

На правах рукописи

ХАЛИЛУЛИН Тимур Ренатович

**НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ: КЛИНИЧЕСКИЕ И
КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

14.01.04 - внутренние болезни
14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Кобалава Жанна Давидовна

доктор медицинских наук, доцент

Виллевальде Светлана Вадимовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
РУДН

Огурцов Павел Петрович

доктор медицинских наук, профессор
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.
Сеченова Минздравсоцразвития России

Морозова Татьяна Евгеньевна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « 22 » ноября 2012 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д.61, ГКБ №64).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научной библиотеке) Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат размещен на сайте www.rudn.ru

Автореферат разослан « ____ » октября 2012 г.

**Ученый секретарь
совета Д212.203.18:**

доктор медицинских наук, профессор

Г.К. Киякбаев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Клинико-эпидемиологическая и социально-экономическая значимость хронических диффузных заболеваний печени обусловлена их широкой распространенностью, многообразием клинических проявлений, тяжестью осложнений, высокой частотой инвалидизации и смертности, затратами здравоохранения [Хазанов А.И., 2004; Шульпекова Ю.О., 2006]. Пациенты с циррозами печени составляют около 30% от общего числа больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, находящихся на лечении в специализированных стационарах [Ивашкин В.Т., 2010], наблюдается рост внутрибольничной летальности [Иванов В.Я., 2009]. Возрастающее потребление алкоголя и персистенция гепатотропных вирусов ускоряют цирротическую трансформацию печени [Огурцов П.П., 2008]. Необходимость дифференцированного подхода к проведению профилактических и лечебных мероприятий определяет актуальность изучения этиологической структуры заболеваний печени [Мухин Н.А., 2006, Ивашкин В.Т., 2008, Минушкин О.Н., 2010].

Прогноз больных с циррозами печени определяют его осложнения – желудочно-кишечные кровотечения, энцефалопатия, инфекционные осложнения. Доступные прогностические шкалы не позволяют достоверно оценить риск летального исхода. Выявление предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с декомпенсированным заболеванием печени представляет собой важнейшую задачу в клинической практике.

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) занимает лидирующее место среди гепатотропных инфекций в развитых странах [Alter M.J., 2007; Brown K.E., 2007]. По данным ВОЗ в мире насчитывается более 170 млн больных ХГС, и ежегодно регистрируется от 3 до 4 млн новых случаев инфицирования [Lavanchy D., 2009; Lynn R., 2012; Francisco M., 2012]. Рост заболеваемости ХГС, увеличение числа источников инфекции приводят к повышению количества заносов инфекций в лечебно-профилактические учреждения и возникновению внутрибольничной инфекции среди пациентов и персонала [Шахгильдян И.В., 1998; Elizabeth B., 2009; De Maria A.J., 2012]. Актуальным является изучение с помощью скрининговых методов распространенности гемоконтактных инфекционных заболеваний, и прежде всего ХГС, среди пациентов многопрофильного стационара.

В последние годы большое внимание уделяется оптимизации лечения ХГС в зависимости от особенностей конкретного больного. Индивидуализированный подход к принятию решения о противовирусной терапии (ПВТ) предполагает оценку степени поражения печени, потенциальных рисков побочных эффектов, сопутствующих заболеваний. Каждый больной с вирусемией является потенциальным кандидатом для проведения ПВТ. В национальных (Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С, 2010 г.) и международных (AASLD, 2009 г.; EASL, 2011 г.) рекомендациях по лечению гепатита С определены противопоказания к проведению ПВТ. Актуально изучение распространенности и спектра противопоказаний к ПВТ, а также факторов, снижающих частоту устойчивого вирусологического ответа, среди пациентов с

выявленными антителами к вирусу гепатита С для выявления подгруппы с потенциально корригируемыми противопоказаниями к ПВТ.

Патология печени может изменять фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств (ЛС), подвергающихся биотрансформации в печени [Кобалава Ж.Д., 2010]. Печеночная недостаточность также повышает вероятность развития нежелательных лекарственных реакций. Рекомендации по изменению дозирования и режима приема ЛС у пациентов с нарушениями функции печени основываются на результатах клинико-фармакологических (КФ) исследований. Проведение подобных КФ исследований регламентировано руководствами Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, 2003) и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA, 2005). Для оценки обоснованности экстраполяции полученных в КФ исследованиях результатов на общую популяцию больных с нарушенной функцией печени, необходимо сравнение клинико-демографических характеристик участников КФ исследований и общей популяции больных с печеночной недостаточностью.

Одним из препаратов, метаболизирующихся преимущественно через гепатобилиарную систему, является пероральный ингибитор mTOR – иммуносупрессант и ингибитор сигнального пути эверолимус, применение которого одобрено при лечении солидных злокачественных опухолей и для профилактики реакции отторжения трансплантата. Учитывая возможность применения препарата у пациентов с нарушенной функцией печени, необходимо изучение фармакокинетики и безопасности эверолимуса в данной популяции пациентов в клинико-фармакологическом исследовании.

Цель исследования. Охарактеризовать популяцию пациентов с нарушенной функцией печени в клинико-фармакологических исследованиях и госпитализированных в терапевтические отделения скоропомощного стационара, изучить влияние нарушенной функции печени на фармакокинетику ингибитора mTOR эверолимуса.

Задачи исследования.

