



Рациональная фармакотерапия функциональных заболеваний ЖКТ в свете российских и международных рекомендаций

На симпозиуме, организованном в рамках Двадцать третьей объединенной гастроэнтерологической недели (Москва, 9 октября 2017 г.), эксперты обсудили актуальные подходы к лечению синдрома раздраженного кишечника, функциональной диспепсии с синдромом эпигастральной боли и функционального расстройства желчного пузыря в свете Римских критериев – IV. На основании результатов научных исследований были проанализированы возможности препаратов висмута в оптимизации эрадикации *Helicobacter pylori*, а также роль пробиотиков в повышении эффективности терапии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.



Профессор, д.м.н.
О.Н. Минушкин

Как отметил Олег Николаевич МИНУШКИН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и гастроэнтерологии Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ, синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к наиболее распространенной и изученной патологии. Согласно Римским критериям – IV (2016 г.), СРК – комплекс функциональных расстройств кишечника с наличием рецидивирующей абдоминальной боли в среднем один раз в неделю за предшествующие три месяца,

Лечение СРК в свете Римских критериев – IV. Результаты клинического наблюдения эффективности применения препарата Небутин® у пациентов с абдоминальной болью при СРК

ассоциированной с двумя и более симптомами: дефекацией, изменением частоты и формы стула. Исходя из приведенного определения, главный симптом СРК – абдоминальная боль, связанная с дефекацией и ассоциированная с опорожнением кишечника. В связи с этим выделяют четыре условных варианта СРК – с преобладанием запоров, с преобладанием диареи, смешанный СРК и неклассифицируемый СРК.

К особенностям течения СРК относятся:

- склонность к персистированию симптомов;
- рецидивирующее течение с частыми обострениями;
- одновременное наличие иных функциональных заболеваний.

В Римских критериях – IV впервые официально закреплен термин «синдром перекреста функциональных нарушений». Под ним понимают наличие синхронного течения нескольких функциональных состо-

яний или переход одного состояния в другое.

Многообразии клинической картины функциональных нарушений, особенно при сочетанных формах, требует от практического врача выбора наиболее оптимальной терапевтической опции.

В основе болевого синдрома при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) лежит висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики. Повышение порога чувствительности висцеральных рецепторов определяет восприятие боли и двигательную функцию ЖКТ, в регуляции которого особую роль играет внутренняя иннервация со стороны энтеральной нервной системы. Последние годы большое значение придается чувствительности опиоидных рецепторов в центральных и периферических структурах.

Одним из универсальных и хорошо изученных регуляторов моторики



Сателлитный симпозиум компании OBL Pharm

является тримебутин – полный агонист всех трех типов периферических рецепторов. Механизм его действия заключается в стимуляции периферических энкефалиновых рецепторов (мю, дельта и каппа) на протяжении всего ЖКТ: связывание с каппа-рецепторами приводит к снижению мышечной активности, а связывание с мю-и дельта-рецепторами вызывает ее активацию. Таким образом, тримебутин восстанавливает нормальную физиологическую активность кишечника при заболеваниях ЖКТ. Нормализуя висцеральную чувствительность, тримебутин обеспечивает анальгезирующий эффект при абдоминальном болевом синдроме.

Необутин® (тримебутин) – новый селективный желудочно-кишечный спазмолитик с выраженной анестезирующей и прокинетиической активностью. Препарат показан при СРК, послеоперационной паралитической кишечной непроходимости, абдоминальной боли, дискомфорте в области живота, спазмах, вздутии (метеоризме), моторных расстройствах кишечника и т.д.

Можно с полным правом утверждать, что Необутин® – универсальный регулятор моторики и болевой чувствительности ЖКТ.

В подтверждение сказанного профессор О.Н. Минушкин привел результаты собственного исследования эффективности и безопасности препарата в терапии СРК. В исследовании участвовали 60 больных

СРК – 14 мужчин и 46 женщин в возрасте $34,9 \pm 8,5$ года. Критерии включения: возраст от 17 до 50 лет, согласие на проведение необходимых процедур, наличие разных вариантов СРК. Критерии исключения: тяжелая соматическая патология (сердечно-сосудистые заболевания, патология ЖКТ, недостаточность системы дыхания, гематологические и эндокринные заболевания и др.), онкологические заболевания, повышенная чувствительность к тримебутину, беременность и лактация.

Диагноз СРК устанавливали на основании предложенной характеристики в сочетании с факторами формирования. Оценивали моторику кишечника, динамику клинических симптомов, скорость наступления и стойкость достигнутого эффекта, динамику по Визуальной аналоговой шкале.

Из 60 участников исследования 23 пациента имели СРК с преобладанием запора, 19 – СРК с преобладанием диареи, 18 больных – смешанный СРК. Необутин® применяли по схеме: 200 мг три раза в сутки за 15 минут до еды в течение 30 дней.

