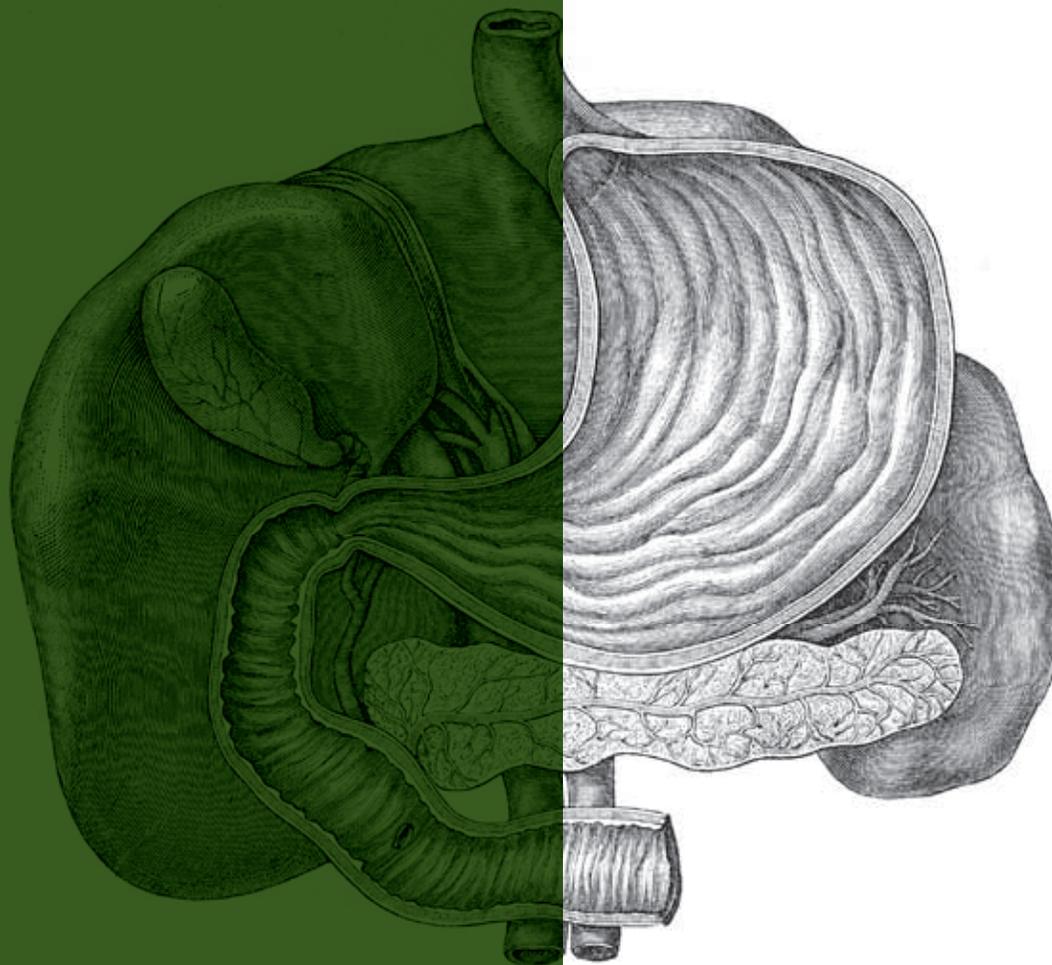


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

гастроэнтерология №2, 2016



№

34

ТЕМА НОМЕРА

**Гепатопротекторы  
в лечении жировой  
болезни печени**



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски и архив журнала

# РЕБАГИТ Ребамипид



ИННОВАЦИОННЫЙ ГАСТРО- и ЭНТЕРОПРОТЕКТОР



## ЭФФЕКТИВЕН ТАМ, ГДЕ ДРУГИЕ БЕСПОЛЕЗНЫ!

- Препарат, эффективный для предотвращения и лечения эрозивно-язвенных поражений как желудка, так и кишечника
- Единственный индуктор синтеза эндогенных простагландинов, стимулирующих физиологическую защиту слизистой оболочки ЖКТ
- Предотвращает развитие НПВП-индуцированных гастро- и энтеропатий, включая вызванные ацетилсалициловой кислотой (АСК)
- Улучшает заживление язв после эрадикации *Helicobacter pylori*
- Защищает слизистую оболочку ЖКТ от повреждающего воздействия бактерий, этанола, щелочей и кислот



Рег. уд.: ЛП-001831. Реклама.

[www.promed.cz/ru](http://www.promed.cz/ru)

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РОССИЙСКАЯ  
НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

5–9 декабря 2016



ЗА ЗДОРОВУЮ  
ЖИЗНЬ

## ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

VII Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



## ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

26-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



## ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

10-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



 **ЭКСПОЦЕНТР**  
МОСКВА

### Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

### При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

[www.rnz-expo.ru](http://www.rnz-expo.ru)

[www.zdravo-expo.ru](http://www.zdravo-expo.ru)

[www.health-expo.ru](http://www.health-expo.ru)

реклама

12+





# Ежегодный международный Форум Питание и здоровье

# Health & Nutrition

28–29 ноября 2016 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА  
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ  
И ФАРМАЦЕВТИКИ

## Соорганизаторы Форума

- Национальное общество диетологов (Россия)
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов (Россия)
- Федерация педиатров стран СНГ
- Национальное научное общество инфекционистов (Россия)
- Общество детских гастроэнтерологов (Россия)
- Глобальная инициатива по консенсусу в педиатрии и детскому здоровью (Consensus in Pediatrics)
- Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Медицинская клиника «Питание и Здоровье» (Россия)
- Медицинское маркетинговое агентство (Россия)

## Научная программа

- Активное долголетие и современные технологии антистарения
- Метаболические маркеры старения организма
- Ожирение и метаболический синдром
- Сахарный диабет и избыточный вес
- Инсульт, инфаркт, хроническая сердечная недостаточность и питание
- Роль микроэлементов в формировании сердечно-сосудистой патологии
- Остеопороз и ожирение
- Диетотерапия при хронических заболеваниях печени
- Вопросы энтерального и парентерального питания
- Пищевая аллергия
- Репродуктивное здоровье и питание женщин
- Реабилитационные программы в практике диетолога
- Диетотерапия детей раннего возраста
- Питание здорового и больного ребенка
- Культура питания
- Нейробиологические основы нарушений пищевого поведения
- Функциональные продукты и здоровье человека
- Витамины и БАД к пище
- Здоровый образ жизни и здоровое питание
- Инновационные пищевые продукты

## Тезисы

Тезисы, поданные в оргкомитет, публикуются **бесплатно**.

Тезисы должны быть высланы **не позднее 30 октября 2015 г.** через сайт [www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru) (правила оформления размещены на сайте).

## Регистрационный взнос

Участники форума, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бейджа участника и комплекта официальных материалов форума (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская и популярная литература и др.).

## Регистрационный взнос для физических лиц

Срок оплаты	До 29.08.2016 г.	С 01.09.2016 по 20.11.2016 г.	В дни работы форума
Сумма взноса, руб. (НДС не облагается)	1500	2500	3000

Информацию о вступлении в НОД вы можете получить на сайте [www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru) либо в секретариате НОД по адресу: [nodinform@gmail.com](mailto:nodinform@gmail.com)

Online-оплата с помощью банковской карты  
на сайте форума [www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru)

Тел./факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: [dietology@mm-agency.ru](mailto:dietology@mm-agency.ru)

Карпинская Елена Александровна

## Выставка

Выставка **Health&Nutrition** собирает на своей площадке производителей продукции для качественного питания, здоровья и красоты, широкий круг медицинских специалистов и конечных потребителей. Тематические разделы выставки охватывают полный спектр продуктов, товаров и услуг для активной, здоровой жизни, которые будут представлены зарубежными и российскими компаниями-участниками:

- диагностическая и физиотерапевтическая медицинская техника
- лекарственные средства и биологически активные добавки
- лечебное, специализированное и диетическое питание
- детское питание
- здоровая кухня
- вода и напитки
- товары для здоровья и др.

**ВХОД НА ФОРУМ И ВЫСТАВКУ СВОБОДНЫЙ!**

## Контактная информация

Участие в научной программе Форума

E-mail: [congress@nadm.ru](mailto:congress@nadm.ru)

Сафронова Анна Николаевна

Участие коммерческих компаний в выставке  
и научной программе Форума

Тел.: +7 (495) 517-7055

Тел./факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: [mtv@nadm.ru](mailto:mtv@nadm.ru)

Макарова Татьяна Владимировна

Размещение в гостинице

Тел./факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: [med@mm-agency.ru](mailto:med@mm-agency.ru)

Соловьева Татьяна Викторовна

реклама

Дополнительная информация на сайте  
[www.congress-pitanie.ru](http://www.congress-pitanie.ru)

Эффективная  
фармакотерапия. 34/2016.  
Гастроэнтерология. № 2

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет**

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР,

И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Ю.В. ВАСИЛЬЕВ,

А.В. КАЛИНИН, Е.А. КОРНИЕНКО,

Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, М.А. ЛИВЗАН,

И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Гастроэнтерология»

О. АВДЕЕВА (o.avdeeva@medforum-agency.ru)

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 20 000 экз.

Выходит 7 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию

журнала на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения

редакции журнала. Мнение редакции может

не совпадать с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Люди. События. Даты

Омес® (омепразол): перечень показаний к применению расширен 6

## Тема номера: гепатопротекторы в лечении жировой болезни печени

Л.И. БУТОРОВА, М.А. КАЛАШНИКОВА, Н.Г. КРАЙНИКОВА,  
М.А. ОСАДЧУК, Т.Э. ПЛАВНИК, Г.М. ТОКМУЛИНА  
Гепатопротективная терапия жировой болезни печени  
неалкогольного и алкогольного генеза 12

И.А. КОМИССАРЕНКО  
Неалкогольная жировая болезнь печени 22

## Обзор

М.Ф. ОСИПЕНКО, Е.А. БИКБУЛАТОВА  
Ребамипид – гастроинтестинальный протектор  
с плейотропными свойствами 28

## Клинические исследования

А.В. МОСКАЛЕВ, В.С. ГЛАДКИХ, А.Г. ОГИЕНКО,  
Т.П. АДАМОВА, О.Л. ГЛАДКИХ  
Химико-фармакологическое исследование препаратов  
на основе висмута трикалия дицитрата 34

## Медицинский форум

Профилактика ГЦК и осложнений цирроза печени  
у пациентов с ХГС при лечении интерферонсодержащими схемами 48

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

M.D. ARDATSKAYA

I.G. BAKULIN

S.V. BELMER

I.A. BORISOV

Ye.I. BREKHOV

A.V. KALININ

Ye.A. KORNIYENKO

L.N. KOSTYUCHENKO

M.A. LIVZAN

I.D. LORANSKAYA

V.A. MAKSIMOV

Yu.V. VASILYEV

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

O. AVDEYEVA

o.avdeeva@medforum-agency.ru

# Contents

## People. Events. Date

Omez® (Omeprazole): a List of Indications Has Been Expanded 6

## Cover Story: Hepatoprotectors in Treatment of Fatty Liver Disease

L.I. BUTOROVA, M.A. KALASHNIKOVA, N.G. KRAYNIKOVA,  
M.A. OSADCHUK, T.E. PLAVNIK, G.M. TOKMULINA  
Hepatoprotective Therapy of Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease 12

I.A. KOMISSARENKO  
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease 22

## Review

M.F. OSIPENKO, Ye.A. BIKBULATOVA  
Rebamipide – a Gastrointestinal Protective Agent with Pleiotropic Properties 28

## Clinical Studies

A.V. MOSKALEV, V.S. GLADKIKH, A.G. OGIENKO,  
T.P. ADAMOVA, O.L. GLADKIKH  
Chemical and Pharmacological Study of Bismuth Tripotassium  
Dicitrate-Containing Drugs 34

## Medical Forum

Prevention of Hepatocellular Carcinoma and Complications  
Related to Liver Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C  
Infection Treated with Interferon-Containing Therapeutic Protocols 48

# XVIII ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

1-2 декабря  
**2016**  
Москва

«Жизнеобеспечение при критических состояниях»



## Ключевые темы

- Травма и кровопотеря
- Острая дыхательная недостаточность. ИВЛ
- Острые расстройства гемодинамики, вспомогательное кровообращение
- Структурно-функциональные изменения ЦНС при критических состояниях
- Инфекционные осложнения в реаниматологии. Сепсис
- Экстракорпоральные методы в реаниматологии
- Анестезиология-реаниматология в специализированных областях (педиатрия, акушерство-гинекология, сердечно-сосудистая хирургия, нейрохирургия и др.)
- Экспериментальные исследования в анестезиологии-реаниматологии

## Организаторы:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского», Национальный совет по реанимации, кафедра анестезиологии и реаниматологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

## Контакты:

Лилия Обухова  
+7 (495) 646 01 55 доб. 140  
E-mail: spasti\_zhizn@ctogroup.ru



# Омез® (омепразол): перечень показаний к применению расширен

*Омез® (омепразол) разрешен для применения в период беременности и лактации. Препарат включен в Оранжевую книгу Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA – Food and Drug Administration) как ингибитор протонной помпы с доказанной терапевтической эквивалентностью категории А<sup>1</sup>. Согласно отчету, поступившему в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о результатах мониторинга безопасности лекарственного препарата, Омез® характеризуется высоким профилем безопасности. При использовании препарата не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления. Омез® (омепразол) одобрен 16 регуляторными органами мира.*

**В** период беременности и лактации прием любых лекарственных средств нежелателен. Однако избежать применения препаратов удастся не всегда.

Как известно, во время беременности организм женщины претерпевает гормональную перестройку, все органы и системы начинают работать в повышенном режиме: возрастает объем циркулирующей крови, изменяется тонус гладкой мускулатуры, снижается рецепторная чувствительность, увеличиваются общая масса тела, размер матки, повышается внутрибрюшное и внутриполостное давление, нарушаются моторно-эвакуаторные функции. На этом фоне нередко обостряются уже имеющиеся заболевания, в частности кислото-зависимые (КЗЗ), развиваются

функциональные расстройства пищеварительного тракта.

Высокая распространенность симптомов, индуцированных воздействием соляной кислоты на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при беременности, требует своевременных и эффективных мер. Важно купировать мучительные симптомы и повысить качество жизни, а также обеспечить полноценное сбалансированное питание и улучшить процессы пищеварения матери и плода.

Из всех симптомов КЗЗ у беременных чаще наблюдается изжога – ощущение жжения за/позади грудины<sup>2, 3</sup>. Под изжогой беременных понимают изжогу только в период гестации. Римские консенсусы рекомендуют рассматривать симптом изжоги как свидетельство гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни (ГЭРБ) – хронического рецидивирующего заболевания, обусловленного забросом содержимого желудка в пищевод.

Продолжительное воздействие содержимого желудка повреждает слизистую оболочку пищевода, нарушает защитные механизмы слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, запускает процессы воспаления – окислительный стресс, активацию и дегрануляцию тучных клеток, высвобождение медиаторов воспаления и свободных радикалов, потенцирующих цитотоксический эффект<sup>4</sup>. Кроме того, снижение в полости пищевода уровня рН менее 4,0 вследствие обратной диффузии ионов водорода приводит к уменьшению внутриклеточного рН, а следовательно, к деструкции и некрозу клеток

<sup>1</sup> Аргунова И.А. Изжога беременных: житейская мелочь, которую надо терпеть, или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, которую следует купировать? // Поликлиника. 2015. Спецвыпуск № 3 «Гастроэнтерология». С. 14–18.

<sup>2</sup> Бурков С.Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. М.: КРОН-ПРЕСС, 1996.

<sup>3</sup> Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. 2006. Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.

<sup>4</sup> Lee J.S., Oh T.Y., Ahn B.O. et al. Involvement of oxidative stress in experimentally induced reflux esophagitis and Barrett's esophagus: clue for the chemoprevention of esophageal carcinoma by antioxidants // Mutat. Res. 2001.

## Здравоохранение сегодня

пищевода с формированием эрозий и/или язв слизистой оболочки пищевода<sup>5</sup>.

Для снижения продукции соляной кислоты париетальными клетками при КЗЗ органов пищеварения используют антисекреторные препараты. В клинической практике применяют две группы таких средств – блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП). В настоящее время последние вышли на первый план, практически полностью вытеснив блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов и частично заменив антацидные средства, механизм действия которых основан на химической нейтрализации кислоты желудочного сока.

30-летний опыт применения ИПП показал их высокую эффективность и безопасность (минимальное число побочных реакций) при лечении различных КЗЗ, в частности:

- ✓ ГЭРБ;
- ✓ хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori*;
- ✓ эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных действием ацетилсалициловой кислоты и приемом нестероидных противовоспалительных препаратов;
- ✓ язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка;
- ✓ функциональных расстройств верхних отделов ЖКТ, клинические симптомы которых обусловлены гиперсекретор-

ной деятельностью гастроцитов.

Для использования у беременных разрешены не все ИПП (омепразол, пантопразол, рабепразол, лансопразол, эзомепразол, декслансопразол). В повседневной клинической практике для купирования симптомов КЗЗ (изжога, отрыжка, боль или чувство жжения в эпигастрии, тошнота и др.) акушеры-гинекологи используют в основном ИПП, чаще омепразол.

Свыше 60% беременных испытывают кислотоиндуцированные симптомы более двух раз в неделю в разных триместрах беременности. Согласно результатам исследования клинических проявлений ГЭРБ у 166 беременных, распространенность ГЭРБ в первом триместре составляет 16,9%, во втором – 25,3%, в третьем – до 51,2%. Что касается внепищеводных симптомов ГЭРБ (кашель, боль за грудиной, астма) в период гестации, уровень их проявления достаточно низкий<sup>6</sup>.

В американском консенсусе уровень закреплен высокий уровень безопасности ИПП у беременных. FDA присвоило препаратам этой группы категорию безопасности В. Безопасность ИПП, в частности омепразола, у беременных подтверждена результатами ряда проспективных исследований.

В метаанализе 60 исследований с участием 134 940 пациенток<sup>7</sup> не установлено взаимосвязи между приемом ИПП и риском развития патологии плода, самопроизвольных аборт или преждев-

ременных родов. На основании этого исследователи сделали вывод о безопасности ИПП и рекомендовали их беременным с кислотоиндуцированными симптомами и/или обострениями КЗЗ в анамнезе.

