез органов дыхания, химиотерапия по стандартным режимам с использованием 4 препаратов и более, наличие информированного согласия на участие в исследовании, токсическое поражение печени, обусловленное приемом противотуберкулезных препаратов. Критерии исключения: возраст младше 18 лет и старше 50 лет, отказ от стационарного лечения, отсутствие информированного согласия, участие в других клинических исследованиях.

Лечение больных в группах на всех этапах исследования осуществляли согласно стандартным режимам химиотерапии туберкулеза (на основании основных положений приказа МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г.), на фоне патогенетической (дезинтоксикационная, десенсибилизирующая терапия, витамины) и симптоматической терапии.

Холудексан (3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холан-24-овая кислота) – гепатопротекторное средство (производитель «World Medicine Ltd», рег. № ЛП-000723) назначали по 600 мг (2 капсулы) 1 раз в сутки перед сном в течение 20 дней.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 4 группы: 1-ю основную группу (1 ОГ) составили 20 больных, у которых в анамнезе не было указания на наличие вирусных гепатитов В или С; 2-ю основную группу (2 ОГ) – 20 больных, имевших указание на наличие вирусных гепатитов В или С; 3-ю основную группу (3 ОГ) – 20 пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом (диагноз подтвержден наркологом), имевших один или несколько эпизодов токсического гепатита, обусловленного употреблением суррогатов алкоголя; в 4-ю, группу сравнения (ГС), включены пациенты с лекарственным поражением печени, обусловленным приемом противотуберкулезных препаратов, которым для коррекции назначали адеметионин. Больные в группах были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. В 1 ОГ средний возраст пациентов составил $32,0 \pm 1,4$ года, во 2 ОГ – $35,4 \pm 1,3$ года, в 3 ОГ – $34,2 \pm 1,5$ года, в ГС – $35,2 \pm 1,5$ года ($p = 0,319$). В 1 ОГ было 15 мужчин и 5 женщин, во 2 ОГ – 12 мужчин и 8 женщин, в 3 ОГ – 16 мужчин и 4 женщины, в ГС – 13 мужчин и 7 женщин ($\chi^2 = 2,381$; $p = 0,68$). Сопутствующую патологию (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, артериальная гипертензия) имели 5 (25%) больных в 1 ОГ, 4 – во 2 ОГ, 6 – в 3 ОГ, 5 – в ГС ($\chi^2 = 0,53$; $p = 1,00$). Всем пациентам проводили клиническое, лабораторное [общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий билирубин, конъюгированный билирубин, АЛТ, АсАТ, ГГТ, тимоловая проба)], рентгенологическое обследование до начала курса холудексана, на 10-й, 15-й день приема и по его завершении (согласно клиническим рекомендациям, через 20 дней от начала курса холудексана), пациентов ГС обследовали по идентичной схеме. Бактериологическую диагностику выполняли с помощью методов люминесцентной микроскопии, микроскопии по Цилю – Нельсону, а также с использованием культурального метода. Лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ) определяли с помощью непрямого метода абсолютных концентраций в соответствии с приказом № 109 МЗ РФ от 21 марта 2003 г.

Для анализа и оценки полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики (вычисление средних значений и их стандартных ошибок). Достоверность различий динамики показателей внутри групп определяли с помощью парного и непарного критериев Стьюдента, χ^2 , критериев Крускал – Уоллеса, Манна – Уитни, Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ Biostat для персональных компьютеров.

Результаты и обсуждение

Достоверных отличий по характеру изменений в легких, частоте выявления деструкции легочной ткани, бактериовыделения, множественной лекарствен-

ной устойчивости МБТ не выявлено (табл. 1). Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение согласно стандартным режимам химиотерапии, рекомендованным приказом Минздрава России № 109 от 21.03.2003 г., распределение больных в группах сравнения соответственно получаемым режимам представлено в табл. 1, из которой видно, что различия в группах по характеру режима химиотерапии не достоверны, хотя у больных 3 ОГ чаще встречалась множественная лекарственная устойчивость МБТ и чаще назначали Па режим химиотерапии, что косвенно позволяет судить о меньшей эффективности основного курса лечения, связанной прежде всего с недостаточной мотивацией больного к выполнению врачебных рекомендаций.