На фоне лечения препаратом Необутин® (тримебутин) у пациентов отмечалась положительная динамика клинических симптомов уже к 10–11-му дню терапии. Прежде всего это касалось абдоминальной боли и характера стула. Боль была полностью купирована у 23 (38,3%) пациентов в среднем к десятому дню ле-

чения ($10,2 \pm 6,7$ дня) и существенно уменьшилась у 24 (40%) больных к 11-мудню ($11,3 \pm 6,0$ дня). По окончании лечения абдоминальная боль сохранилась у 13 (23,3%) пациентов. На фоне терапии препаратом Необутин® практически у половины пациентов исчезли проявления дискомфорта в области живота: если исходно метеоризм наблюдался в 45 (75%) случаях, а урчание и переливание – в 34 (56,7%), то после лечения эти показатели составили 24 (53,3%) и 17 (28,3%) соответственно.

У всех пациентов к десятому дню лечения нормализовался стул или наметилась четкая тенденция к его восстановлению. Это подтвердили и данные карболенового теста. Так, у больных СРК с запорами время транзита карболена до лечения составляло $65,6 \pm 25,3$ часа, после лечения – $44,7 \pm 15,6$ часа, у больных СРК с диареей – $15,1 \pm 13,5$ и $23,5 \pm 9,8$ часа соответственно. После лечения препаратом Необутин® было зафиксировано снижение (нормализация) исходно повышенного коэффициента ритмичности во всех отделах кишечника, что свидетельствовало о нормализации пропульсивной перистальтики.

По окончании курса было установлено, что Необутин® является эффективным средством лечения больных с разными вариантами СРК, поскольку является универсальным регулятором моторики кишечника, а также препаратом первой линии для купирования боли у пациентов с СРК.

гастроэнтерология

Роль ИПП в лечении функциональной диспепсии с эпигастральным болевым синдромом

Согласно Римским критериям – IV, функциональные расстройства ЖКТ рассматриваются как нарушение взаимодействия между головным мозгом и ЖКТ. По мнению Екатерины Юрьевны ПЛОТНИКОВОЙ, д.м.н., профессора, руководителя курса клинической гастроэнтерологии факультета последипломной подготовки специалистов

Кемеровской государственной медицинской академии, не случайно в патогенезе функциональной диспепсии (ФД) значимое место отводится психосоциальным факторам – повышенной тревожности, депрессии, невротическим реакциям, физическому и эмоциональному воздействию в детском возрасте, трудностям преодоления стрессовых событий жизни.



Профессор, д.м.н.
Е.Ю. Плотникова



Рабепразол обеспечивает выраженное подавление кислотности после первого приема, сохраняя эффект при многократном использовании. Рабиет® – отечественный рабепразол признан препаратом выбора при синдроме эпигастральной боли и функциональной диспепсии в силу эффективности, безопасности и ценовой доступности

Функциональная диспепсия является одним из распространенных расстройств верхних отделов ЖКТ, зачастую сочетающихся с другими органическими патологиями, например гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), хроническим гастритом. В Римских критериях – IV несколько противоречиво оценивается роль *Helicobacter pylori* в развитии ФД – как возможная причина ФД, если успешная эрадикация приводит к стойкому купированию диспепсических симптомов. В документе также появился новый вид ФД с патогенетическим механизмом формирования – постинфекционная ФД, возникающая у 10–20% больных, перенесших острую желудочно-кишечную инфекцию. Функциональная диспепсия подразделяется на постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и синдром эпигастральной боли (СЭБ). Последний проявляется чувством жжения и боли в подложечной области. Причем боль и чувство жжения при СЭБ могут возникать натощак или после еды, исчезать после приема пищи. ФД несвойственны персистирующая рвота, боль в правом подреберье, купирование клинических симптомов после опорожнения кишечника.

Врач может рассматривать тошноту и отрыжку при ФД как возможные дополнительные признаки. Разные варианты ФД (ПДС и СЭБ) могут сочетаться друг с другом, а также с ГЭРБ и СРК.

В соответствии с Римскими критериями – IV, диагноз ФД рекомендуется ставить на основании оценки жалоб и истории развития заболевания, отсутствия симптомов тревоги и ятрогенных факторов (например, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)).

Тестирование на *H. pylori* желательно, но к обязательным методам диагностики ФД не относится. Гастродуоденоскопию рекомендуется проводить только больным с симптомами тревоги.

Лечение СЭБ начинается с образовательной беседы с пациентом о коррекции образа жизни, соблюдении диеты (отказ от кофе, курения, алкоголя, применения НПВП). Согласно Римским критериям – IV, препаратами первого ряда у пациентов с СЭБ считаются ингибиторы протонной помпы (ИПП) и H₂-блокаторы, которые, по результатам исследований, на 10–15% эффективнее плацебо. ИПП при ПДС менее эффективны. Положительные эффекты ИПП неоспоримы. Наиболее ярким представителем данной группы лекарственных средств считается рабепразол, обладающий солидной доказательной базой. Именно рабепразол рекомендуется назначать при СЭБ. Доказано, что препарат действует быстро и не нарушает моторно-эвакуаторную функцию желудка. Даже его однократный прием в дозе 5–40 мг приводит к дозозависимому подавлению секреции соляной кислоты в желудке. Важно, что поддерживающая терапия рабепразолом может проводиться в режиме *on demand* (по требованию). Кроме того, применение препарата не зависит от приема пищи.