В исследовании G. Brunner и соавт.<sup>8</sup> девять женщин принимали от 20 до 60 мг омепразола во время беременности (четыре пациентки в первом триместре). Осложнений течения беременности, аномалий развития или врожденных уродств у детей не зафиксировано. Причем длительность наблюдения за ними составила 12 лет.

При анализе данных Шведского медицинского регистра рождаемости (Swedish Medical Birth Registry – SMBR) о состоянии 262 новорожденных, матери которых принимали омепразол в период беременности, зарегистрировано восемь (3,1%) врожденных дефектов, что сопоставимо с общим уровнем врожденных аномалий в регистре – 3,9%<sup>9</sup>.

В проспективном когортном исследовании A. Lalkin и соавт.<sup>10</sup> сравнивали исходы беременности в трех группах. 113 беременных первой группы принимали омепразол, 113 второй – блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. 113 пациенток, вошедших в контрольную группу, не получали антисекреторных лекарственных средств. Каких-либо значимых различий в исходах беременности у пациенток трех групп (число живорожденных, самопроизвольных выкидышей, преж-

<sup>5</sup> Oh T.Y., Lee J.S., Ahn B.O. et al. Oxidative damages are critical in pathogenesis of reflux esophagitis: implication of antioxidants in its treatment // Free Radic. Biol. Med. 2001. Vol. 30. № 8. P. 905–915.

<sup>6</sup> Malfertheiner M., Malfertheiner P., Costa S.D. et al. Extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease during pregnancy // Z. Gastroenterol. 2015. Vol. 53. № 9. P. 1080–1083.

<sup>7</sup> Gill S.K., O'Brien L., Einarson T.R., Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. № 6. P. 1541–1545.

<sup>8</sup> Brunner G., Meyer H., Athmann C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy // Digestion. 1998. Vol. 59. № 6. P. 651–654.

<sup>9</sup> Källén B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1998. Vol. 105. № 8. P. 877–881.

<sup>10</sup> Lalkin A., Loebstein R., Addis A. et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study // Am. J. Obstet. Gynecol. 1998. Vol. 179. № 3. Pt. 1. P. 727–730.



двух родов, кесарева сечения, массы тела ребенка при рождении) не выявлено. Частота больших врожденных уродств у младенцев, матери которых принимали омепразол в первом триместре беременности, достигла 5,1% (у четырех из 78). Во второй и контрольной группах аналогичные показатели составили 3,1 (у трех из 98) и 3,0% (у двух из 66) соответственно.

Существуют и другие наблюдения, результаты которых подтверждают безопасность применения омепразола в период гестации. В частности, в Великобритании и Италии под наблюдением находились 134 беременных, принимавших омепразол, циметидин и ранитидин. У женщин, получавших омепразол, родилось 139 живых младенцев (в 11 случаях произошли преждевременные роды). У пяти (3,7%) имели место врожденные уродства, в том числе два порока сердца (дефект межжелудочковой перегородки)<sup>11</sup>. Риск развития врожденных уродств для омепразола составил 0,9, для циметидина и ранитидина – 1,3 и 1,5 соответственно.

Данные метаанализа исследований за 13-летний период с участием 1530 пациенток, принимавших ИПП на ранних сроках беременности, не показали существенного увеличения риска врожденных дефектов, связанного с использованием этих препаратов (отношение шансов 1,12, 95%-ный доверительный интервал 0,86–1,45). Исследователи не

нашли значимой связи между использованием ИПП в первом триместре беременности и риском врожденных дефектов. Полученные результаты позволяют утверждать, что ИПП в целом и омепразол в частности относительно безопасны и могут применяться в первом триместре беременности<sup>12</sup>.

В SMBR приведены данные о состоянии 955 детей, матери которых во время беременности использовали омепразол. 863 беременные принимали препарат по крайней мере в первом триместре, 92 – после первого триместра. Показатели веса, уровня врожденных пороков развития и перинатальной смертности и показатели по шкале Апгар в последующей группе были сопоставимы с данными в общей шведской популяции<sup>13</sup>.

В многоцентровом проспективном контролируемом когортном исследовании участвовали 233 женщины, которым назначали омепразол в первом триместре. Исходы беременности у них сравнили с таковыми у 868 пациенток контрольной группы. В группе омепразола 3,6% детей родились с уродствами. Эти показатели сопоставимы с данными контрольной группы – 3,8%. Закономерности аномалий среди детей с врожденными дефектами не установлено. Результаты исследования свидетельствуют о том, что ИПП не несут в себе тератогенного риска для человека<sup>14</sup>.

В литературе описан случай перорального применения омепра-

зола 41-летней женщиной в третьем триместре беременности. Омепразол ей назначили после неэффективной терапии ГЭРБ ранитидином и цизапридом. Прием омепразола не вызвал побочных эффектов у плода. Пациентка продолжила терапию омепразолом (20 мг/сут) в период лактации. Пиковая концентрация омепразола в грудном молоке 58 Нм отмечалась через три часа после приема и была ниже пиковой концентрации в сыворотке крови матери (950 Нм через четыре часа), что свидетельствовало об ограниченности экскреции в материнском молоке<sup>15</sup>.

Помимо изжоги распространенным осложнением при беременности является железодефицитная анемия (ЖДА). ЖДА – состояние, обусловленное уменьшением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и депо в связи с увеличением объема циркулирующей крови и потребности в микроэлементе, снижением его депонирования и т.д. ЖДА негативно влияет на течение гестационного процесса и родов, состояние плода и новорожденного.

Данные метаанализа 12 докладов (отчетов) и 19 обсервационных эпидемиологических исследований показали, что инфекция, обусловленная *H. pylori*, является основным фактором риска развития дефицита железа, особенно в группах высокого риска, к которым относятся беременные<sup>16</sup>. Потенциальные причины развития ЖДА – низкие уровни

<sup>11</sup> Ruigómez A., García Rodríguez L.A., Cattaruzzi C. et al. Use of cimetidine, omeprazole, and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes // Am. J. Epidemiol. 1999. Vol. 150. № 5. P. 476–481.

<sup>12</sup> Pasternak B., Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 22. P. 2114–2123.

<sup>13</sup> Källén B.A. Use of omeprazole during pregnancy – no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2001. Vol. 96. № 1. P. 63–68.

<sup>14</sup> Diav-Citrin O., Arnon J., Shechtman S. et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 21. № 3. P. 269–275.

<sup>15</sup> Marshall J.K., Thompson A.B., Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation // Can. J. Gastroenterol. 1998. Vol. 12. № 3. P. 225–227.

<sup>16</sup> Muhsen K., Cohen D. Helicobacter pylori infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis // Helicobacter. 2008. Vol. 13. № 5. P. 323–340.

# Обновлена инструкция препарата Омез® 20 мг

## ПОКАЗАНИЯ:

### *Применение при беременности и в период грудного вскармливания*

Омез® разрешен для применения при беременности и в период грудного вскармливания.

### *Дети*

**В возрасте старше 2 лет, с массой тела больше 20 кг:** при терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;

**В возрасте старше 4 лет, с массой тела больше 20 кг:** при терапии язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.



Инструкция по медицинскому применению препарата Омез® 20 мг РУ П N015479/01,  
дата перерегистрации 24.09.15

С полной версией инструкции по медицинскому применению препарата Омез® 20 мг можно ознакомиться  
на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru>



# NB

## Омез®: фармакодинамика

Омепразол – специфический ингибитор протонного насоса: тормозит активность H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы в париетальных клетках желудка, блокируя заключительную стадию секреции соляной кислоты, тем самым снижая ее продукцию. Омепразол является пролекарством и активируется в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток желудка. Воздействие является дозозависимым и обеспечивает эффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции кислоты, независимо от природы стимулирующего фактора. Антисекреторный эффект после приема 20 мг наступает в течение первого часа, максимум – через два часа. Ингибирование 50% максимальной секреции продолжается 24 часа. Однократный прием в сутки обеспечивает быстрое и эффективное угнетение дневной и ночной желудочной секреции, достигающее своего максимума через четыре дня лечения и исчезающее к исходу третьего-четвертого дня после окончания приема. У пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки прием 20 мг омепразола поддерживает внутрижелудочный pH выше 3 в течение 17 часов

pH и витамина С, приводящие к нарушению связывания сывороточного железа и ферритина<sup>17</sup>. Исследователи отмечают высокую безопасность отдельных препаратов, включая ИПП (омепразол), используемых в тройной эрадикационной терапии у беременных. Метаанализ отчетов не показал повышения риска спонтанного аборта, преждевременных родов или серьезных врожденных дефектов<sup>18</sup>.



Итак, на основании изложенного можно констатировать, что ИПП остаются основными антисекреторными препаратами в лечении кислотозависимых заболеваний в общей популяции в силу доказанной безопасности. Безопасность ИПП у беременных изучалась в основном на оригинальном омепразоле. Оригинальный омепразол обладает большой доказательной базой и считается препаратом выбора при лечении изжоги у беременных<sup>19</sup>.

Поскольку не все омепразолы одинаково эффективны, экстраполировать данные на дженериковые препараты можно только при условии, что они обладают доказанной терапевтической эквивалентностью категории А (особенно для беременных)<sup>20</sup>. Терапевтическая эквивалентность препарата Омез® доказана<sup>21</sup>. Кроме того,

Омез® включен в Оранжевую книгу FDA<sup>21</sup>.

Согласно отчету, поступившему в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о результатах мониторинга безопасности лекарственного препарата, Омез® характеризуется высоким профилем безопасности: на фоне использования препарата не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления<sup>22</sup>. Крайне важно, чтобы в разделе «Показания к применению» инструкции омепразола, зарегистрированного в России, были поименованы беременные и дети. В настоящее время препараты с одним международным непатентованным наименованием с юридической точки зрения являются абсолютно разными. Так, большинство омепразолов в России противопоказано беременным и детям. Это свидетельствует о том, что не все омепразолы одинаково безопасны. В инструкции по медицинскому применению препарата Омез® сказано, что препарат разрешен для применения при беременности и в период грудного вскармливания<sup>23</sup>. Омез® одобрен 16 регуляторными органами мира<sup>24</sup>. ●

*Подготовила Е.С. Вьючнова, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова*

<sup>17</sup> Choe Y.H., Oh Y.J., Lee N.G. et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa // J. Gastroenterol. Hepatol. 2003. Vol. 18. № 8. P. 980–985.

<sup>18</sup> Gill S.K., O'Brien L., Einarson T.R., Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. № 6. P. 1541–1545.

<sup>19</sup> Nava-Ocampo A.A., Velázquez-Armenta E.Y., Han J.Y., Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and breastfeeding // Can. Fam. Physician. 2006. Vol. 52. P. 853–854.

<sup>20</sup> Пасечников В.Д., Гозуев Р.К., Пасечников Д.В. Сравнение кислотосупрессивного эффекта генериков омепразола // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010. № 5. С. 10–16.

<sup>21</sup> <http://www.accessdata.fda.gov/> (по состоянию на 25.09.2016).

<sup>22</sup> Отчет Росздравнадзора о безопасности препарата Омез®.

<sup>23</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Омез® 20 мг РУ: П № 015479/01, дата регистрации 26.09.2008, дата перерегистрации 24.09.2015.

<sup>24</sup> IMS Health MIDAS. Database, MAT December 2015.



26 ноября 2016 г.

**XI Ежегодная монотематическая конференция  
«Хочу все знать о вирусных гепатитах»**

**в рамках научно-образовательного проекта  
«Школа клинического диагноза академика Ивашкина В.Т.»**



[www.RSLS.ru](http://www.RSLS.ru)

реклама



<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ

<sup>3</sup> Центральная клиническая больница восстановительного лечения ФМБА России

<sup>4</sup> Московская городская поликлиника № 195

# Гепатопротективная терапия жировой болезни печени неалкогольного и алкогольного генеза

Л.И. Буторова<sup>1</sup>, М.А. Калашникова<sup>2</sup>, Н.Г. Крайникова<sup>3</sup>,  
М.А. Осадчук<sup>1</sup>, Т.Э. Плавник<sup>4</sup>, Г.М. Токмулина<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Людмила Ивановна Буторова, ludmilabutorova@mail.ru

*В статье рассматриваются вопросы патогенеза и возможности медикаментозной терапии жировой болезни печени. Представлены результаты открытого несравнительного исследования с участием 39 больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом, продемонстрировавшие высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата Орниксил.*

**Ключевые слова:** жировая болезнь печени, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит, Орниксил

**Ж**ировая болезнь печени (ЖБП) – собирательный термин, объединяющий хронические заболевания печени с различной этиологией, но со схожими патофизиологическими механизмами, способствующими формированию гистопатологических изменений со стороны ткани печени – от накопления жира в гепатоцитах (стеатоза) до воспаления и фиброза разной степени (стеатогепатита и стеатофиброза) [1–3].

Еще в древние времена в странах с высоким уровнем развития культуры (Египте, Индии, Греции) было известно, что алкоголь негативно воздействует на печень. Но только во второй половине XX в. было установлено, что начальной стадией поражения печени, обусловленной приемом алкоголя,

является накопление жира в гепатоцитах. Впоследствии на фоне регулярного употребления алкоголя и развития воспалительных реакций возникает алкогольный стеатогепатит (АСГ). В результате развивается алкогольный цирроз печени [2].

В 1980-х гг. было показано, что последовательность изменений – жировая инфильтрация → стеатогепатит → цирроз – нередко имеет место и в отсутствие систематического употребления алкоголя. Наиболее значимыми причинами ЖБП неалкогольного генеза становятся морбидное ожирение с нарушением толерантности к глюкозе и сахарный диабет. В зависимости от этиологии различают [1, 2, 4]:

- алкогольную жировую инфильтрацию печени и жировую дис-

трофию печени с воспалением и повреждением – АСГ;

- неалкогольную жировую инфильтрацию печени и жировую дистрофию печени с воспалением и повреждением – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) (понятие «неалкогольный» означает, что количество употребляемого алкоголя у мужчин не превышает 30 г/сут, у женщин 20 г/сут).

Как показывает анализ данных литературы последних лет, ЖБП (не только алкогольной, но и неалкогольной этиологии) все чаще признают серьезной патологией, распространенной во всем мире, с возможной трансформацией в цирроз, печеночную недостаточность и печеночно-клеточную карциному (рис. 1) [3].

До 25% всех случаев хронических заболеваний печени связано с употреблением алкоголя. Между частотой развития цирроза у лиц, употребляющих алкоголь, и количественными показателями его приема существует линейная зависимость. При этом у женщин более низкая толерантность. Имеют значение и генетические различия активности ферментов, участвующих в метаболизме этанола [2, 3].

В экономически развитых странах распространенность жировой



инфильтрации печени, не связанной с приемом алкоголя, соответствует частоте метаболического синдрома – 20–40% в общей популяции. Ведущую роль в развитии гормональных нарушений играет инсулинорезистентность с исходно повышенной секрецией инсулина. При этом развитию инсулинорезистентности способствуют не «классические» контринсулярные гормоны (например, глюкагон, глюкокортикостероиды, норадреналин), а протеогормоны, образующиеся в жировой ткани. Установлена четкая корреляция между индексом массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>) и частотой жировой инфильтрации печени, не связанной с приемом алкоголя. Не последнюю роль играет висцеро-абдоминальный характер отложения жировой ткани [4–6]. В 8–10% случаев ЖБП развивается на фоне хронической интоксикации, обусловленной приемом психоактивных веществ и лекарственных препаратов, а также перманентным воздействием внешних факторов (воздух, питьевая вода, продукты питания, загрязненные органическими соединениями и тяжелыми металлами). Частота развития первичной ЖБП вследствие прямого влияния лекарственной терапии достигает 5%. К препаратам, используемым в режиме монотерапии и способным приводить к возникновению ЖБП, относятся ацетилсалициловая кислота, амиодарон, ко-тримоксазол, верапамил, ибупрофен, индометацин, кетоконазол, метилдопа, напроксен, нифедипин, парацетамол, преднизолон, рифампицин, тетрациклин. Риск развития ЖБП увеличивается при полифармакотерапии/полипрагмазии [1].