Таблица 1

Характеристика туберкулезного процесса у пациентов в группах сравнения

Параметры	Группы сравнения				χ^2	P
	1 ОГ n (%)	2 ОГ n (%)	3 ОГ n (%)	ГС n (%)		
Клиническая форма туберкулеза легких:						
Инфильтративная	12 (60)	14 (70)	10 (54)	13 (65)	1,84	0,83
Диссеминированная	5 (25)	4 (20)	4 (20)	3 (15)	0,63	1,00
Фибрино-кавернозная	3 (15)	2 (10)	6 (30)	4 (20)	2,87	0,56
Распад легочной ткани	12 (60)	11 (55)	14 (70)	12 (60)	1,00	1,00
Бактериовыделение	16 (80)	15 (75)	12 (60)	16 (80)	1,56	0,92
Множественная лекарственная устойчивость МБТ	6 (30)	8 (40)	10 (50)	7 (35)	1,99	0,79

У большинства больных, включенных в исследование, лекарственный гепатит развился на 5-7-й нед. от начала основного курса химиотерапии, у 6 больных 3 ОГ симптомы гепатита выявлены на 4-й нед. от начала лечения. У 16 больных 1 ОГ, 17 – 2 ОГ, 14 – 3 ОГ, 17 – ГС наблюдали проявления гепатита с преобладанием синдрома цитолиза, у 4 пациентов 1 ОГ, 3 – 2 ОГ, 6 – 3 ОГ, 3 – ГС – гепатит с преобладанием синдрома холестаза. После выявления гепатита пациентам отменяли противотуберкулезные препараты, проводили однотипный курс дезинтоксикационной терапии и назначали гепатопротекторы: в группах 1 ОГ, 2 ОГ, 3 ОГ больные получали холудексан, в ГС – адеметионин. Динамика изменений показателей функциональных проб печени у больных в группах сравнения на фоне приема гепатопротекторов

представлена в табл. 2. Как видно из данных, представленных в табл. 2, у пациентов 1 ОГ восстановление показателей происходило в более ранние сроки и в более полном объеме – у 100% больных в группе к 10-му дню приема холудексана нормализовалось содержание аминотрансфераз, общего и конъюгированного билирубина, тогда как во 2 ОГ наблюдали более медленное обратное развитие показателей: к 10-му дню приема холудексана уровень АлАТ уменьшился в 2,8 раза от исходного, но по-прежнему превышал норму в 1,6 раза, а нормализация показателей произошла лишь к 15-му дню наблюдения, хотя различия и не были достоверны. Наихудшая динамика обратного развития величины показателей печеночных проб зарегистрирована в 3 ОГ: содержание АлАТ на 10-й день наблюдения уменьшилось лишь в 1,7 раза и так и не вернулось к норме через 20 дней от начала приема холудексана. У пациентов ГС динамика обратного развития показателей

Таблица 2

Динамика показателей функциональных проб печени на фоне приема препарата холудексан у пациентов в группах сравнения