Рабепразол – самый быстрый и мощный ИПП¹. Он характери-

зуется быстрым развитием действия, быстрым снижением симптоматики, хорошим профилем безопасности и переносимости. Благодаря уникальному метаболизму препарата риск взаимодействия с другими лекарственными средствами очень низкий. Кроме того, рабепразол имеет клинические преимущества в некоторых группах пациентов с ГЭРБ, например у больных с полипрагмазией, а также у пациентов с избыточным весом или ожирением. Профессор Е.Ю. Плотникова акцентировала внимание участников симпозиума на фармакоэкономических преимуществах российского рабепразола – препарата Рабиет®. Противоязвенный ИПП Рабиет® (рабепразол) выпускается в виде кишечнорастворимых капсул 10 и 20 мг. Более низкая стоимость препарата Рабиет® сочетается с высокой эффективностью и безопасностью, аналогичными таковым оригинального препарата.

В 2010 г. была показана сопоставимая биоэквивалентность препаратов Рабиет® и Париет®. Докладчик привела результаты собственного исследования, проведенного в 2017 г. Терапевтическую эффективность препарата Рабиет® 20 мг у 20 пациентов оценивали с помощью суточной рН-метрии по традиционной методике. Антисекреторный эффект одной дозы препарата Рабиет® 20 мг отмечался у 19 пациентов. Только у одного больного была зарегистрирована резистентность.

Завершая выступление, профессор Е.Ю. Плотникова констатировала, что рабепразол обеспечивает выраженное подавление кислотности после первого приема, сохраняя эффект при многократном использовании. Рабиет® – отечественный рабепразол признан препаратом выбора при СЭБ и ФД в силу эффективности, безопасности и ценовой доступности.

¹ Marelli S., Pace F. Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 6. № 4. P. 423–435.

Эволюция представлений о препаратах висмута: от отрицания до признания

Повышение резистентности *H. pylori* к антибиотикам требует поиска терапии, позволяющей преодолевать антибиотикорезистентность. Наталья Валерьевна БАКУЛИНА, д.м.н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, рассмотрела возможности применения препаратов висмута при воспалительных заболеваниях ЖКТ с позиции доказательной медицины.

Соединения висмута вошли в медицинскую практику еще в эпоху Средневековья. Сначала соли висмута использовались для лечения сифилиса. Со временем область их применения значительно расширилась. Соли висмута стали использовать для остановки кровотечения, заживления язв и эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки, лечения ФД, СРК, эрадикации *H. pylori*. Сегодня препараты висмута рекомендованы при широком спектре заболеваний.

«Висмутовая эпидемия» в середине прошлого столетия во Франции и Австралии, которая сопровождалась почти у 1000 пациентов развитием нежелательных явлений на фоне применения жирорастворимой соли висмута (висмута субгаллата) в высоких дозах, наложила запрет на применение висмута в ряде стран. Сегодня можно смело говорить о «ренессансе» висмута. Препараты висмута трикалия дicitрата (ВТД) считаются самыми распространенными в клинической практике благодаря широкому спектру действия. ВТД – водорастворимый препарат, который плохо абсорбируется из желудка и ки-

шечника. Его абсорбция составляет всего 1%, в связи с чем препарат является низкотоксичным.

В настоящее время все препараты, выведенные на российский фармацевтический рынок и прошедшие клинические исследования, регистрируются в базе данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в которой каждому препарату присваивается код по анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации. Так, для ВТД установлен код АТХ А02ВХ05.

Чем вызван интерес гастроэнтерологов к солям висмута? Прежде всего тем, что к висмуту не формируется резистентность. В эпоху постоянно возрастающей антибиотикорезистентности это свойство препарата приобретает особую актуальность. В терапевтических дозах висмут низкотоксичен для человеческого организма. Благодаря антихеликобактерной активности препараты висмута повышают эффективность эрадикационной терапии на 20–30% даже в условиях полирезистентной бактерии *H. pylori*. В случае, когда использование антибиотиков не представляется возможным, например при поливалентной аллергии, в качестве терапевтической опции рассматривают комбинацию висмута и пробиотиков.

В Санкт-Петербурге на основе европейской субстанции был синтезирован первый отечественный дженерик висмута – препарат Новобисмол®. В.И. Симаненков, Н.В. Захарова и соавт. в проведенном в 2015 г. сравнительном исследовании препаратов Де-Нол® и Новобисмол® у пациентов с инфекцией, ассоциированной с *H. pylori*, установили, что оба препарата висмута эффективны и безопасны.



Профессор, д.м.н.
Н.В. Бакулина

А.С. Сухих, Е.Ю. Плотникова и соавт. в 2014 г. сравнивали инфракрасные спектры препаратов Новобисмол® и Де-Нол®. Исследование показало полную фармацевтическую эквивалентность двух лекарственных форм ВТД.