## Патогенез жирового гепатоза печени алкогольной и неалкогольной этиологии

Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены триглицеридами, субстратами для синтеза которых служат жирные кислоты и глицерофосфат. ЖБП как алкогольного, так и неалкогольного генеза характери-

### 1. Стеатоз

Перенаполнение гепатоцитов жиром (крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов)



### 2. Стеатогепатит

Перенаполнение гепатоцитов жиром (крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов) + воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги) лобулярная, портальная отсутствует или умеренная + гепатоцеллюлярное повреждение (баллонная дистрофия, ацидофильные тельца, пигментированные макрофаги, мегамитохондрии, тельца Мэллори)



### 3. Фиброз/цирроз

Перенаполнение гепатоцитов жиром (крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов) + воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги) лобулярная, портальная отсутствует или умеренная + гепатоцеллюлярное повреждение (баллонная дистрофия, ацидофильные тельца, пигментированные макрофаги, мегамитохондрии, тельца Мэллори) + фиброз (перисинусоидальный/перипортальный очаговый или распространенный, перипортальный фиброз) + цирротическая трансформация (образование ложных долек)

Рис. 1. Жировая болезнь печени: основные морфологические признаки

зуется повышенным отложением триглицеридов в гепатоцитах вследствие избыточного поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень и/или их усиленного синтеза печенью из ацетилкоэнзима А (ацетил-КоА), особенно при избытке последнего. Продукция триглицеридов в гепатоците напрямую зависит от содержания в нем жирных кислот, ацетил-КоА и глюкозы, которая в процессе гликолиза превращается в фосфатидную кислоту, запускающую реакцию синтеза три-

глицеридов. По мере накопления жира гепатоциты становятся более уязвимыми и чувствительными к токсическому воздействию и утрачивают функциональные свойства [3, 4, 7]. Патофизиологические механизмы трансформации жировой дистрофии печени в стеатогепатит представлены в виде модели «двойного удара» [2]. Отложение липидов в печени – первый этап развития ЖБП (жировой гепатоз в чистом виде, «первый удар»), что впоследствии может приводить к разви-

Таблица 1. Патогенез жировой инфильтрации печени, обусловленной употреблением алкоголя

Параметр	Нарушение
НАД/НАД <sup>+</sup> Н <sup>+</sup> ↑	Торможение цитратного цикла Окисление жирных кислот в митохондриях↓ Активность ферментов синтеза триглицеридов↑
Ацетил-КоА↑	Синтез жирных кислот <i>de novo</i>
Глицеротрифосфат↑	Эстерификация жирных кислот↑ Синтез триглицеридов↑ Гиперлипидемия
Ацетальдегид↑	Повреждение микротубулярных структур Секреция ЛПОНП↓ Истощение детоксицирующих механизмов
Глутатион↓	Гипоксия↑ Возможность развития «воспаления» окислительного стресса↑

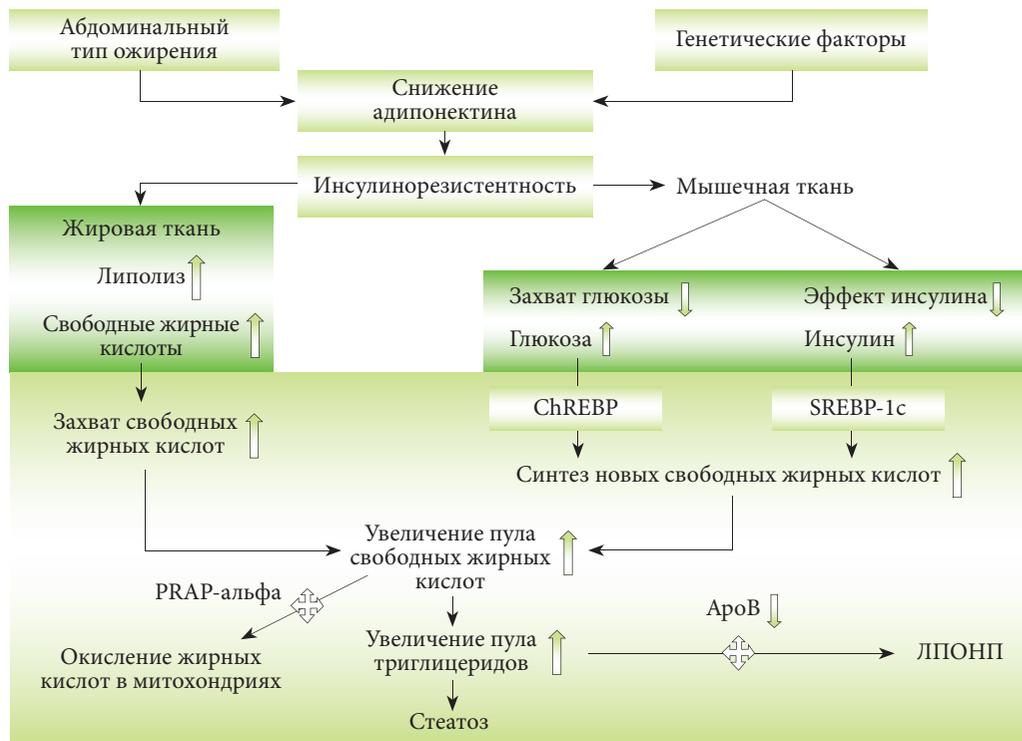


Рис. 2. Развитие стеатоза печени, не связанного с приемом алкоголя, как следствие инсулинорезистентности («первый удар»)

тию эффекта липотоксичности, инициации воспаления и прогрессированию заболевания (стеатогепатит, «второй удар»).

Главную роль в накоплении жира в гепатоцитах на фоне употребления алкоголя играет ацетальдегид – основной токсический продукт метаболизма этанола. В процессе окисления этанола отмечается повышенный расход кофермента никотинамидадениндинуклеотида (НАД<sup>+</sup>), который, присоединяя протон, восстанавливается до НАДН (НАДН<sup>+</sup>):

1) алкогольдегидрогеназа (цитозольный фермент желудка, печени) → этанол + НАД<sup>+</sup> ацетальдегид + НАДН + Н<sup>+</sup>;

2) альдегиддегидрогеназа (внутримитохондриальный фермент печени) → ацетальдегид + НАД<sup>+</sup> + КоА ацетил-КоА + НАДН + Н<sup>+</sup>.

Увеличение восстановленной формы НАД<sup>+</sup>Н при систематическом употреблении алкоголя снижает активность ферментов, обеспечивающих транспорт жирных кислот в митохондрии, уменьшает их внутримитохондриальное окисление, что приводит к выраженному нарушению метаболизма жиров, накоплению в клетках печени триглицеридов и развитию стеатоза. Стимуляция синтеза триглицеридов в печени происходит также за счет увеличения активности ацетил-КоА. В результате повреждения микротубулярных структур, обусловленного действием алкоголя, снижается секреция липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые выполняют функции транспортеров эндогенных липидов. Нарушения ультраструктуры митохондрий обуславливают недостаточное обеспечение гепатоцитов кислородом и уменьшение производства энергии ниже пределов, необходимых для нормальной жизнедеятельности печени (табл. 1).

Ацетальдегид вступает в химическую реакцию с антиоксидантами, выполняющими защитную функцию от свободных радикалов, образующихся в ответ на токсическое действие этанола. Таким образом гепатоциты лишаются противоокислительных свойств,

что негативно сказывается на всех сферах метаболизма клеток и приводит к обширным повреждениям (окислительный стресс) [1–3]. При жировой инфильтрации, не связанной с приемом алкоголя, накопление триглицеридов обусловлено в основном избыточным питанием, инсулинорезистентностью и генетическими факторами [4]. Механизм накопления триглицеридов в гепатоцитах при жировой инфильтрации печени неалкогольного генеза связан с нарушением баланса жирных кислот в гепатоцитах. Но, как известно, баланс жирных кислот в печени зависит не только от метаболических процессов в ней, но и от ее взаимодействия с жировой тканью. Гиперинсулинемия вследствие инсулинорезистентности приводит к увеличению липогенеза *de novo* в печени и нарушает процессы ингибирования липолиза в жировой ткани. В результате возрастает отток СЖК из жировой ткани в печень. Избыточное усвоение СЖК из кровотока формирует субстрат для повышения синтеза триглицеридов в гепатоцитах. Одновременно с увеличением поступления жирных кислот в клетки в них (как ни парадоксально) при гиперинсулинемии увеличивается синтез новых жирных кислот из глюкозы. Изначально увеличению содержания СЖК в гепатоците противостоит их повышенное окисление в митохондриях и усиленное выделение в форме триглицеридов в ЛПОНП. Но при длительно выраженной гиперинсулинемии возникают метаболические и структурные нарушения внутриклеточных органелл, что приводит к уменьшению митохондриального окисления СЖК, повышенному разрушению ЛПОНП. В итоге возрастает пул триглицеридов в печени (рис. 2) [1–4].

Если причины первоначального накопления триглицеридов в гепатоцитах различны, то в развитии трансформации стеатоза в стеатогепатит с воспалением, гибелью клеток и фиброзом как при алко-

гольного генеза связан с нарушением баланса жирных кислот в гепатоцитах. Но, как известно, баланс жирных кислот в печени зависит не только от метаболических процессов в ней, но и от ее взаимодействия с жировой тканью. Гиперинсулинемия вследствие инсулинорезистентности приводит к увеличению липогенеза *de novo* в печени и нарушает процессы ингибирования липолиза в жировой ткани. В результате возрастает отток СЖК из жировой ткани в печень. Избыточное усвоение СЖК из кровотока формирует субстрат для повышения синтеза триглицеридов в гепатоцитах. Одновременно с увеличением поступления жирных кислот в клетки в них (как ни парадоксально) при гиперинсулинемии увеличивается синтез новых жирных кислот из глюкозы. Изначально увеличению содержания СЖК в гепатоците противостоит их повышенное окисление в митохондриях и усиленное выделение в форме триглицеридов в ЛПОНП. Но при длительно выраженной гиперинсулинемии возникают метаболические и структурные нарушения внутриклеточных органелл, что приводит к уменьшению митохондриального окисления СЖК, повышенному разрушению ЛПОНП. В итоге возрастает пул триглицеридов в печени (рис. 2) [1–4].

Если причины первоначального накопления триглицеридов в гепатоцитах различны, то в развитии трансформации стеатоза в стеатогепатит с воспалением, гибелью клеток и фиброзом как при алко-

гольного генеза связан с нарушением баланса жирных кислот в гепатоцитах. Но, как известно, баланс жирных кислот в печени зависит не только от метаболических процессов в ней, но и от ее взаимодействия с жировой тканью. Гиперинсулинемия вследствие инсулинорезистентности приводит к увеличению липогенеза *de novo* в печени и нарушает процессы ингибирования липолиза в жировой ткани. В результате возрастает отток СЖК из жировой ткани в печень. Избыточное усвоение СЖК из кровотока формирует субстрат для повышения синтеза триглицеридов в гепатоцитах. Одновременно с увеличением поступления жирных кислот в клетки в них (как ни парадоксально) при гиперинсулинемии увеличивается синтез новых жирных кислот из глюкозы. Изначально увеличению содержания СЖК в гепатоците противостоит их повышенное окисление в митохондриях и усиленное выделение в форме триглицеридов в ЛПОНП. Но при длительно выраженной гиперинсулинемии возникают метаболические и структурные нарушения внутриклеточных органелл, что приводит к уменьшению митохондриального окисления СЖК, повышенному разрушению ЛПОНП. В итоге возрастает пул триглицеридов в печени (рис. 2) [1–4].



гольном, так и при неалкогольном генезе ведущую роль играют:

- ✓ реактивные кислородные радикалы и процессы перекисного окисления липидов;
- ✓ провоспалительные цитокины (включая фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины 6 и 8, инициирующие воспалительные реакции, структурные изменения на субклеточном и клеточном уровнях, а также некроз гепатоцитов);
- ✓ активация профиброгенных факторов;
- ✓ генетические факторы.

Окислительное повреждение, приводящее к дисрегуляции апоптоза, – главный механизм развития стеатогепатита («второй удар»). Потенциальными источниками окислительного стресса служат митохондрии, микросомальный цитохром P450, пероксисомы и избыточное поступление железа. Продукты перекисного окисления липидов, некроз гепатоцитов, провоспалительные цитокины являются активаторами звездчатых клеток. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального фиброза, а при длительном течении – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Хотя нозологическая самостоятельность алкогольного и неалкогольного стеатоза сомнений не вызывает, следует учитывать, что этиология стеатогепатита может быть смешанной. Во-первых, пациенты с метаболическим синдромом и ожирением нередко употребляют алкоголь. Во-вторых, после первоначальной жировой инфильтрации печень становится чрезвычайно восприимчивой к воздействию повреждающих факторов (этанолу, окислительному стрессу, дисрегуляции апоптоза, бактериальному эндотоксикозу, активации звездчатых клеток). Именно поэтому на практике хроническое заболевание печени не всегда удается соотнести с конкретной причиной. Но сочетание факторов риска существенно сказывается

**Таблица 2. Распространенность стеатоза печени**

Группа наблюдения	% выявления стеатоза
Контрольная (без факторов риска)	16
Лица, употребляющие 60 г и более этанола в сутки	46
Лица с ожирением по висцеральному типу	76
Лица с двумя факторами риска (ожирение и алкоголь)	95
Лица с тремя факторами риска (ожирение, алкоголь, эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника)	98

**Таблица 3. Различия естественного течения стеатогепатита алкогольного и неалкогольного генеза**

Алкогольный стеатогепатит	Неалкогольный стеатогепатит
Чаще мужчины	Чаще женщины
Улучшение при абстиненции	Спонтанное улучшение – 3%
Прогрессирование воспаления и фиброза – 40–60%	Прогрессирование воспаления и фиброза – 5–43%
Цирроз – 20–40%	Цирроз – 15–20%
Выживаемость: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ пятилетняя – 38%</li> <li>■ десятилетняя – 15%</li> </ul>	Выживаемость: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ пятилетняя – 67%</li> <li>■ десятилетняя – 59%</li> </ul>

на частоте обнаружения стеатоза и прогрессировании стеатогепатита в цирроз (табл. 2) [1, 2, 8]. Последующие этапы развития заболеваний печени и их интенсивность (фиброз, цирроз) зависят от продолжительности воздействия персистирующих факторов формирования стеатогепатита и отсутствия эффективной фармакотерапии (табл. 3).

### Диагностика

Диагностика ЖБП вызывает определенные трудности, поскольку яркая симптоматика отсутствует. Больные жировой дистрофией печени и/или стеатогепатитом, как правило, не предъявляют никаких жалоб [5, 8].

Некоторые пациенты отмечают боль в области правого подреберья, что в большинстве случаев является следствием дисфункции желчного пузыря и образования в нем билиарного сладжа. Нарушение физико-химических свойств желчи при ЖБП связано с изменением функции гепатоцитов, что приводит к формированию неполноценных желчных мицелл с увеличением уровня холестерина и снижением содержания фосфолипидов и желчных кислот. В результате повышается литогенность желчи, возникает

билиарный сладж, образуются холестериновые камни, развивается хронический холецистит. Нередко именно гепатобилиарная дисфункция определяет симптоматику неалкогольного или алкогольного стеатогепатита.

У 50–75% больных увеличена печень, в ряде случаев селезенка, но часто размеры печени трудно оценить из-за ожирения.

Проявления стеатогепатита неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности.

Подозрение на неалкогольную жировую болезнь печени возникает при наличии других признаков метаболического синдрома (нарушение толерантности к глюкозе, ожирение висцерального типа в сочетании с дислипидемией). С учетом неярко выраженной клинической картины ЖБП для верификации заболевания целесообразно проводить ультрасонографическое исследование (точность – 80–85%). Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выявлять признаки жировой инфильтрации печени: значительное повышение эхогенности паренхимы, увеличение затухания эхосигнала, сглаженность сосудистого рисунка, гепатомегалию. Более специфические признаки,



Таблица 4. Дифференциальный диагноз неалкогольного и алкогольного жирового перерождения печени

Параметр	Алкогольный стеатогепатит	Неалкогольный стеатогепатит
Анамнез употребления алкоголя	+++ (особенно после алкогольных эксцессов)	-
Метаболические факторы	+	+++
АСТ/АЛТ $\geq 2$	+++	-
АСТ/АЛТ $> 1$	+	+++
АЛТ $>$ АСТ	-	+++
ГГТП $\uparrow$	+++ (особенно после алкогольных эксцессов)	+
Макроцитоз эритроцитов	+++	-
Уровень триглицеридов $\uparrow$	+++	+++
Уровень альбуминов $\downarrow$	+++	-
Холестаз	Присутствует	Редко
Тельца Мэллори	Много	Редко
Ядра гликогена	Несколько	Часто

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза.

обнаруженные при компьютерной томографии, включают ослабление излучения при исследовании печени по сравнению с селезенкой (затухание «селезенка – печень»  $\geq 10$  по шкале Хаунсфилда).

Магнитно-резонансная спектроскопия – наиболее точный метод количественного определения стеатоза печени и в то же время наиболее затратный. Биопсия печени, проведение которой не всегда необходимо, является единственным тестом, позволяющим достоверно отличить стеатоз от стеатогепатита, и остается золотым стандартом оценки тяжести стеатоза и фиброза [2].

Вместе с тем в настоящее время из-за неопределенности в выборе диагностических тестов и методов лечения скрининг на ЖБП у взрослых пациентов с диабетом или ожирением, даже с высоким риском заболевания, на уровне врача первичного звена недостаточно обоснован.

Если стеатоз печени выявлен при инструментальном обследовании в отсутствие клинических или лабораторных признаков поражения печени, дальнейшее обследование и выполнение биопсии печени не рекомендуются [3, 5, 6].

Пациентам без предшествующего подозрения на стеатоз печени, если он был обнаружен в результате

инструментального обследования, при наличии клинических или лабораторных признаков поражения печени проводится дифференциальный диагноз, прежде всего между стеатогепатитом алкогольного и неалкогольного генеза. У больных НАСГ часто выявляют нарушения липидного спектра, тогда как гипербилирубинемия, снижение протромбинового индекса и уровня альбумина наблюдаются редко. Поскольку злоупотребление алкоголем у таких пациентов должно быть исключено, в качестве дополнительной информации используют показатели высокого уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), ферритина, преобладание подъема уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) (табл. 4).

Цирроз печени с ЖБП обычно развивается бессимптомно на протяжении многих лет и проявляется только, когда у пациента развиваются признаки выраженного заболевания печени – желтуха и анасарка.

### Лечение

Стандартного метода лечения заболеваний печени как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита, основанного на доказательной базе, не существует. Поэтому основная цель терапии состоит в улучшении биохимических

показателей, характеризующих воспаление и цитолиз, замедлении и блокировании фиброгенеза.

Если при алкогольной этиологии заболевания основная рекомендация – отказ от спиртного, то при НАСГ – коррекция метаболических нарушений (инсулинорезистентности, окислительного стресса, гиперлипидемии) [5, 6, 9].

Таким образом, задачами патогенетической гепатопротективной терапии при ЖБП являются:

- ✓ снижение накопления СЖК в печени;
- ✓ уменьшение окислительного стресса и защита органелл клетки;
- ✓ уменьшение фиброза;
- ✓ нормализация желчеобразования;
- ✓ снижение гиперлипидемии.

Лекарственные препараты, применяемые для лечения пациентов со стеатогепатитом, должны характеризоваться гепатопротекторным, антифибротическим, детоксикационным эффектами, способствовать нормализации желчеобразования и липидного обмена.

Многоцелевая терапия при ЖБП связана с гетерогенностью этиологических факторов, вовлеченностью множественных механизмов в развитие и поддержание воспалительных повреждений гепатоцитов и прогрессирование фиброгенеза.

Как известно, по сравнению с отдельным лекарственным веществом в высоких дозах комбинации растительных экстрактов позволяют достигать более выраженного эффекта. Кроме того, благодаря низким дозам отдельных компонентов риск побочных эффектов значительно снижен или полностью отсутствует. Такой подход предусмотрен современной концепцией многоцелевой терапии, которая признана обоснованной в лечении полиэтиологической ЖБП.