Показатель	Группы сравнения			
	1 ОГ M ± m	2 ОГ M ± m	3 ОГ M ± m	ГС M ± m
АлАТ-1	120,3 ± 12,3*	136,5 ± 14,3*	146,7 ± 15,4*	126,4 ± 13,6*
АлАТ-2	28,0 ± 2,3*	48,7 ± 4,6*	84,3 ± 9,6*	36,5 ± 8,4*
АлАТ-3	20,4 ± 3,6	26,9 ± 3,8	48,5 ± 3,8	19,8 ± 2,6
АлАТ-4	18,2 ± 2,4*	20,3 ± 1,5*	35,8 ± 2,6*	17,6 ± 1,8*
Е/л				
АсАТ-1	58,3 ± 2,2*	53,5 ± 3,3*	76,7 ± 8,4*	56,4 ± 3,6*
АсАТ-2	26,4 ± 1,3	28,3 ± 1,4	43,3 ± 6,6	24,5 ± 1,2
АсАТ-3	17,4 ± 1,6	18,6 ± 1,6	23,5 ± 1,8	15,8 ± 1,8
АсАТ-4	14,2 ± 1,4*	16,3 ± 0,5*	20,8 ± 2,4*	13,6 ± 0,9*
Е/л				
ОБ-1	28,7 ± 3,2*	32,7 ± 4,2*	42,1 ± 3,6*	27,3 ± 2,8*
ОБ-2	16,0 ± 1,5	21,3 ± 1,5	28,4 ± 4,4	17,0 ± 1,3
ОБ-3	8,2 ± 2,3	10,6 ± 1,8	22,3 ± 3,2	7,8 ± 2,5
ОБ-4	7,2 ± 1,8*	8,6 ± 1,6*	14,3 ± 2,8*	6,8 ± 1,7*
мкмоль/л				
КБ-1	10,9 ± 1,5*	18,9 ± 1,8*	21,6 ± 2,3*	11,4 ± 1,2*
КБ-2	4,3 ± 0,8	8,7 ± 1,5	10,4 ± 1,8	4,5 ± 0,4
КБ-3	2,2 ± 0,3	4,5 ± 1,2	7,6 ± 2,5	2,0 ± 0,2
КБ-4	2,0 ± 0,4*	3,2 ± 0,2*	5,2 ± 2,3*	1,80 ± 0,13*
мкмоль/л				

Примечание: * – достоверные различия в величинах показателей, $p < 0,05$;

- 1 – величина показателя до начала курса лечения лекарственного гепатита,
- 2 – величина показателя на 10-й день приема гепатопротекторов,
- 3 – величина показателя на 15-й день приема гепатопротекторов,
- 4 – величина показателя на 20-й день приема гепатопротекторов,
- ОБ – общий билирубин,
- КБ – конъюгированный билирубин.

функциональных проб печени была сходна с таковыми в 1 ОГ.

Безопасность клинического применения препарата холудексан обеспечивали с учетом анамнеза больного, а также мониторинга его состояния и результатов клинического и биохимического анализов крови в процессе исследования.

Каких-либо нежелательных (в том числе аллергических) побочных реакций, обусловленных приемом препарата холудексан, за период наблюдения (20 дней) не зарегистрировано.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают эффективность и безопасность применения препарата холудексан для лечения лекарственных поражений печени, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов. В группе больных туберкулезом в сочетании с хроническим алкоголизмом, у которых отмечена более медленная динамика восстановления показателей функциональных проб печени, вероятно, следует увеличить длительность курса холудексана до 30 дней и более.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А. О. Лекарственный гепатит: если лекарство нельзя отменить // Клинический перспект. гастроэнтерол., гепатол. – 2007. – № 5. – С. 13-18.
2. Буторова Л. И., Калинин А. В., Логинов А. Ф. Лекарственные поражения печени: учебно-методическое пособие. – М.: НМХЦ им. Н. И. Пирогова, 2010. – 64 с.
3. Мишин В. Ю., Чукапов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализованных режимах химиотерапии. – М.: Компьютер-бург, 2004. – 208 с.
4. Мишин В. Ю., Медиаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 248 с.
5. Мордык А. В., Березинцев А. В., Колев В. П. Лекарственные поражения печени с упорным течением и недостаточным ответом на терапию: результаты ведомственной экспертизы и клинических наблюдений // Пробл. туб. – 2010. – № 4. – С. 43-47.

ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мордык Анна Владимировна

Омская государственная медицинская академия
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент, заведующая
кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии,
644043, г. Омск,
ул. Ленина, д. 12.
Тел./факс: 8 (83812) 40-45-15, 8 (3812) 23-46-32.
E-mail: amordik@mail.ru

Поступила 15.07.2013