В российских рекомендациях по ведению пациентов с гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, в качестве практической меры по снижению заболеваемости раком желудка предлагается при хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после эрадикации *H. pylori* продолжать прием ВТД до 4–8 недель для улучшения протективных свойств слизистой оболочки желудка².

Препараты ВТД имеют хороший профиль безопасности. В качестве примера профессор Н.В. Бакулина привела результаты исследования А.Л. Johnson и соавт.³ В течение восьми лет самец макаки резус весом 10 кг, который страдал кислотозависимым заболеванием, получал ВТД 262–524 мг/сут (доза для человека) и омепразол. Такая терапия позволяла контролировать симптомы заболевания. Животное умерло естественной смертью. Аутопсия показала, что органы макаки (печень, почки) были индуцированы висмутом,

² Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и др. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим геликобактерным гастритом (материалы и резолюция совета экспертов, 9 декабря 2013 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 2. С. 102–104.

³ Johnson A.L., Blaine E.T., Lewis A.D. Renal pigmentation due to chronic bismuth administration in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) // Vet. Pathol. 2015. Vol. 52. № 3. P. 576–579.



Двадцать третья объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

однако почечная и печеночная недостаточность отсутствовала. Доказано, что терапия препаратом Новобисмол® 480 мг/сут в течение 4–8 недель эффективна, безопасна и хорошо переносится пациентами.

В настоящее время ведутся разработки новых форм препаратов висмута с использованием нанотехнологий. «Мы возвращаемся к этому важному элементу. Понимая его преимущества и основываясь на многовековом

опыте применения, можно уверенно говорить, что при использовании по показаниям у определенных пациентов препарат висмута незаменим», – подчеркнула профессор Н.В. Бакулина в заключение.



К.м.н.
И.В. Андреева

Роль пробиотиков при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта

ко используемый в производстве пива и вина, а также *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus lactis*. Антибактериальные препараты неактивны в отношении грибов, что может быть использовано как преимущество при создании пробиотиков. *Bacillus cereus* и *Bacillus subtilis* – сапрофитные спорообразующие анаэробы. Пробиотическая активность при использовании их спор точно не установлена.

Применение пробиотиков, колонизирующих стенку кишечника и ограничивающих избыточный рост патогенных бактерий, – еще один перспективный метод лечения диареи. Подтверждением тому служат результаты многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) пробиотиков, используемых для профилактики и лечения острой диареи, в том числе антибиотик-ассоциированной (ААД), и метаанализы.

Так, в метаанализе 18 РКИ показано, что на фоне стандартной регидратационной терапии в сочетании с пробиотиками при острой диарее у детей сокращается продолжительность симптомов заболевания примерно на один день. По крайней мере один пробиотик – *L. rhamnosus* GG может быть рекомендован для терапии острой диареи у детей одновременно с оральной регидратацией⁴.

Кокрейновский метаанализ 63 РКИ эффективности пробиотиков при

острой инфекционной диарее у взрослых и детей продемонстрировал в группе пробиотиков уменьшение продолжительности симптомов заболевания на 24 часа и на 60% снижение риска сохранения диареи более четырех дней⁵.

Н. Szajewska и соавт. показали, что у госпитализированных детей на фоне применения штамма *L. reuteri* DSM 17938 и оригинального штамма *L. reuteri* ATCC 55730 уменьшалась продолжительность диареи, у большинства детей симптомы заболевания купировались в течение трех дней⁶.

На основании результатов исследований и метаанализов рабочая группа Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN) предложила пробиотики с положительными рекомендациями *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *S. boulardii* использовать в качестве дополнения к регидратационной терапии при остром гастроэнтерите у детей. В то же время эксперты указали, что пробиотик с отрицательными рекомендациями *Enterococcus faecium* не следует назначать детям с острым гастроэнтеритом из-за возможной передачи генов резистентности к ванкомицину. А.Л. D'Souza и соавт. в 2002 г. выполнили метаанализ девяти РКИ, посвященных оценке эффектив-

Согласно определению ВОЗ (2005 г.), пробиотики – живые микроорганизмы, которые при назначении в адекватных количествах благоприятно влияют на состояние здоровья человека. Как отметила Ирина Вениаминовна АНДРЕЕВА, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии, основные штаммы пробиотиков подразделяются на три большие группы: штаммы лактобактерий, штаммы бифидобактерий и различные микроорганизмы.

Наиболее изученным штаммом лактобактерий считается *Lactobacillus rhamnosus*, хорошо изученными – *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. reuteri*, в меньшей степени – *L. bulgaricus* и *L. fermentum*. Среди бифидобактерий наиболее изучен штамм *Bifidobacterium lactis* (BB-12), меньше – *B. longum* и *B. infantis*. Среди микроорганизмов к самым изученным относится *Saccharomyces boulardii* – дрожжевой грибок, широ-

⁴ Huang J.S., Bousvaros A., Lee J.W. et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 11. P. 2625–2634.