К числу препаратов, отвечающих требованиям многоцелевой терапии, относится комбинированный препарат растительного происхождения Орниксил (Новатор Фарма, Великобритания, производитель PRIMEA LIMITED, Великобритания). В его состав входят:



- ✓ экстракт расторопши пятнистой (*Silybi mariani fructuum extract*) – силимарин 70 мг со стандартизированным количеством флавоноида – силибинина, который оказывает гепатопротективное действие;
- ✓ экстракт артишока полевого (*extractum foliorum Cynarae scotuli*) 200 мг, нормализующее секрецию желчи и моторику желчевыводящих путей;
- ✓ орнитин – заменимая аминокислота, принимающая активное участие в метаболизме аммиака и его превращении в мочевины, а также в метаболизме глутамина.

От других фитотерапевтических препаратов Орниксил выгодно отличается внушительное доказательное досье – полученные в ходе проведенных экспериментальных и клинических исследований научные данные, подтверждающие гепатопротективную эффективность и безопасность всех его компонентов.

Силибинин (основная составляющая силимарина) обладает антиоксидантными свойствами, которые продемонстрированы как *in vitro*, так и *in vivo*. Антиоксидантная активность позволяет предотвращать разрушение клеточных мембран свободными радикалами. Сохранение митохондриальной мембраны приводит к увеличению содержания аденозинтрифосфата в клетке и ее большей устойчивости к повреждающим факторам.

Антиоксидантный эффект силимарина дополняется его противовоспалительным действием. Силибинин способен предотвращать активацию ядерных факторов воспаления, в основном транскрипционного фактора NF-κB, регулирующего продукцию провоспалительных интерлейкинов 1 и 6, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

К настоящему времени антифибротическая способность силимарина дозозависимо блокирует накопление коллагена и проколлагена, а также факторов, стимулирующих фиброгенез

(например, трансформирующего фактора роста бета), показана в ряде экспериментальных работ. Кроме того, силибинин индуцирует апоптоз активных звездчатых клеток и их трансформацию в миофибробласты, ответственные за развитие сначала фиброза, затем цирроза. Дополнительно силимарин прямо ингибирует коллагеназу и эластазу и стимулирует апоптоз уже активных миофибробластов.

Следовательно, силимарин, будучи антиоксидантом, стабилизатором клеточных мембран и иммуномодулятором, оказывает мощное противовоспалительное действие. Именно поэтому при алкогольных и неалкогольных поражениях печени силимарин назначают для коррекции функциональной активности гепатоцитов. Применение силимарина при ЖБП любой этиологии на стадии стеатоза и/или стеатогепатита приводит к улучшению самочувствия пациентов, стойкому снижению уровня трансаминаз, выраженности стеатоза, фиброза, гиперинсулинемии [10, 11].

Гепатопротекторное действие артишока посевного при ЖБП достигается за счет стимуляции желчеобразования и желчевыделения, что способствует снижению выраженности синдрома холестаза. Диуретический эффект артишока выражается в устранении задержки жидкости в организме. Инулин, входящий в состав артишока, служит питательной средой для размножения бифидо- и лактобактерий. Благодаря этому нормализуется качественный и количественный состав микрофлоры. Уменьшается доля условно патогенной и патогенной микрофлоры кишечника, которая продуцирует эндотоксин, играющий существенную роль в инициации стеатоза и прогрессировании стеатогепатита.

Основной механизм действия экзогенного орнитина заключается в восполнении внутриклеточных запасов этой аминокислоты, которая является метаболитом в цикле образования мочевины. Около 80% аммиака метаболизируется

в орнитиновом цикле, протекающем в гепатоците. Этот механизм в основном и обуславливает клиническое применение орнитина, ведь именно интоксикация аммиаком считается если не единственным, то одним из главных патогенетических факторов печеночной энцефалопатии при циррозе и стеатогепатите [7]. Помимо этого орнитин играет важную роль в синтезе полиаминов (спермин, спермидин, путресцин) – биологически активных веществ, регулирующих синтез белка, рост и дифференциацию клеток, а также продукцию энергетических субстанций (никотинамидадениндинуклеотидфосфат). Описанные механизмы обуславливают гепатопротективный эффект (за счет увеличения энергетического резерва митохондрий гепатоцитов). Таким образом, компоненты препарата Орниксил оказывают комплексное воздействие на печеночный метаболизм, способствуя уменьшению воспаления и восстановлению гепатоцитов, улучшению детоксикационной и белково-синтетической функций печени, ингибированию избыточного фиброгенеза, снижению частоты функциональных гепатобилиарных расстройств. Многогранное многоцелевое действие Орниксила

Компоненты препарата Орниксил оказывают комплексное воздействие на печеночный метаболизм, способствуя уменьшению воспаления и восстановлению гепатоцитов, улучшению детоксикационной и белково-синтетической функций печени, ингибированию избыточного фиброгенеза, снижению частоты функциональных гепатобилиарных расстройств. Многогранное многоцелевое действие Орниксила обусловлено оптимально подобранным многокомпонентным составом



Таблица 5. Характеристика пациентов

Показатель	Среднее значение ± стандартное отклонение (медиана)		Нормальное значение
	первая группа (n = 28)	вторая группа (n = 11)	
АЛТ, МЕ/л	146 ± 9 (145)	168 ± 6 (169)	7–53
АСТ, МЕ/л	127 ± 6 (127)	232 ± 5 (232)	11–47
ГГТП, МЕ/л			
▪ женщины	74,4	228,4	12–54
▪ мужчины	92,3	294,3	20–76
▪ общее	78 ± 8 (78)	270 ± 33 (292)	
ЩФ, МЕ/л	146 ± 9 (146)	225 ± 9 (228)	38–126
Триглицериды, ммоль/л	4,15 ± 0,78 (4,15)	3,98 ± 0,53 (3,91)	≤ 2,83
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,42 ± 0,09 (0,42)	0,62 ± 0,05 (0,61)	0,7–2,54
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup>		12,7 ± 1,4 (12,2)	3,8–9,8 (5,8)

Таблица 6. Результаты УЗИ гепатобилиарной системы

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)	
	первая группа (n = 28)	вторая группа (n = 11)
Повышение эхогенности печени	28 (100)	11 (100)
Увеличение размеров печени	21 (75)	11 (100)
Снижение сократительной функции желчного пузыря	17 (60,7)	7 (63,6)
Наличие билиарного сладжа в просвете желчного пузыря	13 (46,4)	5 (45,4)

ла обусловлено оптимально подобранным многокомпонентным составом.

Целью рандомизированного клинического исследования, проведенного на базе городских поликлиник, стало изучение эффективности и безопасности препарата Орниксил в лечении пациентов с неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом.

### Материал и методы исследования

Основные критерии оценки эффективности терапии:

- у пациентов со стеатогепатитом алкогольного генеза нормализация следующих показателей: активность АСТ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), ГГТП, щелочной фосфатазы (ЩФ), соотношение АСТ и АЛТ, средний объем эритроцитов, уровень сывороточного железа, общее количество лейкоцитов, содержание холестерина и триглицеридов сыворотки;
- у пациентов со стеатогепатитом неалкогольного генеза нормализация следующих показате-

телей: активность АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, уровни холестерина и триглицеридов сыворотки;

- улучшение самочувствия пациентов по субъективной оценке.
- Дополнительные показатели эффективности:
- положительная динамика денсометрических показателей печени по данным УЗИ;
  - положительная динамика сократительной функции желчного пузыря;
  - нормализация ультразвуковых показателей внутрипросветной желчи (исчезновение признаков билиарного сладжа).

В исследование были включены 39 пациентов (26 женщин, 13 мужчин) с диагнозом «стеатогепатит неалкогольного и алкогольного генеза».

У всех больных проводились антропометрические исследования, определялись биохимические и общеклинические показатели крови, маркеры вирусных гепатитов, УЗИ органов брюшной полости. Для выявления хронической алкогольной интоксикации использовался опросник GAGE.

1. Возникало ли у вас ощущение, что вам следует сократить употребление спиртных напитков?
2. Вызывало ли у вас раздражение, если кто-то из окружающих (друзья, родственники) говорили вам о необходимости сократить употребление спиртных напитков?
3. Испытывали ли вы чувство вины, связанное с употреблением спиртных напитков?
4. Возникало ли у вас желание принять спиртное, как только вы просыпались после употребления алкогольных напитков?

Критерии отбора и включения в исследование:

- 1) для пациентов с НАСГ (первая группа):

- ✓ отсутствие указаний по поводу злоупотребления алкоголем (более 40 г чистого этанола в сутки);
  - ✓ длительное и необъяснимое повышение активности АСТ и АЛТ;
  - ✓ ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>;
  - ✓ повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови (выше 1,7 ммоль/л);
  - ✓ уменьшение содержания холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л;
  - ✓ отсутствие стигм алкогольной болезни печени, аутоиммунных проявлений, печеночно-клеточной недостаточности и цирроза печени, наследственных метаболических расстройств, вирусных и аутоиммунных гепатитов, болезни Вильсона, гемохроматоза;
  - ✓ признаки жировой дистрофии печени по данным УЗИ – гепатомегалия, дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность паренхимы печени («яркая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость сосудистого рисунка;
- 2) для пациентов с АСГ (вторая группа):
- ✓ указания в анамнезе на злоупотребление алкоголем (более 40 г чистого этанола в сутки) в течение последних трех – шести месяцев;
  - ✓ положительные ответы на вопросы GAGE;



- ✓ повышение активности ГГТП, активности АСТ, превышающей таковую АЛТ;
- ✓ увеличение уровня лейкоцитов;
- ✓ увеличение содержания триглицеридов в сыворотке крови (выше 1,7 ммоль/л);
- ✓ снижение содержания холестерина ЛПВП менее 1,0 ммоль/л;
- ✓ признаки жировой дистрофии печени по данным УЗИ – гепатомегалия, дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность паренхимы печени («яркая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость сосудистого рисунка;
- ✓ отсутствие аутоиммунных заболеваний печени, печеночно-клеточной недостаточности и цирроза печени, наследственных метаболических расстройств, вирусных и аутоиммунных гепатитов, болезни Вильсона, гемохроматоза.

Все пациенты (n = 39), удовлетворявшие критериям включения, были разделены на две группы. Первую составили 28 пациентов с НАСГ (22 женщины, шесть мужчин), средний возраст – 45,5 ± 12,7 года, средний ИМТ – 27,5 кг/м<sup>2</sup>, соотношение мужчин и женщин – 1:36. Во вторую группу вошли 11 больных АСГ (четыре женщины, семь мужчин), средний возраст – 35,5 ± 12,5 года, ИМТ – 26,4 кг/м<sup>2</sup>.

Длительность алкогольного анамнеза в обеих группах в среднем составила 4,5–10 лет у мужчин, 1,5–5 лет у женщин. Ежедневная доза употребления алкоголя (этанола) соответствовала дозе Пенквико I (80–160 мл для мужчин, 60–110 мл для женщин). Соотношение больных НАСГ и больных АСГ – 2,5:1. Пациенты обеих групп получали Орниксил по одной таблетке три раза в сутки наряду с рекомендацией придерживаться режима абстиненции и соблюдать диету. Клинические, биохимические и инструментальные параметры оценивали через четыре недели лечения.

У всех пациентов первой группы отмечалась избыточная масса тела. В общих анализах крови

и мочи диагностически значимых изменений не выявлено, в то время как при биохимическом исследовании крови зафиксировано повышение уровней АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ в пределах не выше трех норм. В липидном спектре крови обнаружено повышение уровня триглицеридов и снижение содержания ЛПВП. Данные трансабдоминального УЗИ показали у 75% пациентов увеличение печени, у 60,7% – снижение сократительной функции желчного пузыря, у 46,4% – формирование билиарного сладжа (табл. 5 и 6).

В отличие от пациентов первой группы (НАСГ) у пациентов второй (АСГ) выявлено более значительное повышение уровня трансаминаз (свыше четырех-пяти норм). При этом соотношение АСТ/АЛТ в среднем по группе составило 1,4. В группе АСГ отмечались и более высокие показатели маркеров холестаза. Отражением воспалительных изменений в печени является лейкоцитоз – среднее значение уровня лейкоцитов 12,7 ± 1,4 × 10<sup>9</sup>. Данные трансабдоминального УЗИ у всех пациентов с АСГ показали увеличение печени, у 45,4% – формирование билиарного сладжа, у 63,7% – снижение сократительной функции желчного пузыря (табл. 5 и 6).

Во время первого визита чувство дискомфорта и/или боли в правом подреберье беспокоило 12 больных НАСГ. Причиной бо-

левого синдрома, видимо, было нарушение сократительной функции желчного пузыря с формированием билиарного сладжа. Нарушение опорожнения кишечника отмечалось у 23 пациентов, у большинства (16 больных) преобладали запоры. По данным УЗИ, у всех пациентов с запорами зафиксировано снижение сократительной способности желчного пузыря при проведении функциональной пробы с желчегонным завтраком. Признаки желудочной диспепсии (тошнота, горечь во рту, чувство тяжести и переполнения в эпигастрии) и метеоризм имели место у большинства пациентов, включенных в исследование. Четыре пациента жаловались на слабость, утомляемость, снижение работоспособности (табл. 7).

Девять (81,2%) больных АСГ до лечения имели астеновегетативные симптомы, проявлявшиеся жалобами на слабость, нарушение настроения и сна. Все пациенты отмечали нарушение опорожнения кишечника (большинство (72,7%) по типу упорного запора), выраженный метеоризм – 81,2% больных, симптомы желудочной диспепсии – 90,9%. На боли в правом подреберье жаловались три пациента (табл. 7).

При сравнении клинических показателей между группами статистически достоверной разницы не установлено.

Таблица 7. Основные клинические симптомы заболевания

Основные симптомы заболевания в начале лечения	Количество пациентов с симптомами, абс.	
	первая группа (n = 28)	вторая группа (n = 11)
Астенический синдром (слабость, утомляемость)	4	9
Боль (дискомфорт) в правом подреберье	12	3
Нарушение опорожнения кишечника:	23	11
■ запор	16	8
■ понос	7	3
Метеоризм	28	9
Ощущение тяжести в подложечной области после еды	18	5
Отрыжка горечью и/или горечь в ротовой полости	16	5
Тошнота	5	7
Болезненность при пальпации в правом подреберье	24	8
Увеличение печени	21	11



Таблица 8. Динамика исследуемых показателей

Показатель	Среднее значение ± стандартное отклонение (медиана)			
	первая группа		вторая группа	
	до лечения	через 30 дней терапии	до лечения	через 30 дней терапии
АЛТ, МЕ/л	146±9 (145)	64±16 (59)	168±6 (169)	74±6 (73)
АСТ, МЕ/л	127±6 (127)	49±12 (49)	232±5 (232)	66±5 (68)
ГГТП, МЕ/л		60±8 (60)		103±22 (116)
▪ женщины	74,7		228,4	
▪ мужчины	92,3		294,3	
▪ общее	78±8 (78)		270±33 (292)	
ЩФ, МЕ/л	146±9 (146)	138±7 (138)	225±9 (228)	120±12 (121)
Триглицериды, ммоль/л	4,15±0,78 (4,15)	3,85±0,71 (3,85)	3,98±0,53 (3,91)	2,82±0,45 (2,87)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,42±0,09 (0,42)	0,54±0,04 (0,53)	0,62±0,05 (0,61)	0,75±0,03 (0,77)
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup>			12,7±1,4 (12,2)	5,6±1,2 (5,8)

Таблица 9. Количество пациентов с нормальными биохимическими и общеклиническими показателями крови через 30 дней лечения препаратом Орниксил

Показатель крови	Первая группа (n = 28), абс. (%)	Вторая группа (n = 11), абс. (%)
АЛТ	9 (32,1)	4 (36,4)
АСТ	17 (60,7)	6 (54,5)
ГГТП	12 (42,9)	5 (45,5)
ЩФ	18 (64,2)	6 (54,5)
Лейкоциты	28 (100)	11 (100)

Таблица 10. Динамика субъективной симптоматики на фоне приема препарата Орниксил

Основные симптомы заболевания	Количество пациентов с симптомами, абс.			
	первая группа		вторая группа	
	до приема Орниксила	через 30 дней приема Орниксила	до приема Орниксила	через 30 дней приема Орниксила
Астенический синдром	4	0	9	2
Боль (дискомфорт) в правом подреберье	12	4	3	0
Нарушение опорожнения кишечника:				
▪ запор	16	0	8	0
▪ понос	7	5	3	3
Метеоризм	29	7	9	4
Ощущение тяжести в подложечной области после еды	18	5	5	2
Отрыжка горечью и/или ощущение горечи в ротовой полости	16	7	5	3
Тошнота	5	1	7	2
Болезненность при пальпации в правом подреберье	24	2	8	4
Увеличение печени	21	15	11	11

Таблица 11. Субъективная оценка самочувствия пациентами по визуальной аналоговой шкале

Группа	Средний балл до лечения	Средний балл через 30 дней терапии
Первая	3,2	8,9
Вторая	5,2	9,0

### Результаты исследования и их обсуждение

На фоне терапии Орниксилом в течение 30 дней зарегистрированы достоверное улучшение показателей функционирования печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ), уменьшение системного воспаления, тенденция к снижению дислипидемии (уменьшение уровня триглицеридов и повышение уровня ЛПВП) (табл. 8 и 9).

100% пациентов с НАСГ и 77,8% больных АСГ, принимавших препарат Орниксил, отметили полное купирование симптомов астенического синдрома: улучшение настроения, нормализацию ночного сна, повышение трудоспособности. Ощущение дискомфорта и несильные эпизодические боли в правом подреберье по завершении зарегистрированы лишь у четырех (26,7%) пациентов. Боль полностью купирована у 73,3% больных. Все пациенты, предъявлявшие жалобы на запор на момент включения в исследование, на завершающем контрольном обследовании через 30 дней отмечали нормализацию частоты актов дефекации с выделением каловых масс нормальной формы без ощущения неполного опорожнения кишечника. Уменьшение вздутия живота имело место у 26 (68,4%) пациентов. Симптомы диспепсии (ощущение тяжести в подложечной области) исчезли у 16 (78,3%) больных. Отрыжка горечью купирована у 11 (52,4%) пациентов (табл. 10). По окончании лечения улучшилась субъективная оценка самочувствия пациентами по визуальной аналоговой шкале (табл. 11). Контрольное УЗИ печени не выявило существенного улучшения эхографической картины, а при определении функции желчного пузыря нормализация его моторики зафиксирована у 17 (70,8%) пациентов, исчезновение биллиарного сладжа – у 10 (55,6%) (табл. 12).

