

The Effect Of Proton Pump Inhibitors On The Development Of Hepatic Encephalopathy

Boltayev Anvar Ismailovich, Adilova Sozhida Khurramovna, Zhozilova Nigora Mamadalievna, Raimov Tolib Vakhobidinovich, Utkirov Elmurod Utkirovich, Akbaev Abdulla Bakhriddinovich, Abdurashidov Samariddin Abdurakhmonovich.

Payarik College of Public Health named after Abu Ali ibn Sina.

Summary The most common complications associated with cirrhosis are neurological and neuropsychiatric disorders, referred to as hepatic encephalopathy (HE). Proton pump inhibitors (PPI) cannot be without risk, as recent studies have shown a clear link between PPI and conditions such as encephalopathy. IPP work by suppressing acid, which can disrupt intestinal microbiomes. Patients with cirrhosis are at risk of developing hepatic encephalopathy (HE), mainly due to the ammonia produced by the typical intestinal flora, and may subsequently be at risk of changes in this condition if the microbiome changes in any way.

Keywords. Liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, proton pump inhibitors, microbiomes

Влияние Ингибиторов Протонной Помпы На Степень Развития Печеночной Энцефалопатии

Болтаев Анвар Исмаилович, Адилова Сожида Хуррамовна, Жозилова Нигора Мамадалиевна, Раимов Толиб Вахоббидинович, Уткиров Элмурод Уткирович, Акбаев Абдулла Бахриддинович, Абдурашидов Самариддин Абдурахмонович.

Пайарикский техникум общественного здоровья имени Абу Али ибн Сина.

Резюме: Наиболее частыми осложнениями, связанными с циррозом печени, являются неврологические и психоневрологические нарушения, обозначаемые как печеночная энцефалопатия (ПЭ). Ингибиторы протонной помпы (ИПП) не могут быть без риска, так как недавние исследования продемонстрировали четкую связь между ИПП и такими состояниями, как энцефалопатия. ИПП работают за счет подавления кислоты, что может нарушить кишечный микробиом. Пациенты с циррозом печени подвержены риску развития печеночной энцефалопатии (ПЭ), главным образом из-за аммиака, вырабатываемого типичной кишечной флорой, и могут впоследствии подвергаться риску изменений в этом состоянии, если микробиом изменяется каким-либо образом.

Ключевые слова: Цирроз печени, печеночная энцефалопатия, ингибиторы протонной помпы, микробиом.

Цирроз печени является поздней стадией фиброза печени и характеризуется портальной гипертензией, которая может клинически привести к декомпенсации в виде асцита, варикозного расширения вен пищевода / желудка или энцефалопатии (8,10). Наиболее частыми осложнениями, связанными с циррозом печени, являются неврологические и психоневрологические нарушения, обозначаемые как печеночная энцефалопатия (ПЭ) (4,6,8). Хорошо установленные триггеры для ПЭ включают инфекцию, желудочно-кишечные кровотечения, запоры и лекарства. Изменения в микробиоме кишечника являются одним из ведущих производителей аммиака в организме и, следовательно, могут сделать пациентов более восприимчивыми к ПЭ (10).

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются актуальной темой как для внутренних болезней, так и для гастроэнтерологии, главным образом из-за их широкого применения (2,10).

Исследования демонстрируют, что эти лекарства не могут быть без риска, так как недавние исследования продемонстрировали четкую связь между ИПП и такими состояниями, как энцефалопатия, остеопороз, пневмония, а некоторые даже постулируют связь с деменцией (2,8,10). А также было показано, что ИПП работают за счет подавления кислоты, что может нарушить кишечный микробиом (2,4,8). Пациенты с циррозом печени подвержены риску развития печеночной энцефалопатии (ПЭ), главным образом из-за аммиака, вырабатываемого типичной кишечной флорой, и могут впоследствии подвергаться риску изменений в этом состоянии, если микробиом изменяется каким-либо образом (10).

Цель исследования: изучить взаимосвязь между использованием ингибиторов протонной помпы (ИПП) и ПЭ у пациентов с циррозом печени.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 103 пациентов с допущенным диагнозом ПЭ которые лечились в отделение 2-ой Терапии в 1-ой Клиники СамМИ . Из них 53 женщин и 50 мужчин. Степень ПЭ определялась из субъективных и объективных частей записей о госпитализации с использованием критериев Уэст-Хейвена. Первичным результатом исследования была оценка степени ПЭ у пользователей ИПП по сравнению с не пользователями при поступлении в больницу и на протяжении всего курса лечения в больнице. Вторичные результаты включали частоту инфицирования, желудочно-кишечные кровотечения в течение последних 12 месяцев, средний уровень аммиака и модель для оценки терминальной стадии заболевания печени при поступлении.

Таблица 1. Степени печеночной энцефалопатии у больных получившие препараты ингибиторы протонной помпы и не получившие.

Стадии ПЭ	Пациенты получившие ИПП	Пациенты не получившие ИПП
	<i>n</i> = 75	<i>n</i> = 28
Стадия 1	15 (20.0)	11 (39.3)
Стадия 2	32 (46.6)	13 (46.4)
Стадия 3	18 (24.0)	4 (14.3)
Стадия 4	10 (13.4)	0 (0)

Это ретроспективный анализ пациентов с циррозом печени, которые были госпитализированы с диагнозом цирроз печени. После того, как эти пациенты были идентифицированы, был проведен картографический анализ, чтобы определить, были ли эти пациенты на ИПП в течение > 30 дней до их госпитализации. Тех, кто находился на ИПП более 30 дней, сравнивали с пациентами, которые вообще не получали ИПП в связи с пребыванием в больнице. Тест связывания чисел (тест Рейтана) была применена ко всем пациентам.