⁵ Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhea // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 11. CD003048.

⁶ Szajewska H., Urbańska M., Chmielewska A. et al. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children // Benef. Microbes. 2014. Vol. 5. № 3. P. 285–293.



Сателлитный симпозиум компании OBL Pharm

ности пробиотиков при ААД. Ученые суммировали полученные данные и выявили преимущества терапии пробиотиками. Оказалось, что количество случаев диареи, вызванной антибиотиками, в группе пробиотиков было на 63% ниже, чем в контрольной. Причем прием дрожжевых грибов снизил частоту развития диареи на 61%, лактобактерий – на 66%⁷. Тем не менее следует отметить, что при уже развившейся ААД эффективность пробиотиков остается недоказанной.

Метаанализ, проведенный J.Z. Goldenberg и соавт., объединил результаты 23 рандомизированных клинических исследований (3938 пациентов), посвященных оценке влияния пробиотиков на риск развития ААД у детей. Согласно результатам, частота развития ААД в группе пациентов, получавших пробиотики, составила 8%, в контрольной группе (без пробиотиков) – 19% (95%-ный доверительный интервал 0,35–0,61; относительный риск (ОР) 0,46). Кроме того, на фоне приема пробиотиков не зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления⁸. Таким образом, результаты данного метаанализа подтверждают высокую эффективность и безопасность пробиотиков в целях профилактики ААД у детей. При наличии у пациентов факторов риска развития ААД (эпизод диареи на фоне предшествующего приема антибиотиков, применение определенного класса антимикробных препаратов, длительность антимикробной терапии, госпитализация и др.) эксперты рабочей группы ESPGHAN рекомендуют

применять *L. rhamnosus* (умеренные доказательства, сильные рекомендации к использованию) и *S. boulardii* (умеренные доказательства, сильные рекомендации к использованию)⁹. По другим пробиотикам на данный момент полной информации нет.

Лактобактерии чувствительны к пенициллину, ампициллину, ампицилину/сульбактаму, хлорамфениколу, линезолиду, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину, но устойчивы к аминогликозидам. В свою очередь бифидобактерии чувствительны практически ко всем антимикробным препаратам, используемым в клинической практике. Их чувствительность к метронидазолу и цефалоспорином варьируется, а устойчивость к аминогликозидам крайне высока. Возникает закономерный вопрос: обоснованно ли назначение пробиотиков совместно с антибактериальными препаратами? На него ответили J.L. Tong и соавт., проанализировав результаты 14 РКИ, в которых оценивалась эффективность пробиотиков, добавленных к схеме стандартной эрадикационной терапии *H. pylori*. Метаанализ показал, что на фоне применения пробиотиков эффективность эрадикации *H. pylori* увеличивается в среднем на 8,8%, повышается приверженность лечению и уменьшается риск развития побочных эффектов в среднем на 13,8%¹⁰.

В Маастрихтском соглашении – IV (2012 г.) впервые предложено использовать пробиотики в качестве адьювантной терапии при проведении эрадикации *H. pylori* для повышения эффективности лечения и снижения частоты нежелательных

лекарственных реакций (НЛР). При этом в документе уточняется, что в снижении частоты НЛР на фоне эрадикации *H. pylori* эффективны только определенные штаммы пробиотиков.

Серьезную проблему представляют колики, срыгивания, функциональные запоры у детей раннего возраста. В многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании F. Indrio и соавт. сравнивали эффективность *L. reuteri* DSM 17938 и плацебо при коликах, срыгиваниях, функциональных запорах у детей первых трех месяцев жизни¹¹. Исследователи установили, что на фоне применения *L. reuteri* DSM 17938 в два раза уменьшается длительность эпизодов плача (мин/сут), снижается среднее количество срыгиваний в день, а также увеличивается среднее количество дефекаций в сутки.

Аналогичные данные получены в исследовании H. Kianifar и соавт.¹² Ученые изучали эффективность синбиотика (комбинация нескольких штаммов лакто- и бифидобактерий с фруктоолигосахаридом) при кишечных коликах у детей первых трех месяцев жизни. Синбиотик продемонстрировал преимущество перед плацебо: полное купирование симптомов заболевания отмечалось у 39% пациентов на седьмой день лечения и у 56% на 30-й день (7 и 36% пациентов соответственно в группе плацебо).

По оценкам, наиболее эффективным пробиотиком при функциональных запорах у взрослых является *B. lactis*, который в отличие от *L. casei* статистически достоверно

⁷ D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7350. P. 1361.

⁸ Goldenberg J.Z., Lytvyn L., Steurich J. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 12. CD004827.

⁹ Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. ESPGHAN/European Pediatric Infectious Disease evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe, update 2014 // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2014. Vol. 59. № 1. P. 132–152.

¹⁰ Tong J.L., Ran Z.H., Shen J. et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 25. № 2. P. 155–168.

¹¹ Indrio F. Study concludes *L. reuteri* not effective for infant colic, but findings may be limited by participants' heterogeneity // Evid. Based Med. 2014. Vol. 19. № 6. P. 215.