Переносимость препарата была хорошей. Из побочных эффектов имело место лишь легкое послабление стула у трех больных, но это



не помешало им завершить курс лечения. На течении сопутствующих заболеваний прием препарата не отразился.

## Заключение

Орниксил, оказывающий комплексное воздействие за счет реализации многогранных лечебных эффектов, полностью отвечает требованиям современного подхода к коррекции проявлений нарушений функций печени, ассоциированных с ЖБП.

Фитофармацевтический препарат Орниксил, применяемый на фоне повышения активности АСТ/АЛТ при ЖБП как алкогольной, так и неалкогольной этиологии, демонстрирует положительный клинический эффект. Речь идет об

Таблица 12. Результаты контрольного УЗИ

Показатель	Количество пациентов с выявленными изменениями, абс. (%)			
	первая группа		вторая группа	
	до лечения	через 30 дней терапии	до лечения	через 30 дней терапии
Нарушение сократительной функции желчного пузыря	17 (60,7)	6 (21,4)	7 (63,6)	1 (9,1)
Наличие билиарного сладжа	13 (46,4)	8 (28,6)	5 (45,5)	0

улучшении самочувствия пациентов, нормализации биохимических показателей сыворотки крови, восстановлении функциональной активности желчного пузыря, отсутствии значимых нежелательных эффектов, предупреждении прогрессирования болезни.

Сказанное позволяет рекомендовать Орниксил как средство

многоцелевого патогенетического воздействия при ЖБП любой этиологии.

Привлекательным для клиницистов является возможность длительного использования Орниксила в лечебных и профилактических целях ввиду отсутствия эффектов кумуляции, накопления и побочного действия. ☉

## Литература

1. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вест, 2005.
2. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыводящей системы / под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
3. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания / под ред. Н.А. Мухина, Д.Т. Абдурахманова, Э.Э. Бурневича и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
4. Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени // Consilium Medicum. 2006. Т. 4. № 1. С. 56–60.
5. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2001. № 2. С. 12–15.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.А. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. М., 2012.
7. Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Алкогольная болезнь печени: особенности диагностики и лечения // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014. № 2. С. 16–18.
8. Ивашкин В.Т., Драпкина О.А., Шульпенкова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени // Российские медицинские вести. 2009. Т. 14. № 3. С. 70–81.
9. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009. № 1. С. 3–9.
10. Буторова Л.И., Цибизова Т.А., Калинин А.В. Возможности использования Легалона при неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 69–75.
11. Буторова Л.И., Кадникова Н.Г., Калашникова М.А. и др. Лекарственные повреждения печени у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени: новые возможности профилактики и лечения // Медицинские новости. 2014. № 8. С. 41–47.

## Hepatoprotective Therapy of Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

L.I. Butorova<sup>1</sup>, M.A. Kalashnikova<sup>2</sup>, N.G. Kraynikova<sup>3</sup>, M.A. Osadchuk<sup>1</sup>, T.E. Plavnik<sup>4</sup>, G.M. Tokmulina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> Joint Hospital and Polyclinic of the RF President Administration

<sup>3</sup> Central Clinical Hospital Rehabilitation, Russian Federal Medical and Biological Agency

<sup>4</sup> Moscow City Polyclinic № 195

Contact person: Lyudmila Ivanovna Butorova, ludmilabutorova@mail.ru

Here we discuss pathogenesis and opportunities of medical therapy of fatty liver disease. We present the data from the open non-comparative study with 39 patients suffering from alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis, and demonstrate that Ornixsil exhibited high efficacy, safety and good tolerability.

**Key words:** fatty liver disease, alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, Ornixsil



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

# Неалкогольная жировая болезнь печени

И.А. Комиссаренко

Адрес для переписки: Ирина Арсеньевна Комиссаренко, komisarenko@mail.ru

*Распространенность неалкогольной жировой болезни печени, обусловленная увеличением числа больных с повышенной массой тела и ожирением, требует от врача знаний патогенеза, эпидемиологии, алгоритмов диагностики, лечения и профилактики данного заболевания. Современная концепция профилактики и лечения заболеваний печени предполагает использование препаратов, содержащих комплекс натуральных компонентов. Одним из таких препаратов, продемонстрировавших высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость, является Орниксил.*

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, орнитин, Орниксил

**Н**еалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации, смерти, и частой причиной хронических заболеваний печени в Европе и США (от 14 до 28%). В России до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НАЖБП. В 2007 г. было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование DIREG\_L\_01903, которое позволило получить информацию об эпидемиологии заболевания в России. Из 30 417 обследованных пациентов в возрасте от 18 до 80 лет (средний возраст – 47,8 года) НАЖБП выявлена у 27% больных (у 80,3% – стеатоз печени, у 16,8% –

стеатогепатит, у 2,9% – цирроз печени). Согласно результатам исследования, наиболее распространенными факторами риска НАЖБП являются артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. Установлена высокая корреляция НАЖБП с компонентами метаболического синдрома – артериальной гипертензией и нарушениями липидного обмена, превышающая значения в популяции более чем в 1,75–2 раза [1, 2]. С 2007 по 2015 г. выявляемость НАЖБП у амбулаторных российских пациентов увеличилась до 37,3% [3].

## Патогенез

При НАЖБП жировая ткань находится в условиях персистирующего воспаления, сопровождающегося повышенным синтезом провоспали-

тельных цитокинов. Определенную роль играет фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), который снижает секрецию адипонектина, адипокина, обладающего противовоспалительными свойствами. У пациентов с НАЖБП повышен риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности [4]. Таким образом, НАЖБП можно считать дополнительным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Инсулинорезистентность (ИР), окислительный стресс и воспалительный процесс считаются ключевыми механизмами в патогенезе НАЖБП. Для описания последнего предложена теория «множественных ударов» (multi-hit). ИР приводит к чрезмерному поглощению гепатоцитами высвобождающихся свободных жирных кислот и формированию стеатоза – «первый удар». На фоне стеатоза и образования активных форм кислорода за счет сложных взаимодействий между клетками иммунной системы, макрофагами, гепатоцитами происходит трансформация стеатоза сначала в стеатогепатит, затем в неалкогольный цирроз печени – «множественный второй удар» [6].

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) считается самостоятельной нозологической единицей. Для него характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени. Эти изменения подобны таковым при алкогольном гепатите.



Однако пациенты с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызывать повреждение печени.

Сочетание двух основных гистологических критериев (признаки жировой и баллонной дистрофии с лобулярным гепатитом) и отсутствие алкоголизма позволили обозначать такие случаи как неалкогольный гепатит. Термин «неалкогольный» подчеркивает обособленность данной нозологической единицы от алкогольной болезни [6].

Причины и механизмы возникновения стеатогепатита до конца не изучены. Высказывается предположение о роли комбинированного воздействия окислительного стресса, повреждения клеток и воспаления. Кроме того, значение имеет полиморфизм генов, регулирующих иммунные процессы [7].

### Клинические проявления и диагностика

Поскольку НАЖБП свойственно бессимптомное течение, врач может случайно выявить синдром цитолиза при биохимическом исследовании. У пациента, как правило, жалобы отсутствуют совсем либо они неспецифичны – астеновегетативный синдром (слабость, утомляемость) и дискомфорт в правом подреберье. Кожный зуд и диспепсический синдром наряду с желтухой и портальной гипертензией свидетельствуют о далеко зашедшей стадии НАЖБП [8].

При объективном осмотре больных НАЖБП обращают на себя внимание гепатомегалия (50–75% случаев) и спленомегалия (25%).

Биохимическая картина НАЖБП характеризуется умеренно выраженным цитолитическим синдромом – повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в достаточно широком диапазоне (не более чем в четыре-пять раз). У ряда пациентов возрастает активность маркеров холестаза – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (обычно не выше двух-трех норм). Уровень билирубина у больных НАСГ чаще в пределах нормальных значений, белково-синтетическая функция

печени сохранена, уровень альбумина и протромбина снижается только при развитии цирроза печени и печеночной недостаточности. Отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

Оценить наличие и выраженность ИР помогает индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (НОмеостазис Model Assessment of Insulin Resistance):  $НОМА-IR = I0 \times G0 / 22,5$ , где I0 – уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл), G0 – уровень глюкозы натощак (ммоль/л). О наличии ИР свидетельствует значение  $НОМА-IR \geq 2,7$ .

Оценивать течение НАЖБП можно на основании данных гистологического исследования печени. Однако когда выполнение биопсии не представляется возможным, следует воспользоваться предикторами, позволяющими предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП с развитием гепатита и фиброза. Эти предикторы были установлены при статистической обработке результатов большого количества наблюдений [8]. К ним относятся:

- возраст старше 45 лет;
- женский пол;
- индекс массы тела более 28 кг/м<sup>2</sup>;
- увеличение активности АЛТ в два раза и более;
- уровень триглицеридов свыше 1,7 ммоль/л;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет 2-го типа;
- НОМА-IR свыше 5.

Выявление более двух критериев говорит о высоком риске фиброза печени.

### Лечение

В настоящее время как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита не существует стандартного метода лечения НАЖБП, который был бы основан на доказательной базе. Поэтому главная цель терапии – улучшение биохимических показателей, характеризующих воспаление и цитолиз, замедление и блокирование фиброгенеза.

Лекарственные средства, используемые в лечении пациентов с НАЖБП, должны быть макси-

мально безопасны с точки зрения гепатотоксичности. Желательно, чтобы они оказывали положительное влияние на клинико-лабораторные показатели и морфологические изменения в печени.

Терапевтические подходы к НАСГ предусматривают воздействие на этиологические, патогенетические факторы, фоновые заболевания. Необходимо избегать приема алкоголя и других гепатотоксинов.

Учитывая патогенез заболевания, можно выделить основные направления терапии:

1) коррекция метаболических нарушений:

- ✓ снижение массы тела (диета и физические нагрузки);
- ✓ повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы и др.);
- ✓ снижение уровня триглицеридов (фибраты, статины);
- ✓ снижение концентрации ФНО-альфа (пентоксифиллин);
- ✓ гипотензивная терапия (антагонисты рецепторов ангиотензина II);

2) уменьшение окислительного стресса (антиоксиданты и гепатопротекторы (витамин Е, силибинин, бетаин, N-ацетилцистеин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), альфа-липоевая кислота);

3) восстановление микробиоценоза кишечника (эубиотики, пробиотики, пребиотики).

При развитии НАСГ на фоне ожирения и сахарного диабета лечебная программа включает постепенное снижение массы тела, контроль метаболизма и физические упражнения. Суточная калорийность подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, возраста, пола, уровня физической нагрузки с использованием специальных формул. Постепенное снижение массы тела уменьшает выраженность стеатоза. Этому способствует модификация стиля жизни – изменение рациона, увеличение ежедневной физической активности.

При неэффективности данных методов могут быть использованы фармакологические препараты, снижающие массу тела (орлистат, сибутрамин).

гастроэнтерология



Обязательным условием лечения больных НАЖБП является физическая нагрузка. Она помогает снизить массу тела и чувствительность к инсулину (увеличивается поступление свободных жирных кислот в мышечную ткань, где происходит их окисление, тем самым уменьшается ИР). Как правило, степень снижения ИР коррелирует с интенсивностью физических упражнений. Их рекомендуется проводить не менее трех-четырёх раз в неделю, продолжительность – 30–40 минут.

Лабораторные и гистологические нарушения, а также размеры печени при постепенном снижении массы тела могут уменьшаться. Однако улучшение возможно даже на фоне сохраняющегося ожирения. Было замечено, что быстрое снижение массы тела сопровождается прогрессированием НАСГ. К тому же отдаленное положительное влияние снижения массы тела оценить трудно, поскольку для этого необходимо поддерживать сниженную массу тела, а больным НАСГ и ожирением это редко удается.

У пациентов с НАСГ и диабетом 2-го типа риск прогрессирования заболевания выше. С учетом роли ИР в патогенезе НАСГ в современной терапии НАЖБП на первый план выходят препараты, снижающие ИР и увеличивающие чувствительность к инсулину. Актуально использование бигуанидов и тиазолидиндионов, эффективность которых обусловлена уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, повышением чувствительности к инсулину.

Среди препаратов инсулинотерапии меньше всего побочных эффектов вызывает препарат из группы бигуанидов метформин. При его применении отмечается регрессия стеатоза, а в ряде случаев и фиброза печени [7].

Результаты рандомизированного исследования эффективности низких доз метформина без диетических рекомендаций и в комплексе с диетой у пациентов с ожирением без диабета показали, что добавление метформина обеспечивает более выраженный эффект в нормализации метаболических параметров (уровня глюкозы натощак, НОМА-IR, адипо-

нектина сыворотки), индекса массы тела, окружности талии, снижении выраженности стеатоза [9].

В настоящее время разрабатываются новые препараты, повышающие чувствительность к инсулину и обладающие противовоспалительным и антифибротическим свойствами. В регуляции функции печени и поддержании метаболического гомеостаза решающую роль играют желчные кислоты, действие которых опосредовано ядерными рецепторами гормонов, в частности фарнезоидным X-рецептором (FXR) и сопряженным с G-белком рецептором клеточной мембраны (TGR5). Активация FXR улучшает метаболизм глюкозы и периферическую чувствительность к инсулину, уменьшает липогенез и увеличивает бета-окисление жирных кислот, что защищает печень от фиброза и воспаления [6]. К таким препаратам относятся обетихоловая кислота (ОХК) (синтетическая желчная кислота, выступающая пикомолярным агонистом FXR) и GFT505 (инновационный препарат, повышающий чувствительность к инсулину, двойной агонист PPAR-альфа/дельта).

При использовании ОХК отмечается улучшение по всем показателям стеатогепатита, включая фиброз. Так, согласно полученным данным, у 35% пациентов, получивших ОХК (19% пациентов группы плацебо), снижалась выраженность фиброза (на одну стадию). Эти обнадеживающие данные должны быть подтверждены в более крупных исследованиях. Из нежелательных явлений наблюдались зуд и повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Результаты клинических исследований с участием пациентов с абдоминальным типом ожирения и инсулинорезистентностью (с сахарным диабетом или без него) показали, что GFT505 повышает печеночную и периферическую чувствительность к инсулину, уменьшает дислипидемию, уровень воспалительных маркеров и улучшает функциональные показатели печени [6]. К новым препаратам также относятся инкретинимиметики – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R). Согласно данным экспериментальных исследова-

ний, в случае присоединения агонистов GLP-1R повышается утилизация жирных кислот в гепатоцитах путем бета-окисления и экспорта липидов, а также чувствительность печени к инсулину.

В лечении пациентов с НАЖБП используют препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, являющиеся основными элементами в структуре оболочки клеточных органелл печени и оказывающие нормализующее действие на метаболизм липидов, белков. В небольших и непродолжительных исследованиях продемонстрировано, что прием альфа-токоферола ацетата (витамина E), сочетания лецитина, витамина C и низких доз витамина E, бета-каротина, селена, витаминов группы B несколько улучшает показатели функции печени.

В небольших пилотных исследованиях изучали эффективность пентоксифиллина, подавляющего высвобождение ФНО-альфа [10]. После нескольких месяцев лечения пентоксифиллином в дозе 400 мг три раза в день снижалась активность АЛТ. Однако поскольку гистологических исследований не проводилось, для подтверждения первоначальных результатов необходимы повторные испытания.

Гиполипидемические средства (статины, фибраты) применяются в комплексной терапии НАЖБП у пациентов с выраженными нарушениями липидного обмена. Эти препараты предупреждают развитие сердечно-сосудистых осложнений, но во многих случаях не оказывают положительного влияния на биохимические и гистологические проявления НАСГ. В целом данные выполненных работ противоречивы и указывают на необходимость дальнейшего изучения использования этих препаратов при НАЖБП.

Если при изменении образа жизни адекватный контроль артериального давления не достигается, назначают гипотензивную терапию. При выборе гипотензивных препаратов необходимо учитывать патогенетические механизмы развития артериальной гипертензии и имеющиеся метаболические расстройства. Идеальный гипотензивный препарат должен обладать доказанным влиянием на



конечные сердечно-сосудистые точки, не имеют отрицательных метаболических эффектов, воздействовать на патогенетические звенья артериальной гипертензии при ИР и обладать рядом протективных эффектов (кардио-, нефро-, вазо-) с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз. В этом плане наиболее предпочтительны ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов, альфа-адреноблокаторы, селективные бета-блокаторы. Обсуждается возможность применения блокаторов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов АПФ в качестве средств, уменьшающих и предотвращающих развитие фиброза печени. Так, при лечении лозартаном выявлено значительное уменьшение воспаления, выраженности фиброза, стеатоза, активности печеночных трансаминаз [11]. Использование средств, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, показано больным НАЖБП, артериальной гипертензией и сахарным диабетом [5].

Максимальной терапевтической эффективностью при НАСГ характеризуются препараты УДХК. УДХК является примером хенодезоксихолевой кислоты, образующейся под действием бактериальных ферментов, и представляет собой гидрофильную, не обладающую цитотоксичностью желчную кислоту. УДХК признана наименее агрессивной желчной кислотой – естественным компонентом желчи человека и содержится в количестве 1–5% от общего количества желчных кислот. Многочисленные экспериментальные, а также клинические исследования позволяют выделить многообразие свойств и эффектов УДХК. УДХК способна встраиваться в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что способствует ее стабильности и повышению устойчивости к повреждающим факторам. Именно этим объясняется гепатопротективный эффект УДХК. Антихолестатический эффект обусловлен:

✓ вытеснением пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата

рецепторами в подвздошной кишке из энтерогепатической циркуляции;

- ✓ стимуляцией в гепатоцитах экскреции, способствующей уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот;
- ✓ индукцией бикарбонатного холереза, усиливающей выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Положительное влияние УДХК на биохимические показатели цитолиза и холестаза при НАСГ описано во многих исследованиях, а многообразие ее эффектов определяет применение при широком спектре заболеваний печени.