1. Изучить спектр, этиологию, степень тяжести и исходы заболеваний печени у больных, госпитализированных в терапевтические отделения многопрофильного скоропомощного стационара.
2. На основании скринингового обследования (анти-HCV) оценить распространённость хронической HCV-инфекции и ее сочетания с HBV и ВИЧ-инфекцией в многопрофильном неинфекционном стационаре в зависимости от профиля отделения.
3. На основании рутинного клинического обследования оценить частоту и спектр противопоказаний к противовирусной терапии у госпитальных пациентов терапевтического профиля с хронической HCV-инфекцией.
4. Сопоставить характеристики участников клинико-фармакологических исследований с нарушенной функцией печени с общей популяцией больных с печеночной недостаточностью.
5. Изучить влияние нарушенной функции печени на фармакокинетику, переносимость и безопасность однократной дозы ингибитора mTOR

эверолимуса 10 мг у пациентов с печеночной недостаточностью по сравнению с участниками с нормальной функцией печени.

Научная новизна.

Проанализирована популяция пациентов (n=621) с нарушенной функцией печени, госпитализированных в терапевтические отделения многопрофильного стационара. Установлено, что ведущей причиной госпитализации больных является декомпенсированный цирроз печени, а основными этиологическими факторами поражения печени – этанол (85%) и вирусы (30%). Установлено, что независимыми предикторами летального исхода является развитие гепаторенального синдрома 1 типа, острый алкогольный гепатит, тяжелое нарушение функции печени.

Изучена распространенность анти-НСV в популяции пациентов терапевтического профиля (4%) и в группе пациентов с патологией печени (27%). Продемонстрированы различия в частоте НCV-инфекции в зависимости от отделения многопрофильного неинфекционного стационара: наибольшая частота - в отделениях реанимации (6,5%), наименьшая - в гинекологическом отделении (1,5%). Сочетание НCV-инфекции с HBV и НCV-инфекции с ВИЧ-инфекцией выявлено в 2,7% и 3,4% случаев.

Проанализирована частота и спектр противопоказаний к противовирусной терапии у пациентов терапевтических отделений неинфекционного стационара с анти-НСV. На основании рутинного клинического обследования установлено, что большинство (78%) пациентов с хронической НCV-инфекцией имеют противопоказания к проведению противовирусной терапии, 30,4% из которых потенциально корригируемы. Показано, что гематологические нарушения, декомпенсация цирроза печени, сопутствующая соматическая патология являются наиболее частыми противопоказаниями к противовирусной терапии. Частота факторов, снижающих эффективность противовирусной терапии - злоупотребление алкоголем и наркотическая зависимость, составила 50,4% и 9,9%.

Охарактеризована популяция пациентов (n=206) с нарушенной функцией печени в клинико-фармакологических исследованиях. Выявлена сопоставимость пациентов клинико-фармакологических исследований и общей популяции больных с нарушенной функцией печени по демографическим показателям. Установлено, что общая популяция больных с нарушениями функции печени по сравнению с участниками клинико-фармакологических исследований характеризуется большей частотой и выраженностью синдромов цитолиза, холестаза, гиперспленизма, большей частотой курения, хронической НCV-инфекции, сопутствующих заболеваний, медикаментозной терапии.

Установлено влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ингибитора mTOR эверолимуса 10 мг при однократном назначении. Показано, что у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению с группой с нормальной функцией печени экспозиция (площадь под кинетической кривой) эверолимуса увеличивается на 160%, 324% и 362%, а общий клиренс эверолимуса снижается на 38%, 69% и 72%. Продемонстрировано отсутствие влияния печеночной недостаточности на всасывание эверолимуса: средние значения времени достижения максимальной концентрации в плазме

крови у больных с нарушением функции печени и у пациентов с нормальной функцией печени сопоставимы. Показано, что однократное назначение эверолимуса 10 мг безопасно, не сопровождается клинически значимыми изменениями параметров жизнедеятельности и лабораторных показателей.

Практическая значимость.

На основании анализа спектра, этиологии и исходов заболеваний печени у больных, госпитализированных в терапевтические отделения многопрофильного стационара, установлены предикторы неблагоприятного исхода, что позволяет стратифицировать больных по риску развития осложнений и внутрибольничной летальности. Ухудшают прогноз острый алкогольный гепатит, гепаторенальный синдром 1 типа, тяжелое нарушение функции печени (сумма баллов по шкале Чайлд-Пью >13).

Выявлены различия в распространенности HCV-инфекции в зависимости от профиля отделения, что обуславливает потребность в дифференцированном подходе к эпидемиологическим мероприятиям с целью профилактики внутрибольничной инфекции. Отделения реанимации характеризуются наибольшей частотой HCV-инфекции.

Показано, что анализ рутинных клинико-лабораторных данных позволяет идентифицировать больных терапевтического профиля неинфекционного стационара с анти-HCV, имеющих противопоказания к противовирусной терапии и факторы, снижающие ее эффективность. Установлено, что частыми противопоказаниями к противовирусной терапии являются потенциально корригируемые факторы – гематологические нарушения, что предполагает возможность их преодоления посредством целенаправленных терапевтических вмешательств.

Установлены различия клинико-лабораторных характеристик пациентов с нарушенной функцией печени в клинико-фармакологических исследованиях и общей популяции больных с печеночной недостаточностью, что необходимо учитывать при интерпретации данных исследований и их экстраполяции на общую популяцию пациентов с печеночной недостаточностью.

Показано увеличение экспозиции (площади под кинетической кривой) и снижение клиренса эверолимуса 10 мг при однократном назначении пропорционально степени нарушения функции печени, что необходимо учитывать при использовании препарата у пациентов с печеночной недостаточностью.

Положения, выносимые на защиту.

1. Декомпенсированные циррозы печени алкогольного генеза - основная причина госпитализации и смерти больных с патологией печени, госпитализированных в терапевтические отделения многопрофильного скорпомощного стационара. Предикторами внутрибольничной летальности пациентов с патологией печени являются острый алкогольный гепатит, гепаторенальный синдром 1 типа, тяжелое нарушение функции печени.