¹² Kianifar H., Ahanchian H., Grover Z. et al. Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial // J. Paediatr. Child Health. 2014. Vol. 50. № 10. P. 801–805.

гастроэнтерология



Двадцать третья объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

увеличивает частоту стула и улучшает его консистенцию.

Между тем в отношении некоторых заболеваний ЖКТ пробиотики неэффективны. В ряде исследований не подтвердилась способность пробиотиков поддерживать ремиссию при болезни Крона. В исследовании M.G. Besselink и соавт. на фоне применения пробиотиков при тяжелом остром панкреатите уменьшилась частота возникновения инфекционных осложнений, но увеличилась смертность¹³.

Согласно экспертному заключению ВОЗ, Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) и Организации по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН (Food and Agriculture Organization), в целом пробиотики считаются безопасными и имеют так называемый GRAS-статус (Generally Regarded As Safe). Наличие такого статуса означает, что пробиотики могут применяться без ограничений в пищевой и фармацевтической промышленности. Однако пробиотики могут вызывать четыре типа НЛР:

- 1) системные инфекции;
- 2) негативное воздействие на процессы метаболизма в кишечнике;

3) чрезмерную стимуляцию иммунной системы у чувствительных лиц;

4) перенос генов резистентности. Например, энтерококки вызывают нозокомиальные инфекции, лактобактерии – эндокардит, сепсис, менингит, бактериемию, пневмонию, *S. boulardii* – фунгемию, чаще из-за контаминации сосудистых катетеров, *B. subtilis* – бактериемию, септицемию, холангит. На данный момент не зарегистрировано ни одного случая системной инфекции, вызванной бифидобактериями.

Пробиотики не рекомендуется назначать пациентам с выраженной иммуносупрессией, предшествующей длительной госпитализацией (хирургическое вмешательство), тяжелыми основными заболеваниями. Пробиотики противопоказаны пациентам с панкреонекрозом, лицам, перенесшим трансплантацию органов, пациентам с глубокой иммуносупрессией на фоне цитостатической терапии. Не следует использовать *S. boulardii* при установленных сосудистых катетерах.

Что касается оптимальной дозы пробиотиков, соответствующие исследования не проводились. Между тем известна минимальная доза пробиотиков, при кото-

рой они начинают действовать, – 10^8 – 10^9 КОЕ/сут.

Среди пробиотиков, зарегистрированных в России, именно Максилак® и Максилак® Бэби (Genexo Sp.z.o.o.) содержат по девять микроорганизмов в необходимой дозировке.

Максилак® – синбиотик, в состав которого входят *L. rhamnosus*, *L. helveticus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, *St. thermophilus*, *L. lactis* и пребиотик олигофруктоза. Содержание бактерий в одной дозе синбиотика Максилак® – $4,5 \times 10^9$ КОЕ.

В состав синбиотика Максилак® Бэби входят *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. lactis*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *B. bifidum*, *B. longum* в сочетании с фруктоолигосахаридами. Одна доза синбиотика Максилак® Бэби содержит микроорганизмы в концентрации 1×10^9 КОЕ.

Однократный прием, отсутствие необходимости хранения в холодильнике, отсутствие компонентов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции (казеин, лактоза, глютен), несомненно, являются преимуществами синбиотиков Максилак® и Максилак® Бэби, поскольку повышают приверженность пациентов терапии.



Профессор, д.м.н.
С.Н. Мехтиев

По данным Сабира Насреддиновича МЕХТИЕВА, д.м.н., профессора кафедры гос-

Рациональная фармакотерапия функционального расстройства желчного пузыря

питальной терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, среди заболеваний желчевыводящих путей на долю функциональных расстройств желчного пузыря (ФРЖП) приходится 12,5%. Женщины страдают в десять раз чаще, чем мужчины. По оценкам, в 2/3 всех случаев это вторичное заболевание, которое развивается на фоне поражения ЖКТ.

Существенную роль в прогрессировании ФРЖП играют неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

и метаболический синдром, что патогенетически обусловлено механизмом гипомоторных расстройств. В патогенезе данной патологии рассматриваются два ключевых момента – изменение химического состава желчи и нарушение моторики, которые приводят к патогенетическим изменениям, связанным со снижением бактерицидности содержимого двенадцатиперстной кишки, нарушением переваривания и всасывания (жиров), микробным обсеменением, преждевременной деконъюгацией желчных кислот. Как следствие – раз-

¹³ Besselink M.G., Verwer T.J., Schoenmaeckers E.J. et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis // Arch. Surg. 2007. Vol. 142. № 12. P. 1194–1201.



Сателлитный симпозиум компании OBL Pharm

витие дуоденальной гипертензии – одного из ключевых механизмов развития патологии ЖКТ, в частности функциональных билиарных расстройств (ФБР).