Патогенетически оправдано назначение пребиотиков, влияющих на эндотоксемию и продукцию ФНО-альфа макрофагами печени. При вторичном НАСГ с доказанным синдромом избыточного бактериального роста назначается метронидазол короткими курсами (750 мг/сут семь – десять дней).

Современная концепция профилактики и лечения заболеваний печени предполагает использование препаратов, содержащих комплекс натуральных компонентов и не вызывающих серьезных побочных эффектов. Этим требованиям в полной мере отвечает комбинированный препарат растительного происхождения Орниксил. В его состав входят:

- экстракт расторопши пятнистой (*Silybi mariani fructuum extract*) – силимарин 70 мг со стандартизированным количеством флавоноида – силибинина, который оказывает гепатопротективное действие;
- экстракт артишока полевого (*extractum foliorum Cynarae scolymuli*) 200 мг, нормализующего секрецию желчи и моторику желчевыводящих путей;
- орнитин – заменимая аминокислота, принимающая активное участие в метаболизме аммиака и его превращении в мочевины, а также в метаболизме глутамина.

Силибинин обладает антиоксидантными свойствами, которые были продемонстрированы как *in vitro*, так и *in vivo*. Антиоксидантный эффект силимарина дополняется его противовоспалительным действием: он

способен предотвращать активацию ядерных факторов воспаления, в основном транскрипционного фактора NF-kappa B, регулирующего продукцию провоспалительных интерлейкинов 1 и 6 и контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

В ряде экспериментальных работ показана антифибротическая способность силимарина блокировать накопление коллагена и проколлагена, а также факторов, стимулирующих фиброгенез (например, трансформирующий фактор роста бета).

При алкогольных и неалкогольных поражениях печени силимарин применяют для коррекции функциональной активности гепатоцитов. На фоне применения силимарина при жировой болезни печени любой этиологии на стадии стеатоза и/или стеатогепатита улучшается самочувствие пациентов, снижаются уровни трансаминаз, выраженность стеатоза и фиброза, гиперинсулинемия.

Гепатопротекторное действие артишока посевного при жировой болезни печени обеспечивается за счет стимуляции желчеобразования и желчевыделения. Как следствие – снижение выраженности синдрома холестаза. Основными действующими веществами являются кафеоловая и хинная кислоты, биофлавоноиды, инулин. Кроме того, экстракт артишока включает широкий спектр витаминов, макро- и микроэлементов. Богатство биохимического состава обуславливает многообразие клинических эффектов препаратов на основе артишока. Инулин, который входит в состав артишока, служит питательной средой для размножения бифидо- и лактобактерий, благодаря чему нормализуется количественный и качественный состав микрофлоры.

Основной механизм действия экзогенного орнитина состоит в восполнении внутриклеточных запасов этой аминокислоты, которая является метаболитом в цикле образования мочевины. Около 80% аммиака метаболизируется в орнитиновом цикле, протекающем в гепатоците. Этот механизм и обуславливает клиническое применение орнитина, поскольку интоксикация аммиаком

гастроэнтерология



служит одним из основных патогенетических факторов печеночной энцефалопатии при циррозе и стеатогепатите.

Применение препарата Орниксил в комплексной терапии пациентов с жировой болезнью печени как алкогольной, так и неалкогольной этиологии гарантирует положительный клинический эффект – улучшение самочувствия больных, нормализацию биохимических показателей сыворотки крови, отсутствие значимых нежелательных эффектов, предупреждение прогрессирования болезни.

Профессор Л.И. Буторова и ее коллеги в ходе открытого несравнительного исследования с участием 39 больных алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом изучали эффективность, безопасность и переносимость препарата Орниксил. Результаты показали его высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость [12].

Согласно данным исследования, проведенного профессором А.Г. Евдокимовой и коллегами, совместное применение карведилола и L-орнитина-L-аспартата в комплексной терапии пациентов с хронической сердечной

недостаточностью (стенокардия напряжения – II–III функциональный класс), ишемической болезнью сердца в сочетании с алкогольной болезнью печени улучшает клиническое состояние больных, повышает толерантность к физической нагрузке, уменьшает количество и продолжительность эпизодов безболевого ишемии миокарда, явления печеночной энцефалопатии, а также способствует существенному снижению воспалительной активности ферментов в сыворотке крови и положительно влияет на синтетическую и дезинтоксикационную функции печени [13]. ●

### Литература

1. Драккина О.М., Гаццолаева Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома // Российские медицинские вести. 2010. Т. 15. № 2. С. 72–78.
2. Драккина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38.
3. Ивашкин В.Т., Драккина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 6. С. 31–41.
4. Misra V, Khashab M., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk // Curr. Gastroenterol. Rep. 2009. Vol. 11. № 1. P. 50–55.
5. Драккина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему // Лечащий врач. 2010. № 5. С. 57–61.
6. Подымова С.Д. Современный взгляд на патогенез и проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 5. С. 74–82.
7. Lewis J.R., Mohanty S.R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update // Dig. Dis. Sci. 2010. Vol. 55. № 3. P. 560–578.
8. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Браценкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение // Лечащий врач. 2008. № 2. С. 29–37.
9. Garinis G.A., Fruci B., Mazza A. et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study // Int. J. Obes. (Lond.). 2010. Vol. 34. № 8. P. 1255–1264.
10. Adams L.A., Zein C.O., Angulo P., Lindor K.D. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis // Am. J. Gastroenterol. 2004. Vol. 99. № 12. P. 2365–2368.
11. Yokohama S., Yoneda M., Haneda M. et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. 2004. Vol. 40. № 5. P. 1222–1225.
12. Буторова Л.И., Калашишникова М.А., Крайникова Н.Г. и др. Гепатопротективная терапия жировой болезни печени неалкогольного и алкогольного генеза // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 34. Гастроэнтерология. № 2. С. 12–21.
13. Евдокимова А.Г., Терещенко О.И., Жуколенко Л.В. и др. Клиническая эффективность применения карведилола и орнитина у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с алкогольной болезнью печени // Трудный пациент. 2014. Т. 12. № 11. С. 27–31.

### Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

I.A. Komissarenko

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Irina Arsenyevna Komissarenko, komisarenko@mail.ru

*Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease due to increased number of patients with elevated body weight and obesity requires to know its pathogenesis, epidemiology, diagnostic algorithms, treatment and prevention. Current concept of prevention and treatment of liver diseases infers use of drugs containing a complex of natural ingredients. Among them, Ornicil demonstrated high efficacy, safety and good tolerability.*

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, ornithine, Ornicil



# КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## 18–19 НОЯБРЯ 2016 ГОДА



*Ассоциация детских аллергологов  
и иммунологов России приглашает:*

- педиатров и аллергологов-иммунологов;
- детских дерматологов;
- детских пульмонологов;
- детских оториноларингологов;
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

*принять участие в работе V конференции по детской  
аллергологии и иммунологии для практикующих врачей*

реклама

г. Москва

По вопросам участия в программе и выставке конференции  
обращаться в оргкомитет: тел. (495) 518-31-09

Информация о конференции в интернете на сайте [www.adair.ru](http://www.adair.ru)

Электронная почта: [adair@adair.ru](mailto:adair@adair.ru)



# Ребамипид – гастроинтестинальный протектор с плеiotропными свойствами

М.Ф. Осипенко, Е.А. Бикбулатова

Адрес для переписки: Марина Федоровна Осипенко, ngma@bk.ru

В 2016 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился препарат Ребагит (ребамипид), не имеющий аналогов в России, с доказанной эффективностью и безопасностью. Этот уникальный гастро- и энтеропротектор эффективен в лечении и предупреждении заболеваний не только желудочно-кишечного тракта, но также других органов и систем.

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, желудочно-кишечные кровотечения, гастропротектор, ребамипид

Актуальность защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обусловлена многообразием экзогенных и эндогенных факторов агрессии. Собственный защитный аппарат ЖКТ (плотные межклеточные соединения, секреция бикарбонатов, факторы роста, мощная система кровоснабжения и т.д.) не всегда справляется с этой задачей, особенно при одновременном воздействии нескольких повреждающих факторов – соляной кислоты, протеолитических ферментов, *Helicobacter pylori*, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), алкоголя, никотина, компонентов желчи и др. [1, 2]. Новый препарат с гастро- и энтеропротективными свойствами ребамипид (производное 2-хинолинона) был разработан японскими учеными в конце XX в. Впоследствии были выявлены его

основные эффекты: индукция синтеза простагландинов  $E_2$  и  $GI_2$ , улучшение кровотока в слизистой оболочке ЖКТ, уменьшение ее повышенной проницаемости, выведение свободных радикалов, противовоспалительное действие, повышение секреции желудочной слизи [3–5] (табл. 1).

## Экспериментальные исследования ребамипида

Первые сообщения о препарате появились в конце 1980-х гг. Большинство экспериментальных работ по его изучению проводились японскими учеными. В экспериментах на крысах было показано, что новый препарат – суспензия ребамипида – отлично влиял на заживление язвенных дефектов различного генеза (аспирин, индометацин, стресс, химические агенты) и предотвращал их развитие. При этом препарат не ингибировал желудочную секрецию [6].

Результаты другого исследования продемонстрировали способность ребамипида подавлять целекоксиб-ассоциированный апоптоз клеток слизистой оболочки ЖКТ, чем и объяснялся его протективный эффект, подтвержденный позднее [3].

Чтобы вызвать острое повреждение тонкой кишки, в течение пяти дней мышам вводили аспирин (200 мг/кг/сут). Затем на протяжении пяти дней животные получали ребамипид (320 мг/кг/сут). Структурные изменения тонкой кишки оценивали с помощью электронной микроскопии. У мышей, получавших ребамипид, повреждения были менее выраженными, межклеточные пространства более плотными.

Исследователи сделали вывод, что введение ребамипида при аспирин-индуцированном повреждении улучшает барьерную структуру кишечника и способствует регенерации тонкой кишки за счет регулирования экспрессии циклооксигеназы 2 и накопления бета-катенина [7].

В ряде исследований *in vitro* при использовании ребамипида у крыс улучшалась целостность кишечного барьера и снижалась проницаемость эпителиальных клеток желудка [8, 9].

Японские ученые изучали возможности ребамипида в профилактике желудочно-кишечных кровотечений. В опытах на кры-



сах стимулировали желудочную секрецию гистамином, после чего проводили перфузию аспирина. За 24 часа до перфузии аспирин применяли перорально клопидогрел. Исследователи оценивали профилактическое действие различных противоязвенных препаратов, в том числе ребамипида в дозах 3–30 мг/кг. Как показали результаты, способность ребамипида предупреждать кровоточивость сопоставима с таковой антисекреторных препаратов и других протекторов (ирсогладин, тепренон). При этом ребамипид не влиял на желудочную секрецию [10]. Ребамипид характеризуется и противовоспалительным эффектом, причем не только в отношении заболеваний ЖКТ. Препарат уменьшает воспалительную реакцию, связанную с действием фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, стабилизирует клеточную линию макрофагов, уменьшает активацию ядерного фактора каппа В (nuclear factor каппа В – NF-каппа В), прерывая воспалительный сигнальный путь [11]. Благодаря высокоэффективным гастропротективным свойствам ребамипид служил эталоном при исследовании других гастропротекторов. Так, в исследовании гастропротективных свойств препарата ПМК-S005 (синтетический S-аллил-L-цистеин) при остром этанол-индуцированном желудочном повреждении у крыс его сравнивали именно с ребамипидом (50 мг/кг) [12]. Сегодня в связи с широким применением НПВП, в том числе низких доз аспирина (НДА), препарат с высокими протективными свойствами актуален как никогда. Количество пациентов, особенно пожилых, постоянно принимающих аспирин и/или НПВП, неуклонно растет. Вместе с этим увеличивается частота желудочно-кишечных кровотечений, в частности тяжелых. Активное использование НДА в целях профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений приводит к изъязвлениям ЖКТ и кровотечениям. Изучение данной проблемы,

Таблица 1. Механизмы действия ребамипида

Авторы исследования и год его проведения	Эффект	Изучение
Yamasaki K., Ishiyama H., Imaizumi T. et al., 1989 [6]	Ускорение заживления язвенных дефектов различного генеза	Острые язвы желудка у крыс (гистамин, диклофенак, серотонин, аспирин, стресс)
Lai Y., Zhong W., Yu T. et al., 2015 [7]	Улучшение барьерной структуры и регенерации тонкой кишки за счет регулирования экспрессии ЦОГ-2 и накопления бета-катенина	Острое повреждение тонкой кишки у мышей, индуцированное аспирином. Электронная микроскопия
Matysiak-Budnik T., de Mascarel A., Abely M. et al., 2000 [8] Joh T., Takezono Y., Oshima T. et al., 2003 [9] Ito Y., Sasaki M., Funaki Y. et al., 2013 [23]	Уменьшение проницаемости эпителиальных клеток тонкой кишки	Исследование <i>in vitro</i> и на мышах. Перекрестное исследование с участием здоровых добровольцев (диклофенак-индуцированная энтеропатия) – ВКЭ и тест на проницаемость с углеводами
Li W., Zhao Y., Xu X. et al., 2015 [11]	Уменьшение воспалительной реакции (снижение ФНО-альфа, стабилизация макрофагов, уменьшение активации NF-каппа В)	Экспериментальное исследование на крысах
Tomita T., Sadakata H., Tamura M., Matsui H., 2014 [16]	Снижение концентрации активных форм кислорода	Снижение марганцевой супероксиддисмутазы в слизистой оболочке тонкой кишки у мышей
Kurata S., Nakashima T., Osaki T. et al., 2015 [17] Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T. et al., 2015 [18]	Восстановление микробиоты ЖКТ	Снижение концентрации энтерококка и энтеробактерий в слизистой оболочке тонкой кишки у крыс

равно как и профилактические меры, в большей мере касалось верхних отделов ЖКТ. Применение видеоконсультации энтероскопии (ВКЭ) показало, что НПВП повреждают не только верхние отделы ЖКТ, но и тонкую кишку, что проявляется изъязвлениями, кровотечениями и анемией. Если при кровотечениях из внутренних отделов ЖКТ определенную роль играет желудочная секреция, то механизм повреждения слизистой оболочки кишечника, где кислая среда отсутствует, не до конца понятен [13–15]. В ряде исследований индуцированное приемом НПВП увеличение активных форм кислорода (АФК) приводило к повреждению митохондрий. Как следствие, нарушалась целостность слизистой оболочки кишечника. Эти данные были подтверждены в опытах на мышах. При исследовании области повреждения тонкой кишки на фоне приема НПВП методом флуоресценции была выявлена повышенная кон-

центрация АФК. Назначение ребамипида существенно снижало концентрацию АФК и количество поврежденных клеток в слизистой оболочке тонкой кишки. Скорее всего это было обусловлено активацией марганцевой супероксиддисмутазы [16]. Энтеропротективные свойства ребамипида объясняются его модулирующим воздействием на микробиоту. На фоне применения препарата снижается до нормального уровня концентрация энтерококка и энтеробактерий в слизистой оболочке подвздошной кишки. Кроме того, уменьшается воспаление за счет супрессии гена, ответственного за экспрессию ФНО-альфа и Duox2 (двойная оксидаза, регулирующая секрецию слюнных желез и желез ЖКТ) [17]. В экспериментах на крысах показано, что при использовании ребамипида изменяется состав микробиома пищевода, вследствие чего уменьшается риск развития пищевода Барретта [18].

Таблица 2. Подтвержденные эффекты ребамипида

Авторы исследования и год его проведения	Эффект	Способ подтверждения
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Akamatsu T., Nakamura N., Furuya N. et al., 2002 [22] Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y. et al., 2005 [20] Mizukami K., Murakami K., Abe T. et al., 2011 [21] Watanabe T., Takeuchi T., Handa O. et al., 2015 [26] Xiong J., Lai S., Zhang P. et al., 2014 [30] Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N. et al., 2014 [31]	Противоязвенный (не только системное, но и местное действие препарата)	Гастропатии, вызванные приемом НДА у здоровых добровольцев. Систематический обзор и метаанализ – изъязвления после подслизистой диссекции
Nishizawa T., Suzuki H., Kanai T., Yahagi N., 2015 [28]	Антихеликобактерный	Метаанализ 6 исследований, 611 пациентов
Cho K.M., Park S.Y., Chung J.O. et al., 2015 [27]	Профилактика кровотечений	Желудочное кровотечение у крыс, вызванное введением аспирина и клопидогрела. 31 пациент с ИБС на антитромбоцитарной терапии – ВКЭ
Li W., Zhao Y., Xu X. et al., 2015 [11] Akamatsu T., Nakamura N., Furuya N. et al., 2002 [22] Kamada T., Sato M., Tokutomi T. et al., [24]	Противовоспалительный	Гастропатии, вызванные приемом НДА у здоровых добровольцев. 169 пациентов после эрадикации <i>H. pylori</i> (гистология слизистой оболочки желудка)
Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T. et al., 2015 [18]	Уменьшение частоты пищевода Барретта	Изменения состава микробиома пищевода в экспериментах на крысах
Tsukamoto H., Mizoshita T., Katano T. et al., 2015 [19] Watanabe T., Takeuchi T., Handa O. et al., 2015 [26]	Профилактика канцерогенеза желудка	Индуцированный канцерогенез желудка у крыс (N-нитрозогуанидин). 176 пациентов с гастритом (снижение опухолевых маркеров – иммуногистохимия)
<i>Со стороны других систем и органов</i>		
Koppal S., Byatnal A.R., Rukmangada T. et al., 2014 [37] Kudur M.H., Hulmani M., 2013 [36] Shinohara A., Nakamura M., Onikubo T., Nakamura K., 2015 [35]	Противоязвенный (язвы и эрозии полости рта)	Афтозный стоматит – 100 пациентов с рецидивирующим стоматитом. Болезнь Бехчета. 175 пациентов после химиотерапии с оральным мукозитом
Moon S.J., Park J.S., Woo Y.J. et al., 2014 [33]	Противовоспалительный при суставном синдроме	Исследование на мышцах – уменьшение воспаления и деструкции хряща гистологически
Ohguchi T., Kojima T., Ibrahim O.M. et al., 2013 [34]	Профилактика и лечение синдрома «сухого глаза»	2%-ные глазные капли в течение двух недель
Feily A., Rasaii S., Nilforoushzadeh M.A., 2015 [38]	Витилиго	Исследование на мышцах. Ингибирование цитокинов и NF- $\kappa$ B

К сожалению, эрадикация инфекции, вызванной *H. pylori*, не способна полностью устранить риск развития рака желудка. Поэтому проблема его профилактики актуальна и сегодня. В экспериментах на крысах при индуцированном канцерогенезе (N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидин) показан превентивный эффект ребамипида. Заболеваемость раком в группе ребамипида была достоверно ниже, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ). При этом наблюдалась тенденция к более низкой частоте инвазии карциномы в мышечный слой в группе ребамипида [19]. Большое количество пациентов нуждаются в антиагрегантной терапии. Но даже НДА при регулярном приеме более чем в 90% случаев приводят к развитию гастро-

и энтеропатий (диспепсия, острое поражение слизистой оболочки, эрозии, язвы и их осложнения – язвенное кровотечение и смерть). Ингибиторы протонной помпы (ИПП) не всегда эффективны в целях профилактики и лечения НПВП-гастропатий. ИПП неэффективны при повреждениях слизистой оболочки тонкой кишки и могут снижать эффективность антиагрегантной терапии (омепразол, эзомепразол). Протективные свойства ребамипида подтверждены не только экспериментально, но и клинически (табл. 2).