2. Большинство пациентов с анти-HCV, госпитализированных в отделения терапевтического профиля неинфекционного стационара, имеют противопоказания к противовирусной терапии и факторы, снижающие её эффективность. Наиболее

распространенными противопоказаниями к противовирусной терапии являются гематологические нарушения (55%), декомпенсация цирроза печени (30,5%), сопутствующие соматические заболевания (26,7%). Ведущими факторами, потенциально снижающими эффективность противовирусной терапии, являются злоупотребление алкоголем (50,4%) и наркотическая зависимость (9,9%).

3. Участники клинико-фармакологических исследований с нарушенной функцией печени сопоставимы по демографическим показателям с общей популяцией пациентов с циррозами печени. Пациенты с нарушенной функцией печени в клинико-фармакологических исследованиях по сравнению с общей популяцией больных с печеночной недостаточностью характеризуются меньшей частотой и выраженностью клинико-лабораторных синдромов цитолиза, холестаза и гиперспленизма, меньшей частотой курения, хронической HCV-инфекции, сопутствующей патологии, что определяется критериями включения и исключения.

4. Печеночная недостаточность оказывает влияние на фармакокинетику ингибитора mTOR эверолимуса 10 мг при однократном назначении. Системная экспозиция (площадь под кинетической кривой) эверолимуса 10 мг у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью увеличивается на 160%, 324% и 362% по сравнению с группой с нормальной функцией печени. Общий клиренс эверолимуса у пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью составляет 62%, 31% и 28% от среднего значения общего клиренса у участников с нормальной функцией печени.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедре пропедевтики внутренних болезней, кафедре факультетской терапии, кафедре внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР РУДН, в практическую работу терапевтических отделений ГКБ №64 г. Москвы.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВПО РУДН и сотрудников ГКБ №64 г. Москвы 20 июня 2012 г. Материалы по теме диссертации доложены на научных сессиях Восемнадцатой российской гастроэнтерологической недели (Москва, 2012).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 2 работы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на ___ страницах текста, состоит из введения, ___ глав, выводов, практических рекомендаций, иллюстрирована ___ рисунками и ___ таблицами. Список литературы включает ___ отечественных и ___ зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное клиническое исследование 621 медицинской карты (форма №003/у) пациентов с заболеваниями печени, госпитализированных в терапевтические отделения ГКБ №64 в 2009-2011 гг. Заболевание печени диагностировали на основании клинических исследований - жалоб, анамнеза, предоставленной медицинской документации, клинического осмотра, результатов лабораторного (клинический,

биохимический, серологический анализы крови, коагуляционный спектр, общий анализ мочи) и инструментального (фиброгастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография) обследования. Тяжесть заболевания печени оценивали по шкале Чайлд-Пью.

Проведен эпидемиологический скрининг 25167 больных, госпитализированных в многопрофильный стационар в 2011 г., на наличие анти-НСV, HBsAg, суммарных антител к ВИЧ, антител к *Treponema pallidum* (СП 3.1.958-00, Ст. 8 №38-ФЗ от 30.03.1995).

Проведен ретроспективный анализ 131 медицинской карты пациентов терапевтического профиля с анти-НСV на наличие противопоказаний к проведению противовирусной терапии и факторов, снижающих ее эффективность, в соответствии с национальными (Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С, 2010 г.) и международными (AASLD, 2009 г.; EASL, 2011 г.) рекомендациями.

В анализ включены 206 пациентов с нарушением функции печени шести КФ исследований по изучению влияния различной степени печеночной недостаточности на фармакокинетику лекарственных средств, выполненных в Центре РУДН по изучению новых лекарственных и диагностических препаратов с 2007 по 2012 гг.

В исследования включали мужчин и женщин от 18 до 75 лет, с подтвержденным диагнозом цирроза печени (биопсия, непосредственное наблюдение печени при лапароскопии, компьютерная томография, УЗИ, МРТ, проведенных за последние 3 года), со стабильным течением заболевания в предшествующие 3 месяца, ИМТ от 18 до 37 кг/м². Группу контроля составили здоровые участники с нормальной функцией печени без хронических заболеваний по данным анамнеза и обследования. Каждому пациенту с печеночной недостаточностью подбирали участника с нормальной функцией печени, соответствующего по полу, расе, возрасту (с допустимыми колебаниями ± 5 лет), ИМТ ($\pm 10\%$).

Не включали пациентов, злоупотребляющих алкоголем, с наркоманией, наличием ВИЧ-инфекции, соматической патологией в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, трансплантацией органов в анамнезе, операциями на желудочно-кишечном тракте, тяжелой или множественной аллергией, получающих лекарственные средства – ингибиторы или индукторы CYP3A4 или гликопротеина P. Лабораторными критериями исключения были снижение гемоглобина < 9 мг/мл, тромбоцитов $< 50000/\text{мм}^3$, абсолютного количества нейтрофилов $< 1000/\text{мм}^3$.

Для изучения влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику блокатора mTOR эверолимуса в открытое исследование включено 34 участника: 21 пациент с печеночной недостаточностью и 13 соответствующих им лиц с нормальной функцией печени (группа контроля). Пациенты с нарушенной функцией печени были разделены на 3 группы: пациенты с циррозом печени класса А (n=7), класса В (n=8) и класса С (n=6).

Исследование состояло из периода скрининга (до 14 дней), Дня -1, периода госпитализации (3 дня) и ежедневных визитов до Дня 8. Эверолимус 10 мг принимали перорально однократно утром после нежирного завтрака в День 1 под

контролем персонала клиники. У всех участников брали образцы крови для проведения фармакокинетического анализа по расписанию: День 1 - до приема исследуемого препарата и через 0,5, 1, 1,5, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 (День 2), 48 (День 3), 72 (День 4), 96 (День 5), 120 (День 6), 144 (День 7), 168 (День 8) часов после приема.