Согласно Римским критериям – IV, принципы формулирования диагноза ФБР следующие:

- E1 – функциональная билиарная боль (ФББ) как общая патология;
- E1a – функциональные расстройства желчного пузыря;
- E1b – функциональные расстройства билиарного сфинктера Одди;
- E2 – функциональные расстройства панкреатического сфинктера Одди.

В Римских критериях – IV впервые функциональная билиарная боль выделена в отдельное расстройство.

Принципы лабораторно-инструментальной диагностики ФБР, представленные в рекомендациях 2016 г., не претерпели существенных изменений. Как и прежде, наряду с показателями трансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, амилазы, липазы, билирубина используются динамическое ультразвуковое исследование (УЗИ), эндосонография, эзофагогастродуоденоскопия, polarizationная микроскопия желчи, динамическая гепатобилисцинтиграфия с ^{99m}Tc, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с манометрией сфинктера Одди, компьютерная томография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

Клинические критерии диагностики функциональных расстройств также принципиально не изменились. Для ФББ характерна боль в эпигастрии и правом подреберье, которая:

- нарастает и становится постоянной в течение до 30 минут и более;

- рецидивирует с разными промежутками времени (не ежедневно);
- достаточно интенсивна, чтобы мешать повседневной деятельности и способствовать обращению за экстренной помощью;
- незначительно (< 20%) связана с перистальтикой кишечника;
- несущественно (< 20%) уменьшается при изменении положения тела или подавлении секреции соляной кислоты.

Боль может сопровождаться тошнотой и рвотой, иррадиацией в спину и/или правую подлопаточную область, нарушением сна после двух часов ночи.

Перечисленные признаки вместе с типичной билиарной болью служат основными критериями ФРЖП при сохранности ЖП, отсутствии в нем камней и структурных нарушений хотя бы в начале формирования патологии.

Согласно Римским критериям 2016 г., к поддерживающим критериям ФРЖП относятся низкая фракция выброса ЖП, по данным скинтиграфии, нормальные показатели печеночных ферментов, непрямого билирубина, амилазы/липазы.

Для дифференциальной диагностики функциональных расстройств билиарного сфинктера Одди важны размеры холедоха и уровни трансаминаз. При подозрении на ФРЖП необходимо проведение динамического УЗИ. Диагноз ФРЖП или ФББ будет зависеть от клинической информации.

При постановке диагноза ФРЖП необходимо отметить тип функционального расстройства (наличие гипер- или гипомоторики), наличие деформации ЖП, присутствие билиарного сладжа и его тип, сопутствующую патологию. Следует помнить, что функциональная патология яв-

ляется диагнозом исключения. Необходимо исключить другие причины повышения уровней трансаминаз, ферментов поджелудочной железы. При ФРЖП применяются немедикаментозные и медикаментозные способы лечения. Немедикаментозные предполагают соблюдение диеты и коррекцию образа жизни, направленные на облегчение регуляторного оттока желчи и ее реологических свойств.

Для пациентов с ФРЖП рекомендуются частые приемы пищи (четыре-пять раз в день) в небольших количествах. При гипертоническом типе целесообразно ограничение продуктов, стимулирующих сокращения ЖП, – животных жиров, мясных, рыбных и грибных бульонов. При дисфункции ЖП по гипотоническому типу пища должна содержать достаточное количество растительного жира, естественные пребиотики. Исключается жареное, копченое, острое, алкоголь.

Медикаментозное лечение направлено на улучшение реологических свойств желчи. Единственным фармакологическим средством, обладающим доказанным воздействием на реологию желчи, считается урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Оригинальный препарат УДХК Урсо® (Токуо Tanabe Co., Япония) исчез с российского фармацевтического рынка в 2002 г. В настоящее время на отечественном рынке гепатопротекторы представлены только дженерическими препаратами УДХК. Надо отметить, что не все дженерики соответствуют требованиям, предъявляемым к качественным препаратам УДХК, не все из них демонстрируют в клинической практике сопоставимый терапевтический эффект¹⁴⁻¹⁸. В связи с этим

гастроэнтерология

¹⁴ Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенистая М.Ч. и др. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни // РМЖ. 2017. № 10. С. 745–749.

¹⁵ Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 5. С. 9–16.

¹⁶ Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 4. С. 81–87.

¹⁷ Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии // Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 11. С. 45–49.

¹⁸ Трухан Д.И., Викторова В.И. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? // Медицинский совет. 2016. № 14. С. 109–115.



Двадцать третья объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

гастроэнтерология

внимания заслуживает препарат Урдокса® с характеристиками, аналогичными таковым референтного препарата УДХК (Германия) при инфракрасной спектроскопии¹⁹. Урдокса® производится из итальянской субстанции. УДХК (Урдокса®) характеризуется литолитическим и холеретическим эффектами, позитивно влияет на все звенья гепатоэнтеральной циркуляции. Известно воздействие УДХК на билиарный сладж, нормализацию желчно-холестеринового коэффициента. Важно, что УДХК (Урдокса®) проникает в мышечные клетки ЖП, уменьшая в них количество холестерина. Кроме того, с открытием фарнезоид-Х-рецептора стало известно о новой сфере влияния УДХК – на дислипидемию желчи. В рекомендациях по лечению и профилактике желчнокаменной болезни (2016 г.) предусмотрено назначение УДХК в целях профилактики всем худеющим пациентам. В основе лечения функциональных билиарных расстройств УДХК

(Урдокса®) лежит принцип нарастающей дозировки. Препарат Урдокса® назначают в стартовой дозе 10 мг/кг массы тела и постепенно увеличивают до 15 мг/кг массы тела. Препарат принимают однократно вечером в течение трех, шести, 12 и более месяцев.