### Клинические исследования

Противоязвенный и противовоспалительный эффекты ребамипида в отношении НПВП-энтеропа-

тий, в том числе при приеме НДА, зафиксированы в исследовании с участием здоровых добровольцев. Общее количество аспирина-ассоциированных повреждений подвздошной кишки к четвертой неделе терапии у здоровых добровольцев было в три раза ниже при использовании ребамипида ( $p = 0,03$ ). Интересно, что эффективность ребамипида обусловлена не только системным действием после абсорбции из ЖКТ, но и прямым местным проникновением в слизистую оболочку ЖКТ при перемещении по ЖКТ [20–22]. Одним из ключевых механизмов развития энтеропатии является нарушение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки. Этот механизм доказан в исследовании, посвященном сравни-

тельной оценке эффективности ребамипида и ИПП при лечении диклофенак-индуцированной энтеропатии [23].

В другом исследовании изучали изменения гистологической картины гастрита у пациентов, получавших ребамипид после эрадикации *H. pylori*. 169 пациентов, достигшие успешной эрадикации, были случайным образом разделены на две группы – основную ( $n = 82$ ) и контрольную ( $n = 87$ ). Пациенты основной группы получали ребамипид. Гистопатологические изменения оценивали по обновленной системе Sydney в начале исследования и год спустя. Результаты показали достоверное уменьшение выраженности хронического воспаления в области малой кривизны тела желудка на фоне приема ребамипида после эрадикации *H. pylori* по сравнению с контрольной группой ( $1,12 \pm 0,08$  против  $1,35 \pm 0,08$ ;  $p = 0,043$ ) [24]. 176 пациентов с хроническим гастритом получали ребамипид в течение 26 недель. При оценке до и после лечения в основной и контрольной группах методом иммуногистохимии установлено, что ребамипид улучшал состояние слизистой оболочки желудка за счет снижения в ней экспрессии CDX2 ( $p = 0,021$ ) и TFF3 ( $p = 0,012$ ) – иммуногистохимических маркеров дисплазии и карциномы. Отмечались высокая эффективность и безопасность препарата, а также хорошая приверженность пациентов лечению [25].

У 38 пациентов, получавших НДА (100 мг) свыше трех месяцев, для лечения энтеропатии использовали высокие дозы ребамипида (300 мг/сут). После восьми недель лечения в группе ребамипида по сравнению с группой плацебо достоверно уменьшилось количество повреждений (язвы, эрозии) слизистой оболочки ( $p = 0,046$ ), что было подтверждено при выполнении ВКЭ. Высокие дозы переносились удовлетворительно [26].

Ребамипид достоверно снижает риск тонкокишечных кро-

вотечений, что было показано с помощью ВКЭ в исследовании с участием 31 пациента с ИБС, получавших антитромбоцитарный препарат (тиенопиридин) и НПВП (отношение рисков 0,31, 95%-ный доверительный интервал 0,12–0,82,  $p = 0,02$ ) [27].

Определенные трудности связаны с профилактикой и лечением язв желудка после эндоскопической подслизистой диссекции. Систематический обзор и метаанализ показали, что добавление к ИПП ребамипида в течение восьми недель до и четырех недель после процедуры сокращает частоту изъязвлений и ускоряет сроки заживления постоперационных язв по сравнению с монотерапией ИПП [28–30].

В пилотных проектах (шесть исследований, 611 пациентов) добавление ребамипида повышало эффективность эрадикации *H. pylori*. Так, в группе пациентов, получавших ребамипид в дополнение к амоксициллину и ИПП, эрадикация составила 73,3%, в группе без ребамипида – 61,4% ( $p < 0,05$ ) [31].

### Побочные эффекты препарата

Как протектор ребамипид сопоставим с мизопростолом, но более безопасен. Из 10 047 пациентов, принимавших ребамипид, нежелательные реакции, включая отклонение лабораторных показателей от нормы, отмечали 54 (0,54%). Нежелательные явления преимущественно были связаны с ЖКТ: запор, метеоризм, тошнота, диарея. Однако на фоне применения ребамипида эти явления наблюдались реже, чем при использовании мизопростола. Кроме того, зарегистрированы незначительные изменения в результатах анализов крови: повышение содержания печеночных ферментов, азота мочевины, щелочной фосфатазы, лейкопения, лимфоцитоз и тромбоцитопения. Важный момент: характер и частота возникновения нежелательных реакций у пожилых и непожилых пациентов не различались. Из 3035 пациентов в возрасте старше 65 лет неже-

лательные реакции имели место у 18 (0,59%) [32].

Возможно нарушение менструального цикла. Тройные дозы ребамипида (900 мг/сут), которые назначались здоровым добровольцам, а также пациентам с НПВП-индуцированной энтеропатией, переносились удовлетворительно [26].

Описано небольшое повышение уровня трансаминаз без гепатотоксического эффекта при гистологическом исследовании печени крыс, получавших ребамипид. Структурные изменения в печени отсутствовали, концентрация биомаркеров окислительного стресса не менялась [33–35].

В 12-недельном рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании сравнивали эффективность и безопасность ребамипида с таковыми мизопростола у 479 больных с высоким риском НПВП-осложнений. Переносимость ребамипида была лучше [33].

Таким образом, ребамипид оказывает цитопротекторное действие в отношении слизистой оболочки желудка и тонкой кишки при повреждающем воздействии различных факторов, прежде всего НПВП. Препарат способствует активации энзимов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, повышает содержание слизи на поверхности стенки желудка, улучшает кровоснабжение слизистой оболочки желудка, активизирует ее барьерную функцию, усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, очищает слизистую оболочку от гидроксильных радикалов и подавляет супероксиды, продуцируемые полиморфноядерными лейкоцитами и нейтрофилами. Подтверждение тому – результаты экспериментальных и клинических исследований.

### Эффекты ребамипида со стороны разных органов и систем

Положительные эффекты препарата наблюдаются не только со стороны ЖКТ. В ряде исследований по-



казано, что ребамипид ингибирует воспаление суставов, восстанавливая дисбаланс между Th<sub>17</sub> и T-регуляторными клетками и активируя оксигеназу Nrf2/HO-1 [36]. Кроме того, после использования в течение двух недель 2%-ного раствора ребамипида в виде глазных капель снижается уровень интерлейкинов (ИЛ) 6, 17, ФНО-альфа в слезной жидкости, а следовательно, уровень воспаления.

Показано, что 2%-ная суспензия ребамипида намного эффективнее 0,1%-ного раствора гиалуроната натрия у пациентов с синдромом «сухого глаза» [37].

Результаты пилотных исследований ребамипида продемонстрировали хороший эффект в заживлении язв и эрозий слизистой оболочки полости рта при рецидивирующем афтозном стоматите и болезни Бехчета. Полоскания раствором ребамипида эффективны при воспалении слизистой оболочки полости рта у пациентов после химиотерапии [38–40].

Изучается возможность использования ребамипида при витилиго. Ребамипид за счет ингибирования цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-альфа и Th<sub>17</sub> влияет на окис-

лительный стресс, играющий определенную роль в развитии витилиго [41].

В 2016 г. ребамипид появился на российском фармацевтическом рынке под торговым названием Ребагит («ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»). Теперь в арсенале отечественных врачей имеется уникальный гастро- и энтеропротектор, не имеющий аналогов в России, с доказанной эффективностью и безопасностью. Препарат можно использовать для лечения и предупреждения заболеваний не только ЖКТ, но также других органов и систем. ●

## Литература

- Laine L., Takeuchi K., Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135. № 1. P. 41–60.
- Srivastava A., Lauwers G.Y. Pathology of non-infective gastritis // *Histopathology*. 2007. Vol. 50. № 1. P. 15–29.
- Arakawa T., Kobayashi K., Yoshikawa T., Tarnawski A. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing // *Dig. Dis. Sci.* 1998. Vol. 43. Suppl. 9. P. 5S–13S.
- Iijima K., Ichikawa T., Okada S. et al. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test // *Dig. Dis. Sci.* 2009. Vol. 54. № 7. P. 1500–1507.
- Gudis K., Sakamoto C. The role of cyclooxygenase in gastric mucosal protection // *Dig. Dis. Sci.* 2005. Vol. 50. Suppl. 1. P. S16–23.
- Yamasaki K., Ishiyama H., Imaizumi T. et al. Effect of OPC-12759, a novel antiulcer agent, on chronic and acute experimental gastric ulcer, and gastric secretion in rats // *Jpn. J. Pharmacol.* 1989. Vol. 49. № 4. P. 441–448.
- Lai Y., Zhong W., Yu T. et al. Rebamipide promotes the regeneration of aspirin-induced small-intestine mucosal injury through accumulation of  $\beta$ -catenin // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 7. P. e0134122.
- Matysiak-Budnik T., de Mascarel A., Abely M. et al. Positive effect of rebamipide on gastric permeability in mice after eradication of *Helicobacter felis* // *Scand. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 35. № 5. P. 470–475.
- Joh T., Takezono Y., Oshima T. et al. The protective effect of rebamipide on paracellular permeability of rat gastric epithelial cells // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 18. Suppl. 1. P. 133–138.
- Takeuchi K., Takayama S., Hashimoto E. et al. Effect of rebamipide on gastric bleeding and ulcerogenic responses induced by aspirin plus clopidogrel under stimulation of acid secretion in rats // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 29. Suppl. 4. P. 37–46.
- Li W., Zhao Y., Xu X. et al. Rebamipide suppresses TNF- $\alpha$  mediated inflammation in vitro and attenuates the severity of dermatitis in mice // *FEBS J.* 2015. Vol. 282. № 12. P. 2317–2326.
- Choi Y.J., Kim N., Lee J.Y. et al. Gastroprotective effects of PMK-S005 against ethanol-induced acute gastric damage in rats // *Gut Liver*. 2016. Vol. 10. № 3. P. 348–355.
- Hawkey C., Burnett I., Gold M.S. et al. Endoscopic evaluation of the gastro-duodenal tolerance of short-term analgesic treatment with 25 mg diclofenac-K liquid capsules // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 35. № 7. P. 819–827.
- Niwa Y., Nakamura M., Ohmiya N. et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study // *J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 43. № 4. P. 270–276.
- Mizukami K., Murakami K., Hirashita Y. et al. Efficacy of rebamipide for low-dose aspirin-related gastrointestinal symptoms // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2012. Vol. 51. № 3. P. 216–220.
- Tomita T., Sadakata H., Tamura M., Matsui H. Indomethacin-induced generation of reactive oxygen species leads to epithelial cell injury before the formation of intestinal lesions in mice // *J. Physiol. Pharmacol.* 2014. Vol. 65. № 3. P. 435–440.
- Kurata S., Nakashima T., Osaki T. et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2015. Vol. 56. № 1. P. 20–27.
- Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T. et al. Rebamipide alters the esophageal microbiome and reduces the incidence of Barrett's esophagus in a rat model // *Dig. Dis. Sci.* 2015. Vol. 60. № 9. P. 2654–2661.
- Tsukamoto H., Mizoshita T., Katano T. et al. Preventive effect of rebamipide on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2015. Vol. 67. № 3. P. 271–277.
- Arakawa T., Higuchi K., Fujiwara Y. et al. 15<sup>th</sup> anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications // *Dig. Dis. Sci.* 2005. Vol. 50. Suppl. 1. P. S3–S11.



21. Mizukami K., Murakami K., Abe T. *et al.* Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. № 46. P. 5117–5122.
22. Akamatsu T., Nakamura N., Furuya N. *et al.* Local gastric and serum concentrations of rebamipide following oral ingestion in healthy volunteers // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 6. P. 1399–1404.
23. Ito Y., Sasaki M., Funaki Y. *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced visible and invisible small intestinal injury // J. Clin. Biochem. Nutr. 2013. Vol. 53. № 1. P. 55–59.
24. Kamada T., Sato M., Tokutomi T. *et al.* Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study // Biomed Res. Int. 2015. ID 865146.
25. Han X., Jiang K., Wang B. *et al.* Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: a randomized controlled study // Clin. Drug Investig. 2015. Vol. 35. № 10. P. 665–673.
26. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O. *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 4. P. e0122330.
27. Cho K.M., Park S.Y., Chung J.O. *et al.* Risk factors for small bowel bleeding in chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug users // J. Dig. Dis. 2015. Vol. 16. № 9. P. 499–504.
28. Nishizawa T., Suzuki H., Kanai T., Yahagi N. Proton pump inhibitor alone vs proton pump inhibitor plus mucosal protective agents for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Biochem. Nutr. 2015. Vol. 56. № 2. P. 85–90.
29. Nakamura M., Tahara T., Shiroeda H. *et al.* The effect of short-term proton pump inhibitor plus anti-ulcer drug on the healing of endoscopic submucosal dissection-derived artificial ulcer: a randomized controlled trial // Hepatogastroenterology. 2015. Vol. 62. № 137. P. 219–224.
30. Xiong J., Lai S., Zhang P. *et al.* Rebamipide plus proton pump inhibitor versus proton pump inhibitor alone in the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcer: a meta-analysis of randomized controlled trials // Medicine (Baltimore). 2014. Vol. 93. № 12. P. e64.
31. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N. *et al.* Effect of supplementation with rebamipide for Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis // J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 29. Suppl. 4. P. 20–24.
32. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 4. № 3. P. 261–270.
33. Moon S.J., Park J.S., Woo Y.J. *et al.* Rebamipide suppresses collagen-induced arthritis through reciprocal regulation of th17/treg cell differentiation and heme oxygenase 1 induction // Arthritis Rheumatol. 2014. Vol. 66. № 4. P. 874–885.
34. Ohguchi T., Kojima T., Ibrahim O.M. *et al.* The effects of 2% rebamipide ophthalmic solution on the tear functions and ocular surface of the superoxide dismutase-1 (sod1) knockout mice // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013. Vol. 54. № 12. P. 7793–7802.
35. Shinohara A., Nakamura M., Onikubo T., Nakamura K. Efficacy of rebamipide gargle against chemotherapy-induced oral mucositis // Yakugaku Zasshi. 2015. Vol. 135. № 8. P. 937–941.
36. Kudur M.H., Hulmani M. Rebamipide: a novel agent in the treatment of recurrent aphthous ulcer and Behcet's syndrome // Indian J. Dermatol. 2013. Vol. 58. № 5. P. 352–354.
37. Koppal S., Byatnal A.R., Rukmangada T. *et al.* Efficacy of rebamipide and levamisole in the treatment of patients with recurrent aphthous ulcer – a comparative study // J. Clin. Diagn. Res. 2014. Vol. 8. № 11. ZC119-22.
38. Feily A., Rasaii S., Nilforoushzadeh M.A. Rebamipide as a novel addition to the antivertigo ordnance // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 53. № 12. P. 1035–1036.
39. Kim J.H., Park S.H., Cho C.S. *et al.* Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity // Gut Liver. 2014. Vol. 8. № 4. P. 371–379.
40. Park S.H., Cho C.S., Lee O.Y. *et al.* Comparison of prevention of NSAID-induced gastrointestinal complications by rebamipide and misoprostol: a randomized, multicenter, controlled trial-STORM STUDY // J. Clin. Biochem. Nutr. 2007. Vol. 40. № 2. P. 148–155.
41. Murrell D.E., Rahmasari Y., Denham J.W. *et al.* Celecoxib or diclofenac hepatic status in the presence or absence of rebamipide // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2015. Vol. 19. № 17. P. 3318–3325.