Определяли концентрацию эверолимуса. Рассчитывали фармакокинетические параметры: площадь под кривой концентрация – время с момента приема до последнего взятия биообразца (AUC_{0-last}) и до бесконечности (AUC_{0-inf}), максимальную концентрацию в плазме (C_{max}), время до достижения максимальной концентрации (T_{max}), период полувыведения ($T_{1/2}$), общий клиренс препарата (CL/F). Фармакологические параметры рассчитывались с помощью некомпартментного метода в программе WinNonlin. Концентрацию эверолимуса определяли путем жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Нижний предел количественного определения эверолимуса в плазме составляет 0,3 нг/мл. Безопасность оценивали по данным физического исследования, лабораторным и инструментальным параметрам.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica (версия 8 для Windows) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для всех переменных проводили тестирование с использованием критериев нормальности Шапиро-Уилка. Данные приведены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – среднеквадратичное отклонение среднего значения. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Группы сравнивали по количественному признаку по методу Манна-Уитни. Для сравнения частот признаков и качественных переменных применяли критерий χ^2 . Расчет отношения шансов (OR) проводился по стандартной формуле. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение спектра, этиологии, степени тяжести исходов заболеваний печени у больных, госпитализированных в терапевтические отделения многопрофильного стационара.

Пациенты с патологией печени составили 4,5% ($n=621$) от всех больных, госпитализированных в терапевтические отделения скоропомощного неинфекционного многопрофильного стационара в 2009-2011 гг. Заболевания печени представлены гепатитами ($n=213$; 34,3%) и сформировавшимися циррозами печени ($n=408$; 65,7%). Основным фактором нарушения функции печени у пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения, является этанол ($n=528$; 85%), следующими по значимости являются вирусные поражения печени ($n=186$; 30%), преимущественно за счет HCV-инфекции ($n=170$; 27%). У 1,3% генез поражения печени после проведенного обследования не установлен (рис. 1). При изучении степени декомпенсации цирроза печени по шкале Чайлд-Пью выявлено преобладание циррозов класса C ($n=222$; 54,4%). Частота циррозов печени класса B и A составила 32% ($n=129$) и 14% ($n=57$) соответственно.

Внутрибольничная смертность у пациентов с заболеваниями печени составила 7,2% ($n=45$). Установлено, что независимыми предикторами летального исхода

является тяжелое нарушение функции печени (больше 13 баллов по шкале Чайлд-Пью) (ОШ=49,8; 95% ДИ 21,7-114,1), развитие гепаторенального синдрома 1 типа (ОШ=34,4; 95% ДИ 7,8-153,0), наличие острого алкогольного гепатита (ОШ=4,0; 95% ДИ 2,1-8,3).



Рисунок 1. Этиология заболеваний печени у больных, госпитализированных в терапевтические отделения (n=621).

Изучение распространенности анти-НСV в многопрофильном стационаре.

Антитела к ВГС выявлены у 881 пациента (3,5%), госпитализированного в многопрофильный неинфекционный стационар в 2011 г. Анализ распределения пациентов с анти-НСV по отделениям стационара выявил высокую вариабельность распространенности анти-НСV в зависимости от профиля отделения (рис. 2).

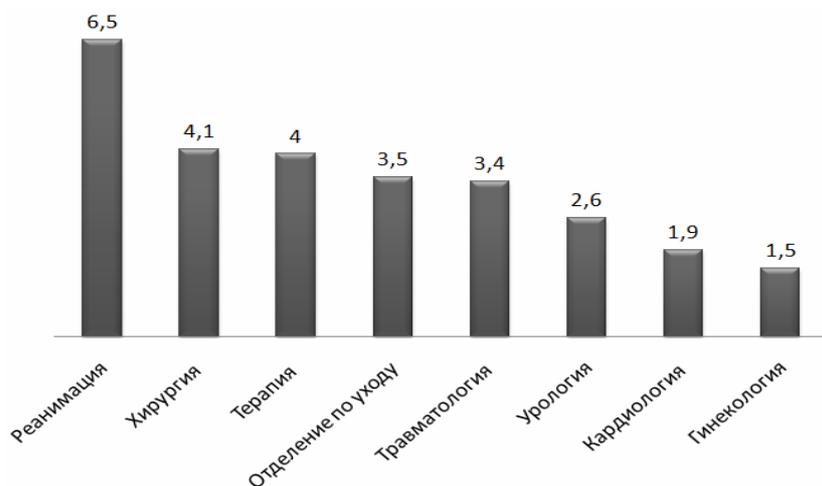


Рисунок 2. Распространенность анти-НСV в отделениях общесоматического профиля неинфекционного стационара (n=25167).

Наиболее высокая частота выявления антител к ВГС характерна для отделений реанимации и интенсивной терапии (6,5%) и наименьшая - для гинекологического отделения (1,5%). У 15,3% пациентов с анти-НСV выявлены маркеры других вирусных инфекций (гепатита В, ВИЧ) или сифилиса, при этом

частота ассоциации анти-НСV с HBV и ВИЧ инфекцией была сопоставима (2,7% и 3,4%).

Изучение спектра противопоказаний к противовирусной терапии у пациентов с анти-НСV, госпитализированных в терапевтические отделения.

Противопоказания к противовирусной терапии установлены у 77,8% (n=102) больных терапевтического профиля с анти-НСV, причем в 30,4% случаев противопоказания были потенциально корригируемы (рис. 3). Наиболее частыми факторами, препятствующими противовирусной терапии, являются гематологические нарушения (55%), декомпенсация цирроза печени (31%) и соматическая патология (27%). Основными факторами, потенциально снижающими эффективность противовирусной терапии, являлись злоупотребление алкоголем (50,4%) и наркотическая зависимость (9,9%).