Как уже отмечалось, проблема моторных нарушений двояка. У пациента, например, может иметь место гипомоторика ЖП в сочетании с гипермоторикой сфинктера Одди, или наоборот. Болевые рецепторы желчного пузыря располагаются в его мышечной оболочке, поэтому у пациентов с ФРЖП боль вызвана растяжением мышц ЖП. В этом случае для нормализации моторики ЖП в качестве препарата выбора среди селективных спазмолитиков можно рассматривать тримебутин.

Необутин® (тримебутин) активирует энтеральную нервную систему, обеспечивает анальгезию, снимает спазм гладких мышц ЖКТ и запускает физиологическую моторику.

Препарат эффективен также при гипо- и гипермоторных нарушениях. Кроме того, местноанестезирующий эффект тримебутина в 17 раз превышает таковой лидокаина.

Показано, что четырехнедельный курс терапии препаратом Необутин® (тримебутин) приводит к нормализации сократительной функции ЖП у больных ФРЖП как гипомоторного, так и гипермоторного типа²⁰.

Завершая выступление, профессор С.Н. Мехтиев подчеркнул, что обозначенный в Римских критериях – IV алгоритм ведения пациентов с ФРЖП принципиально не изменился. При ФРЖП оценивается клиническая картина с помощью показателей УЗИ билиарного тракта, фиброгастроуденоскопии, биохимии печеночных и панкреатических ферментов, назначается терапия спазмолитиками, УДХК, желчегонными препаратами. Если результат отрицательный, проводятся дополнительные исследования.

Заключение

Многообразие клинической картины функциональных нарушений, особенно при сочетанных формах, требует от практического врача подбора адекватной терапевтической опции.

Тримебутин (Необутин®) эффективен и безопасен у больных СРК, ФРЖП. Препарат быстро и эффективно устраняет разные виды абдоминальной боли. На фоне медикаментозного лечения ФРЖП препаратами урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса®) происходит доказанное улучшение реологических свойств желчи.

Согласно Римским критериям – IV, препаратами первого ряда при синдроме эпигастральной боли считаются ингибиторы протон-

ной помпы. Наиболее мощным представителем данного класса является рабепразол (Рабиеп®). Рабиеп® – отечественный рабепразол может быть препаратом выбора при синдроме эпигастральной боли в силу эффективности, безопасности и ценовой доступности.

Среди средств, оптимизирующих эффективность эрадикационной терапии *H. pylori*, можно назвать висмута трикалия дицитрат (Новобисмол®). Доказано, что терапия отечественным препаратом Новобисмол® 480 мг/сут в течение 4–8 недель не только эффективна, но также безопасна и хорошо переносится пациентами.

В соответствии с Маастрихтским соглашением – IV, пробиотики ре-

комендованы в качестве адъювантной терапии при проведении эрадикации *H. pylori* для повышения эффективности лечения и снижения частоты нежелательных лекарственных реакций.

Среди пробиотиков, зарегистрированных в России, только синбиотик Максилак® и Максилак® Бэби (Genexo Sp.z.o.o.) содержат по девять микроорганизмов в необходимой дозе.

Максилак® применяют как вспомогательное средство при функциональных расстройствах кишечника – диарее, диспепсии, запоре, метеоризме, тошноте, отрыжке, рвоте, абдоминальной боли. Синбиотик используется также во время или после приема препаратов, способных вызывать изменения качественного или количественного состава микрофлоры ЖКТ. ☉

¹⁹ Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня // Терапевт. 2012. № 7. С. 23–32.

²⁰ Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Эффективность агониста опиатных рецепторов тримебутина в терапии нарушений моторной функции желчевыводящих путей // Consilium Medicum. 2008. Т. 10. № 8. С. 52–57.

МАКСИЛАК®

**1 КАПСУЛА
В СУТКИ**

СИНБИОТИК
(ПРОБИОТИК + ПРЕБИОТИК)

4,5 МЛРД
КОЕ
В КАЖДОЙ КАПСУЛЕ

9 ШТАММОВ
ЖИВЫХ БАКТЕРИЙ

СГР № RU.77.99.11.003.E.001302.03.16 от 24.03.2016 г.



**ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД
К ВОССТАНОВЛЕНИЮ
МИКРОФЛОРЫ ЖКТ**

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЗАЩИТА КАПСУЛЫ MURE®
НЕ ТРЕБУЕТ ХРАНЕНИЯ В ХОЛОДИЛЬНИКЕ

www.maxilac.ru

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