Результаты исследований. Оценка ПЭ при поступлении с использованием критерия Уэст-Хейвена составила 2,3 в 1-ой группе которые пользовались ИПП. А во 2-ой группе не пользующихся ИПП ($P = 0,001$) составило 1,7. Средняя продолжительность пребывания в стационаре в группе ИПП составляла 8,3 дня по сравнению с 6,5 дня у лиц, не использующих ИПП. В ходе нашего анализа мы обнаружили, что пациенты с ИПП, которые были госпитализированы с ПЭ, имели значительно более

длительное пребывание в больнице, значительно худшую степень ПЭ, и больший процент из них имели госпитализацию в отделении интенсивной терапии во время их пребывания в больнице. Эти данные показывают, что пациенты должны оцениваться на предмет необходимости ИПП при каждом посещении. Это также указывает на разрыв в знаниях между ИПП и ПЭ, особенно если будущие исследования смогут продемонстрировать изменения в кишечном микробиоме у пациентов с ИПП.

ОБСУЖДЕНИЕ. Из-за своей эффективности в подавлении секреции желудочной кислоты ИПП стали одним из наиболее часто назначаемых классов лекарств. Первым доступным ИПП был омепразол, который служил основой для всех других ИПП в его механизме действия, вызывая необратимое ингибирование $H^+ / K^+ ATP$ азы, поэтому останавливая вытеснение ионов водорода в желудочный просвет. Хотя многие исследования подтвердили, что ИПП безопасны, наше исследование показывает, что у пациентов с циррозом, использование ИПП связано с ухудшением результатов лечения в больнице.

В этом исследовании мы обнаружили, что у госпитализированных пациентов с циррозом на ИПП был значительно более высокий средний критерий Уэст-Хейвена для ПЭ (оценка 2,3) по сравнению с пациентами, которые не были на ИПП (набрал в среднем 1,7). Используя модели линейной регрессии, мы показали, что пациенты, использующие ИПП, имели более высокий уровень ПЭ по критерию Уэст-Хейвена, независимо от возраста, пола, показателя MELD и / или использования лактулозы. Другие статистически значимые различия между пользователями ИПП и группами, не являющимися пользователями, включали более длительную продолжительность пребывания в стационаре (8,5 дня для пользователей ИПП против 6,5 для не пользующихся ИПП). В соответствии с пациентами, имеющими более высокую степень ПЭ, а также более длительную продолжительность пребывания в стационаре, больший процент пациентов в группе пользователей ИПП также имел госпитализацию, что указывает на большую степень системного вовлечения в этой группе. Недавний метаанализ, проведенный Vian et al. [6], подтверждает наше мнение о том, что существует повышенный риск развития ПЭ у пользователей ИПП с дисфункцией печени.

Предыдущие исследования также показали, что применение ИПП может ухудшить состояние печеночной недостаточности (ПЭ) у пациентов с циррозом. Анализ вопрос-ответ, проведенный Tsai и соавторами [8], стратифицировал пациентов на основе продолжительности использования ИПП и показал, что более длительное использование ИПП приводило к более высоким показателям ПЭ. Результат оставался статистически значимым после коррекции сопутствующих заболеваний пациента. Также исследования показали, что у пациентов с циррозом печени с ПЭ применением ИПП показатели смертности были выше через один год по сравнению с пациентами с циррозом печени с ПЭ без ИПП. В этом исследовании выясняется, предрасполагает ли применение ИПП у пациентов с ПЭ к более тяжелым стадиям ПЭ в соответствии с критериями Уэст-Хейвена. Наш анализ показывает, что у пациентов с ИПП был значительно более высокий уровень эпизода ПЭ по шкале Критерия Уэст-Хейвена по сравнению с пациентами без ИПП (2,3 против 1,7). Кроме того, наше исследование показывает, что ИПП предрасполагают пациентов с циррозом к ухудшению энцефалопатии независимо от возраста, пола, балла MELD или использования лактулозы.

Выводы исследования. Таким образом, в этом ретроспективном обзоре было показано, что использование ИПП связано с ухудшением ПЭ, увеличением продолжительности пребывания в стационаре и более высокой частотой госпитализации в отделениях интенсивной терапии у пациентов с циррозом. Мы предполагаем, что использование ИПП может повлиять на пациентов с циррозом, изменяя pH желудка, что приводит к пролиферации кишечного микробиома, увеличивая тем самым выработку аммиака и трансляцию бактерий. Учитывая недавнее увеличение распространенности

ИПП, это исследование предоставляет клинически значимую информацию относительно их потенциальных рисков в гепатологии.

Литература:

1. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, коло-проктологии, 2016;1:44-53.
2. Холтураев А. Т., Куйлиева Ф. М. Роль цитокинов в развитии неалкогольных болезней печени //национальная ассоциация ученых. – 2016. – №. 1. – с. 19-20.
3. Маев И.В. Полунина Т.Е. Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения. РМЖ. 2010;5: 291-6./ Maev I.V., Polunina T.E. Hepathic encephalopathy Algorithm of differential diagnostics and tactics of management. RMZ. 2010; 5: 291-6.
4. Wang A, Lin J, Wu L, Huang H, Wang S, Yang X, Lu X, Xu Y, Zhao H. Association between proton pump inhibitors and hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e6723.
5. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60:715-735.
6. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:515-525.