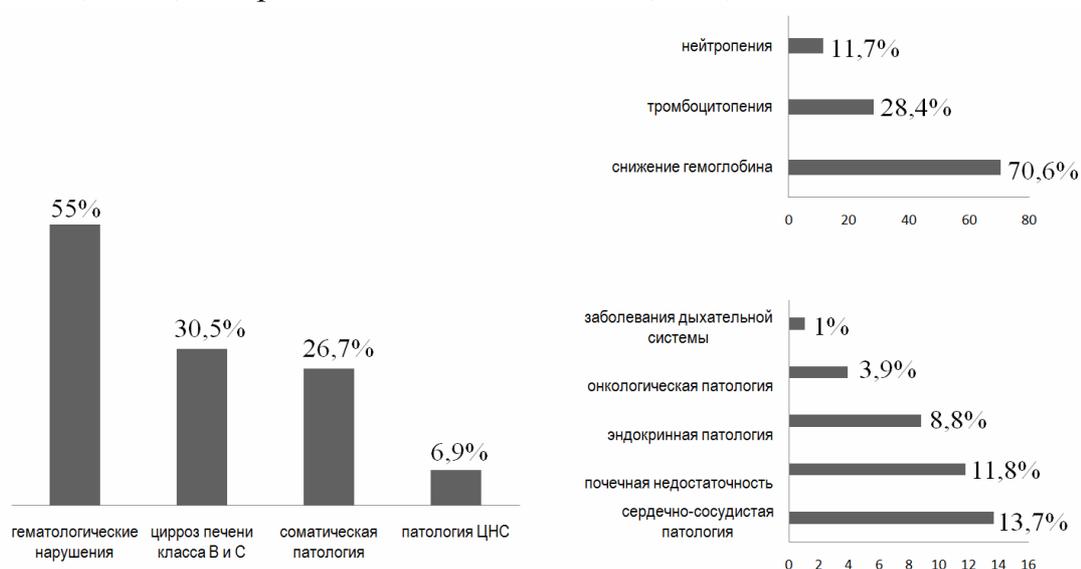


Рисунок 3. Противопоказания к проведению ПВТ у пациентов с анти-НСV, госпитализированных в терапевтические отделения (n=131).

Результаты сравнения характеристик участников клинико-фармакологических исследований с нарушенной функцией печени с регистром больных с печеночной недостаточностью.

Охарактеризована популяция пациентов с нарушенной функцией печени в КФ исследованиях. Выявлена сопоставимость пациентов КФ исследований и госпитализированных больных с нарушенной функцией печени по демографическим показателям (возрасту, полу, ИМТ) (табл. 1).

Выявлена более высокая частота курения у участников КФ исследований по сравнению с группой сравнения ($\chi^2=12,6$, $p<0,05$), что обусловлено соблюдением критериев включения в КФ исследования. Установлено, что госпитальная популяция больных с нарушениями функции печени по сравнению с участниками КФ исследований характеризуется большей частотой (рис. 4) и выраженностью (табл. 2) синдромов цитолиза ($\chi^2=16,62$; $p<0,001$), холестаза ($\chi^2=21,39$; $p<0,001$), гиперспленизма ($\chi^2=18,96$; $p<0,001$), что может быть связано с нестабильным

течением заболевания печени и более тяжелым нарушением функции печени внутри каждого класса по Чайлд-Пью.

Таблица 1.

Клинико-демографические характеристики пациентов с нарушенной функцией печени

	Участники КФИ n=206	Группа сравнения n=408	
Мужчины, n (%)	122 (59,2)	236 (57,4)	p=0,82
Возраст, лет (диапазон)	51,0±8,9(26; 70)	50,8±11,8(20; 88)	p=0,9
ИМТ, кг/м ²	27,6±3,6	27,4±4,8	p=0,44
Курение, n(%)	98 (47,6)	276 (67,6)	p<0,001
Употребление алкоголя, n (%)	170 (82,5)	324 (79,4)	p=0,56
Длительность цирроза, мес.	37±23	32±27	p=0,02
Средний балл по шкале Чайлд-Пью	7,3±1,5	9,7±2,5	p<0,001

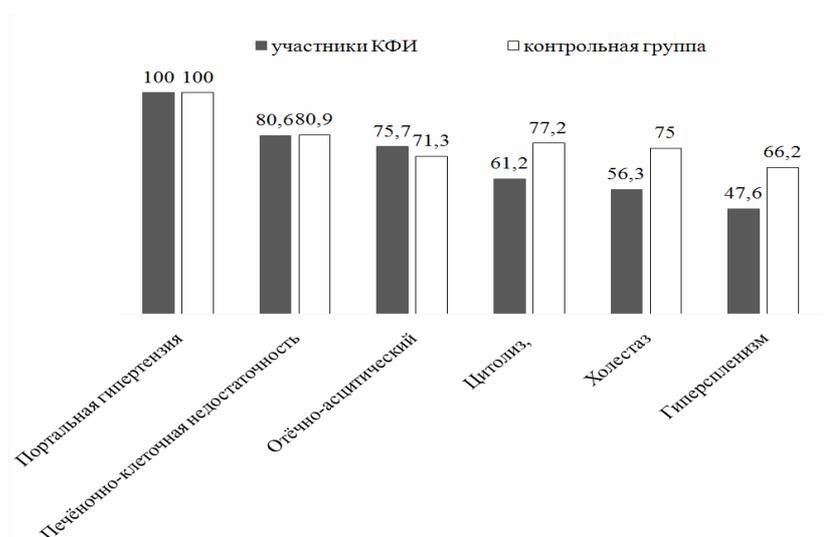


Рисунок 4. Частота клинико-лабораторных синдромов нарушения функции печени у участников КФИ и группы сравнения.

У участников КФИ исследований по сравнению с группой сравнения была ниже частота сопутствующей патологии: язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки ($\chi^2=19,5$; $p<0,05$), хронического холецистита ($\chi^2=61,5$; $p<0,05$), хронического бронхита ($\chi^2=42,3$; $p<0,05$), сахарного диабета 2 типа ($\chi^2=15,7$; $p<0,05$).

Участники КФИ исследований и госпитальная популяция больных с нарушением функции печени различались по сопутствующей терапии. В группе участников КФИ исследований максимальное число препаратов на одного пациента составило 6, среднее - 1,3, тогда как в группе сравнения максимальное число препаратов на одного пациента было 15, среднее - 7,6.

Выявленные различия могут быть обусловлены как критериями включения/исключения, так и лучшим функциональным состоянием внутри каждого класса по Чайлд-Пью.

Таблица 2.

Выраженность клинико-лабораторных синдромов нарушения функции печени у участников КФИ исследований и группы сравнения

Показатели	Класс А		Класс В		Класс С		р для двух групп
	КФИ n=58	Группа сравнения n=57	КФИ n=120	Группа сравнения n=129	КФИ n=28	Группа сравнения n=222	
АЛТ, МЕ/л	40,7±28,3	37,8±30,5	51,1±51,5	65,0±87,2	69,7±40,5	55,7±47,9*	0,90
АСТ, МЕ/л	41,0±24,9	49,9±41,7	56,0±40,4	91,1±64,3**	87,8±45,9	153±107,1**	<0,001
ГГТ, МЕ/л	72,2±59,2	127±107,9*	203±248,3	265,5±289**	236±186,4	390±377,8**	<0,001
ЩФ, МЕ/л	82,9±47,9	219±143**	128±111	315±242**	243±212	401±247**	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,1	4,9±1,6	5,0±1,4	4,2±1,2**	5,3±1,8	4,0±2,3*	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	14,2±6,8	19,9±9,6*	23,7±16,0	37,4±26,7**	63,5±26,3	164±147,5**	<0,001
Свободный билирубин, мкмоль/л	3,7±2,7	5,7±3,2*	8,2±9,4	15,1±16,5**	35,5±26,1	86,9±79,1**	<0,001
Общий белок, г/л	75,0±5,4	74,4±7,2	76,5±6,2	73,4±7,8**	66,3±3,6	67,3±9,3	<0,001
Альбумин, г/л	44,2±2,3	37,6±5,2**	40,5±5,7	33,8±5,9**	32,4±4,1	26,5±4,9**	<0,001
МНО	1,1±0,2	1,0±0,1	1,1±0,2	1,2±0,2**	1,4±0,3	2,2±5,9	<0,001
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,5±1,8	6,8±2,8	6,4±2,26	6,4±3,7	5,0±1,8	8,7±5,7**	0,03
Гемоглобин, г/л	137±1,5	122,6±21,1**	130,4±2,1	115,0±24,6**	123,9±2,0	99,9±28,3**	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	220±47	181±123**	206±119	121±81**	150±69	144±89	<0,001

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ - достоверность различий внутри классов А, В и С у участников КФИ с нарушенной функцией печени по сравнению с регистром пациентов с циррозом печени.

Изучение фармакокинетики эверолимуса 10 мг у пациентов с печеночной недостаточностью различной степени тяжести по сравнению с участниками с нормальной функцией печени.

Печеночная недостаточность не оказывает влияния на всасывание эверолимуса, о чем свидетельствуют сопоставимые значения максимальной концентрации в крови (C_{max}) и времени до достижения максимальной концентрации (T_{max}) у лиц с нарушенной и нормальной функцией печени (табл. 3). Основываясь на оценке статуса пациентов по шкале Чайлд-Пью на 8-й день по сравнению со участниками с нормальной функцией печени, отмечалось увеличение AUC_{0-inf} эверолимуса в среднем на 160% у пациентов с лёгкой недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью), на 326% у пациентов с умеренной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью), и на 364% у пациентов с тяжелой недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью). Параметры оценки состояния пациентов по шкале Чайлд-Пью в начале исследования показали аналогичную тенденцию. Средние значения общего клиренса у пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью составляли 62%, 31% и 28%, соответственно, от среднего значения общего клиренса, наблюдаемого у участников с нормальной функцией печени. Общая экспозиция у пациентов со средней и тяжелой печеночной недостаточностью в начале исследования была примерно в три раза выше экспозиции, наблюдаемой в контрольной группе, тогда как клиренс у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью составлял примерно одну треть от значения в контрольной группе. Как на первый, так и на 8-й день, AUC_{0-inf} эверолимуса увеличивалась, а общий клиренс уменьшался по мере ухудшения функции печени, хотя эта зависимость достигла плато у групп с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью, при этом показатели в классе В и С были близки.

Во время исследования и последующего периода наблюдения выявлено 7 нежелательные явления (НЯ). Однократно были зарегистрированы головокружение, одышка, головная боль, реакция гиперчувствительности, госпитализация для биопсии печени, а также 2 эпизода бессонницы. Частота НЯ была выше в группе средней (у 3 из 8 пациентов) и тяжелой (у 2 из 6 пациентов) печеночной недостаточности по сравнению с контрольной группой и группой с лёгким нарушением функции печени (1 из 13 и 1 из 7 пациентов, соответственно). Все НЯ были 1-й степени тяжести, длились менее 1 суток, и не имели связи с исследуемым препаратом, за исключением одного НЯ 2-й степени - реакции гиперчувствительности, которая произошла через 5 дней после приема препарата эверолимус и продолжалась в течение 3 дней. Одно серьезное НЯ - заранее запланированная биопсия печени – зарегистрировано в группе с умеренной печеночной недостаточностью. Клинически значимых изменений гематологических показателей, профиля коагуляции, функции печени, почек, общих биохимических тестов не наблюдалось.

Таблица 3

Фармакокинетические переменные у лиц с нормальной функцией печени и с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточности

Значения	Группа контроля (n=13)	Печёночная недостаточность					
		Начало исследования			День 8		
		лёгкая (n=7)	средняя (n=8)	тяжёлая (n=6)	лёгкая (n=6)	средняя (n=9)	тяжелая (n=6)
t_{max} , ч	1,00 (1,00-4,00)	1,50 (1,00-4,00)	1,00 (0,50-3,00)	2,25 (0,50-4,00)	1,50 (0,50-4,00)	1,50 (1,00-3,00)	2,25 (0,50-4,00)
C_{max} , нг/мл	33,8±12,8	31,3±5,7	48,9±12,1	34,6±16,7	37,0±13,2	43,2±13,0	34,6±16,7
AUC_{0-inf} , нг·ч/мл	317,4±55,4	642,4±308,5	1029,5±330,4	1296,5±747,1	538,9±211,5	1055,6±297,8	1296,5±747,1
AUC_{0-last} , нг·ч/мл	298,5±53,5	565,5±235,9	892,2±261,4	990,5±485,5	491,6±183,3	905,1±231,1	990,5±485,4
CL/F, л/ч	32,6±6,7	19,5±10,4	10,6±3,4	10,0±5,2	21,6±9,8	10,2±2,9	10,0±5,2
$t_{1/2}$, ч	35,2±9,0	51,7±18,2	59,1±9,5	77,7±13,7	не применимо	не применимо	не применимо

ВЫВОДЫ

1. Больные с заболеваниями печени составляют 4,5% всех госпитальных больных терапевтического профиля. Основной причиной нарушения функции печени является цирроз печени (65,4%), преимущественно класса С по Чайлд-Пью (54,4%). Ведущими этиологическими факторами повреждения печени являются алкоголь и гепатотропные вирусы: частота алкогольного поражения составляет 66%, вирусного - 11%, смешанного (алкогольно-вирусного) – 19%. Внутрибольничная смертность от заболеваний печени составила 7,2%. Острый алкогольный гепатит, гепаторенальный синдром 1 типа, сумма баллов по шкале Чайлд-Пью >13 ассоциируются с неблагоприятным исходом.
2. Распространенность серологических маркеров гепатита С среди всех пациентов неинфекционного многопрофильного скоромощного стационара составила 3,5%. Наибольшая частота анти-НСV характерна для отделений реанимации и анестезиологии (6,5%), наименьшая - для гинекологических отделений (1,5%). У 15,3% пациентов с анти-НСV выявлены маркеры других вирусных инфекций (гепатита В, ВИЧ) или сифилиса, при этом частота ассоциации анти-НСV с HBV и ВИЧ инфекцией была сопоставима (2,7% и 3,4%).
3. Противопоказания к противовирусной терапии выявлены у 78% госпитальных больных терапевтического профиля с хронической НCV-инфекцией, 30,4% из них были потенциально корригируемы. Наиболее частыми факторами, препятствующими противовирусной терапии, являются гематологические нарушения - анемия (55%), тромбоцитопения (22%), нейтропения (9%), декомпенсация цирроза печени/печеночная недостаточность (31%) и сопутствующая соматическая патология (27%). Наиболее частыми факторами, потенциально снижающими эффективность противовирусной терапии, являлись злоупотребление алкоголем (50,4%) и наркотическая зависимость (10%).
4. Пациенты с нарушением функции печени, участвующие в клинико-фармакологических исследованиях, по сравнению с общей популяцией пациентов с печеночной недостаточностью характеризуются меньшей частотой и выраженностью клинико-лабораторных синдромов цитолиза, холестаза, гиперспленизма, меньшей частотой курения, хронической НCV-инфекции, сопутствующей патологии (язвенной болезни, хр. холецистита, хр. бронхита, сахарного диабета 2 типа), меньшей частотой и меньшим количеством компонентов медикаментозной терапии.
5. Всасывание (T_{max}) эверолимуса 10 мг при однократном назначении сопоставимо у пациентов с и без печеночной недостаточности. У пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению с группой контроля системная экспозиция эверолимуса 10 мг увеличивается на 160%, 324% и 362%, а общий клиренс препарата снижается на 38%, 69% и 72%. Общая частота нежелательных явлений составила 20,6%, более часто они встречались у пациентов со средней и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению с группой контроля и пациентами с легкой печеночной недостаточностью.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании выявленных предикторов неблагоприятного прогноза (острый алкогольный гепатит, гепаторенальный синдром 1 типа, тяжелое нарушение функции печени – сумма баллов по шкале Чайлд-Пью >13) рекомендовано стратифицировать госпитализированных больных с патологией печени по риску развития осложнений и внутрибольничной летальности с целью своевременной реализации диагностических и лечебных протоколов.
2. У пациентов терапевтических отделений неинфекционного стационара с выявленными антителами к вирусу гепатита С рекомендовано определение противопоказаний к противовирусной терапии и факторов, потенциально снижающих ее эффективность, на основании рутинного клинико-лабораторного обследования с целью коррекции выявленных факторов.
3. На основании диапазона доз, рассчитанного для достижения экспозиции препарата, близкого к таковому у пациентов без нарушения функции печени, рекомендуется снижать дозу ингибитора mTOR эверолимуса до 7,5 мг у пациентов с легкой печеночной недостаточностью (класс А по Чайлд-Пью), до 2,5 мг у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью). Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по Чайлд-Пью) рекомендуется назначение эверолимуса при отсутствии других вариантов лечения, в этом случае следует назначать препарат в дозе 2,5 мг один раз в сутки.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Халилулин, Т.Р. Клинико-фармакологические исследования у пациентов с нарушенной функцией печени / Т.Р. Халилулин, И.В. Гармаш, И.П. Малая // Клиническая фармакология и терапия. - 2012. - Т. 21 - № 2. - С. 30-33.
2. Халилулин, Т.Р. Гепатит С в многопрофильном стационаре г. Москвы / Т.Р. Халилулин, И.В. Гармаш, Т.Б. Дмитрова // Земский врач. - 2012. - Т. 13 - № 2. - С. 31-32.
3. Халилулин, Т.Р. Клинико-эпидемиологические характеристики и распространенность HCV-инфекции у больных общесоматического стационара / Т.Р. Халилулин, И.В. Гармаш, И.П. Малая, С.В. Виллевалде // Клиническая гепатология. - 2012. - Т. 8 - № 2. - С. 9-13.
4. Халилулин, Т.Р. Эпидемиологические особенности распространения гепатита С в многопрофильном стационаре // Аспект. - 2012. - Т. 105 - № 3 - С. 3.
5. Халилулин, Т.Р. Характеристика пациентов-участников клинико-фармакологических исследований с нарушенной функцией печени / Т.Р. Халилулин, И.В. Гармаш, И.П. Малая, С.В. Виллевалде // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2012. - Т. 22 - №5. приложение № 40 - С. 104.

Халилулин Тимур Ренатович (Российская Федерация)

Нарушения функции печени: клинические и клинико-фармакологические исследования.

Проанализирована популяция пациентов (n=621) с нарушенной функцией печени, госпитализированных в терапевтические отделения. Ведущей причиной

госпитализации больных с нарушенной функцией печени является декомпенсированный цирроз печени, основными этиологическими факторами поражения печени – этанол (85%) и вирусы (30%).

Изучена распространенность анти-НСV в зависимости от профиля отделения. Наибольшая частота анти-НСV выявлена в отделениях реанимации (6,5%).

Установлено, что большинство (78%) пациентов с хронической НCV-инфекцией имеют противопоказания к противовирусной терапии. Основными противопоказаниями были - гематологические нарушения (55%), декомпенсация цирроза печени (30,5), соматическая патология (26,7).

Охарактеризована популяция пациентов (n=206) с нарушенной функцией печени в клинико-фармакологических исследованиях. Выявлена сопоставимость пациентов по демографическим показателям и несопоставимость по частоте и выраженности синдромов цитолиза, холестаза, гиперспленизма, курения, хронической НCV-инфекции, сопутствующих заболеваний, медикаментозной терапии с группой сравнения.

Установлено влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ингибитора mTOR эверолимуса 10 мг при однократном назначении. У пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью по сравнению с группой с нормальной функцией печени экспозиция (площадь под кинетической кривой) эверолимуса увеличивается на 160%, 324% и 362%, а общий клиренс эверолимуса снижается на 38%, 69% и 72%. Показана безопасность однократного назначения эверолимуса 10 мг.

Khalilulin Timur Renatovich (Russian Federation)

Hepatic failure: clinical and clinic-pharmacological trials

A population of patients (n=621) with hepatic failure, hospitalized in therapeutic departments was analyzed. The main reason for hospitalization of patients with failed liver function is decompensated liver cirrhosis, while the main etiologic factors of the impaired hepatic function are ethanol (85%) and viruses (30%).

The incidence of anti-HCV depending on a department specialization was studied. The highest incidence of anti-HCV was found in the intensive care units (6,5%).

It was determined that the majority of patients (78%) with chronic HCV have contraindications for antiviral therapy, of which the main are hematological diseases (55%), decompensated liver cirrhosis (30,5%), comorbidities (26,7%).

A population of 206 patients with hepatic failure included in clinico-pharmacological trials was analyzed. The patients were found to be compatible with the compared group in demographic criteria and not compatible in frequency and severity of syndromes of cytolysis, cholestasis, hypersplenism, smoking status, chronic HCV-infection, comorbidities, medical treatment.

It was demonstrated that hepatic failure influences the pharmacokinetics of 10 mg mTOR inhibitor everolimus single dose. In patients with mild, moderate and severe hepatic failure as compared with a group of patients with normal liver function everolimus exposure value increases by 160%, 324% and 362%, while its general clearance decreases by 38%, 69% and 72% respectively. The safety of 10 mg single dose everolimus was shown.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспарагинаминотрансфераза
ВГС	вирус гепатита С
ГГТ	гамма-глутамилтранспептидаза
ГКБ	городская клиническая больница
ИМТ	индекс массы тела
КФ	клинико-фармакологический
ЛС	лекарственное средство
МНО	международное нормализованное отношение
НЯ	нежелательное явление
ПВТ	противовирусная терапия
ХГС	хронический вирусный гепатит С
ЩФ	щелочная фосфатаза
Анти-HCV	антитела к вирусу гепатита С
AASLD	Американская ассоциация по изучению болезней печени
AUC	площадь под кривой концентрация-время
AUC _{0-last}	площадь под кривой концентрация – время с момента приема препарата до последнего взятия биобразца
AUC _{0-inf}	площадь под кривой концентрация – время с момента приема препарата до бесконечности
CL/F	общий клиренс препарата из плазмы
C _{max}	максимальная концентрация в плазме
ЕМЕА	Европейское медицинское агентство
EASL	Европейская ассоциация по изучению печени
FDA	Управление по контролю над продуктами и медикаментами
mTOR	(mammalian target of rapamycin) мишень рапамицина у млекопитающих
T _{1/2}	период полувыведения
T _{max}	время достижения максимальной концентрации