## Rebamipide – a Gastrointestinal Protective Agent with Pleiotropic Properties

M.F. Osipenko, Ye.A. Bikbulatova  
Novosibirsk State Medical University

Contact person: Marina Fedorovna Osipenko, ngma@bk.ru

*In 2016, drug Rebagit (rebamipide) having no analogues in Russia, with proved efficacy and safety, appeared on domestic pharmaceutical market. This unique gastro- and enteroprotective agent is efficient in treatment and prevention of diseases not only targeting gastrointestinal tract, but other body organs and systems as well.*

**Key words:** gastrointestinal tract, gastrointestinal bleeding, gastroprotective agent, rebamipide

гастроэнтерология



<sup>1</sup> Научно-исследовательская компания ООО «ЭОЛ Лабс»

<sup>2</sup> Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup> Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск

<sup>4</sup> Новосибирский государственный университет

<sup>5</sup> Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск

# Химико-фармакологическое исследование препаратов на основе висмута трикалия дицитрата

А.В. Москалев<sup>1,2</sup>, В.С. Гладких<sup>1,2</sup>, А.Г. Огиенко<sup>3,4</sup>, Т.П. Адамова<sup>3</sup>, О.Л. Гладких<sup>5</sup>

Адрес для переписки: Андрей Владимирович Москалев, andrei.v.moskalev@gmail.com

Препараты на основе висмута трикалия дицитрата (ВТД) в настоящее время активно используются в гастроэнтерологии в связи с их высокой эффективностью в лечении эрозивно-язвенных дефектов, а также в схемах антихеликобактерной терапии. Однако эффективное терапевтическое воздействие препаратов данной группы возможно только при условии достижения необходимого количества действующего вещества в различных отделах желудка и образования коллоидного раствора. Данные характеристики в значительной мере зависят от технологии производства как самого действующего вещества, так и лекарственных форм и способны меняться при нарушениях или отклонениях в технологии. В связи с этим целью данной работы было проведение сравнительного исследования технологических и физико-химических характеристик таблеток четырех препаратов ВТД, используемых в России, для выявления отличий, а также возможных нарушений технологии производства. Для достижения поставленной цели была проведена сравнительная экспертиза технологических показателей таблеток Де-Нол (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), Новобисмол (фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия), Эскейп (Фармстандарт-Лексредства, Россия) и Улькавис (КРКА, Словения). Изучались общие характеристики таблеток, морфология пленочного покрытия и материала ядра таблеток, состояние и химический состав материала таблеток, поведение таблеток и их ядер в тестах распадаемости, морфология и фазовый состав осадков, а также свойства образуемых коллоидных растворов. Показано, что таблетки исследуемых препаратов значительно отличаются по физико-химическим свойствам. Установленные отличия потенциально могут влиять на эффективность терапевтического действия лекарственной формы и нуждаются в дальнейшем изучении *in vivo*.

**Ключевые слова:** висмута трикалия дицитрат, антихеликобактерная активность, противоязвенный препарат, коллоидные соединения висмута



## Введение

Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время представляют важную клиническую проблему. Частота таких поражений среди населения трудоспособного возраста весьма значительна и может достигать 170 новых случаев на 100 000 в год [1]. Как правило, язва возникает на фоне гастрита (воспаление слизистой оболочки желудка), ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* [2–4]. В настоящее время в комплексной терапии данного заболевания важнейшее место занимают препараты висмута в составе различных схем эрадикации *H. pylori* [5–7]. Активным компонентом препарата Де-Нол и его аналогов является висмута трикалия дицитрат (ВТД), который относится к числу наиболее эффективных противоязвенных препаратов [8, 9]. Уникальность данной группы препаратов состоит в том, что они сочетают в себе свойства гастропротективного и антибактериального препарата. Их комплексный механизм действия обеспечивает защиту слизистой оболочки от воздействий различных повреждающих факторов, а антихеликобактерная активность позволяет воздействовать на *H. pylori* не только напрямую, но и через снижение устойчивости *H. pylori* к антибиотикам и повышение эффективности фармакотерапии. Основным механизмом гастропротективного действия обусловлен тем, что распределение действующего вещества в желудке имеет сродство с язвенными дефектами [10]. Если при нейтральном pH ВТД преимущественно находится в коллоидном состоянии, то при pH от 1,5 он быстро образует трехмерные полимерные преципитаты оксихлорида и цитрата висмута, участвующие в формировании защитной пленки [11, 12]. Наиболее благоприятные условия для их образования наблюдаются при pH  $\approx$  3,5. Одновременно под влиянием ВТД перераспределяется продукция муцинов: уровень кислых муцинов, повышенный в пораженном эпителии, снижается при одновременном увеличении количества нейтральных муцинов [13]. Кроме того, ВТД увеличивает секрецию простаглан-

динов и простагландин-зависимую продукцию бикарбоната. Как следствие – рост буферной емкости слизи [14, 15].

Коллоидные соединения висмута оказывают бактерицидное действие на *H. pylori*, которая рассматривается как важный патогенетический фактор эрозии- и язвообразования. Под действием висмута *H. pylori* утрачивает способность к адгезии, снижается подвижность микроорганизма, происходят вакуолизация и фрагментация клеточной стенки, подавление ферментной системы бактерий. То есть достигается бактерицидный эффект в отношении как вегетативных, так и кокковых форм *H. pylori* [16–18]. Висмут проникает в *H. pylori*, преимущественно локализуясь в области клеточной стенки микроорганизма. Он активно взаимодействует с нуклеотидами и аминокислотами, пептидами и белками *H. pylori* [19–21].

В настоящее время в России активно применяются четыре ВТД-содержащих препарата, выпускаемых различными производителями. Однако комплексное терапевтическое действие соединений висмута может быть эффективным только при достижении необходимого содержания действующего вещества в различных отделах желудка и образовании стабильного коллоидного раствора. Параметры коллоидного раствора напрямую зависят от технологии производства как самого действующего вещества, так и лекарственных форм и могут меняться при нарушениях или отклонениях в технологии. В связи с этим целью нашего исследования стало проведение сравнительного анализа технологических и физико-химических характеристик таблеток Де-Нол (Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды), Новобисмол (фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия), Эскейп (Фармстандарт-Лексредства, Россия) и Улькавис (КРКА, Словения).

## Материал и методы исследования

Объектами исследования стали таблетки Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис. Была проведена сравнительная экспертиза технологических показателей таблеток (анализ внешнего вида, средней массы и откло-

нений в массе отдельных таблеток [21], прочности на раздавливание [22, 23], определение времени распадаемости таблеток в различных средах [23–25]), рентгенофазовый анализ [26, 27], исследование сколов и морфологии пленочного покрытия методом сканирующей электронной микроскопии [28, 29]. Свойства коллоидных растворов изучали методом фотон-корреляционной спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии (анализ размеров частиц суспензии, образовавшихся при проведении теста «распадаемость» (в 0,1 М HCl)) [30].

### Анализ внешнего вида таблеток

Проводилась визуальная оценка внешнего вида таблеток по следующим показателям: отсутствие дефектов формы; целостность; соответствие типоразмера; отсутствие включений; мраморность (зависит от цвета ингредиентов, фракционного состава таблетированной массы (наличие крупных частиц)); цвет (зависит от цвета ингредиентов); наличие надписей. Оценку проводили для серий по 20 таблеток для каждого препарата.

### Средняя масса и отклонения в массе отдельных таблеток

Среднюю массу и отклонения в массе отдельных таблеток определяли согласно нормативной документации [21]. Измерения проводили для серий по 20 таблеток для каждого препарата. Взвешивали 20 таблеток на аналитических весах с точностью до 0,0001 г и полученный результат делили на 20. Затем взвешивали 20 таблеток порознь и сравнивали их массу со средней массой.

Прочность таблеток на раздавливание Эксперименты по определению прочности таблеток на раздавливание проводили согласно нормативной документации [22] с использованием испытательной машины Zwick/Roell Z010. После извлечения из блистера таблетку обеспыливали, взвешивали на аналитических весах с точностью 0,0001 г. Толщину и диаметр измеряли с помощью микрометра с плоскими губками (Mitutoyo, Japan) с точностью 0,01 мм. Таблетку помещали на нижний поршень ис-

гастроэнтерология



пытательной машины ребром по отношению к движущемуся поршню и сжимали до разрушения. Скорость перемещения движущегося поршня – 10 мм/мин. При нарушении целостности таблеток эксперимент прекращался. Перед каждым измерением все фрагменты предыдущей таблетки удалялись с поверхности нижнего поршня. Измерения проводили для серий по 10 таблеток для каждого препарата.

### Метод сканирующей электронной микроскопии

Метод сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) позволяет одновременно исследовать размеры и форму частиц, распределение частиц по размерам, определить состав фазы, распределение химических элементов по ее площади и по площади исследуемого образца, химическую неоднородность по площади шлифа, а также получить изображение объекта в широком диапазоне увеличений во вторичных и отраженных электронах. Объектом исследования в методе СЭМ являются такие образцы, как шлиф, излом, порошки различной дисперсности, пленки, покрытия.

Электронные микрофотографии сколов таблеток были получены с использованием настольного сканирующего электронного микроскопа ТМ-1000 (Hitachi); исследование морфологии и размеров частиц осадков, образующихся при проведении экспериментов по определению времени распадаемости, проводилось с использованием исследовательского сканирующего электронного микроскопа EVO MA 10 (Carl Zeiss). Образец помещали на двустороннюю проводящую клейкую ленту, наклеенную на металлический диск, обеспыливали и для получения проводящей поверхности проводили напыление Au (толщина слоя 8 нм) в вакууме с использованием комплекса для напыления на препараты токопроводящих пленок JFC-1600 Auto Fine Coater (Jeol).

### Рентгенофазовый анализ (порошковая рентгеновская дифракция)

Порошковая рентгеновская дифракция применялась для идентификации различных фаз в их смеси

на основе анализа дифракционной картины, которую дает исследуемый образец.

Дифракционный эксперимент выполняли на дифрактометре Bruker D8 Advance ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ). Образец (таблетка/материал ядра либо оболочки/осадки) тщательно растирали в агатовой ступке. Полученный порошок помещали в кювету дифрактометра. Порошковые дифрактограммы были записаны в режиме 2 $\Theta$  сканирования в интервале 3–60 градусов с шагом 0,02 градуса при комнатной температуре (+20 °C).

### Определение выделения аммиака из таблеток

Наличие газообразного аммиака в атмосфере над образцом растертой таблетки фиксировалось пропуском газа из герметично закрытого флакона с образцом через раствор кислотного основного индикатора фенолфталеина. Растворение аммиака в воде приводит к изменению pH среды раствора (дистиллированная вода – pH = 5; изменение окраски при pH > 8,2). В результате окраска раствора меняется от бесцветной до ярко-розовой.

### Распадаемость таблеток

Под распадаемостью подразумевают способность твердой дозированной лекарственной формы распадаться на мелкие частицы или полностью растворяться в сроки, установленные нормативной документацией, в жидкой среде при определенных условиях.

Эксперименты по определению распадаемости таблеток проводили согласно нормативной документации [24]. Прибор для определения распадаемости состоит из сборной корзинки, стеклянного сосуда для жидкости вместимостью 1 л, термостата, поддерживающего температуру жидкости в пределах  $37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ , и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте 30 циклов в минуту на расстоянии 55 мм. Для проведения испытания отбирали по 18 таблеток препаратов. В каждую из шести трубок помещали по одной таблетке. Опускали корзинку в сосуд с жидкостью

и включали прибор. В течение эксперимента фиксировали время, необходимое для растворения последней таблетки в каждой серии. По истечении установленного времени (15/30 минут) корзинку вынимали и визуально исследовали ее сетку на предмет нерастворенного остатка.

### Исследование свойств коллоидных растворов

Гидродинамический радиус частиц коллоидных растворов, образующихся в процессе взаимодействия ВТД со средой растворения, определяли методом фотон-корреляционной спектроскопии. Метод основан на корреляционном анализе флуктуаций интенсивности светорассеяния частиц в процессе броуновского движения. Измерения проводили в десяти миллиметровых кварцевых кюветках на спектрометре 90Plus (Brookhaven Inst., США) на угле 90°. Мощность твердотельного лазера (Lasermix) – 35 мВт, длина волны – 658 нм. Рассеянные фотоны накапливались высокочувствительным APD детектором (Perkin Elmer, США). Гидродинамический радиус рассчитывался как среднее из 10–30 измерений. Время накопления фотонов – 10 секунд. Измерения проводили при  $20,0 \pm 0,1 \text{ }^\circ\text{C}$ . Для визуализации различного характера распадаемости таблеток и их ядер в средах, имитирующих желудочный сок, проводилось динамическое отслеживание процессов растворения целых таблеток и ядер таблеток, лишенных пленочного покрытия. Оценивалось время растворения и проводилась фотофиксация изменений. Размеры частиц образующегося при этом коллоидного раствора изучали методами фотон-корреляционной спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии. Фазовый состав осадка определяли методом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

### Результаты и их обсуждение

Механическая прочность таблетки обеспечивает ее сохранность в условиях промышленного производства (выталкивание из таблеточной машины, нанесение покрытий, фасовка, перевозки/хранение), а также потребительские свойства (сохранение целостности таблетки при извле-



чении из упаковки). Таблетка должна полностью выдержать воздействия, оказываемые на этих стадиях. Даже малейшее нарушение ее целостности недопустимо [23, 31]. Внешний вид таблеток может служить простейшим индикатором нарушения технологии. Например, шероховатость, сколы либо выщерблены поверхности могут быть обусловлены изношенностью пуансонов пресс-машины, недостаточным давлением пресования, наличием в таблетлируемой массе крупной фракции порошка с высокой прочностью, высокой адгезией таблетлируемой массы к пуансонам, недостаточным количеством облегчающих скольжение вспомогательных веществ, повышенной влажностью таблетлируемой массы [31]. Одним из простейших индикаторов нарушения технологии также является показатель средней массы, на который влияют сыпучесть, уплотняемость и влагосодержание таблетлируемой массы, конструкция дозатора [31]. Сравнение средних масс и геометрических параметров таблеток препаратов приведено в табл. 1, геометрические параметры проиллюстрированы на рис. 1, сравнение распределения масс таблеток – на рис. 2. Результаты исследования показали, что таблетки Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис лишены дефектов формы и внешнего вида. Колебания в массе отдельных таблеток находятся в допустимых пределах.

Согласно данным исследования прочности таблеток на сжатие, разрушающая сила для таблеток всех препаратов превышает минимальное рекомендованное значение 40 Н (табл. 2). Для таблеток

Таблица 1. Сравнение средних масс и геометрических параметров таблеток Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис

Препарат	Диаметр, мм	Высота, мм	Масса, мг
Де-Нол	10,104 ± 0,02	4,706 ± 0,008	434 ± 2
Новобисмол	10,060 ± 0,003	4,098 ± 0,007	427 ± 2
Эскейп	10,047 ± 0,005	4,720 ± 0,03	437 ± 3
Улькавис	10,147 ± 0,004	3,721 ± 0,007	437 ± 1

Таблица 2. Результаты эксперимента по определению прочности таблеток на сжатие

Препарат	Прочность, среднее значение, Н	Прочность, мин. – макс. значение, Н
Де-Нол	104 ± 3	97 ÷ 109
Новобисмол	104 ± 3*	94 ÷ 111
Эскейп	208 ± 3	200 ÷ 215
Улькавис	137 ± 3*	130 ÷ 146

\* Разрушение таблетки при измерении происходило с разбрасыванием ее осколков за границы нижнего поршня.

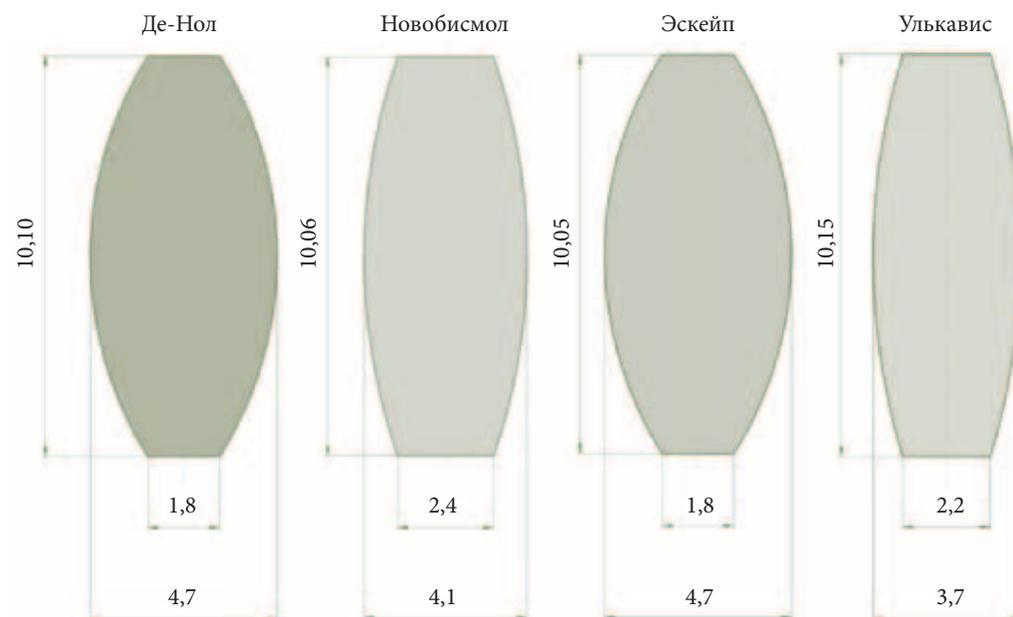


Рис. 1. Сравнение геометрических параметров таблеток

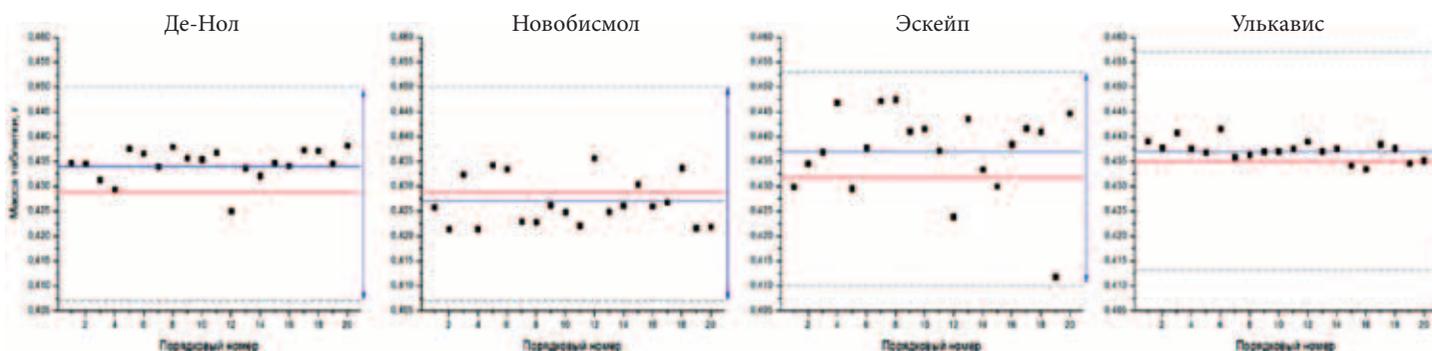


Рис. 2. Сравнение распределения масс таблеток (красная линия – масса таблетки согласно инструкции к препарату, синяя – средние массы таблеток в серии, серая пунктирная – допустимый интервал (обозначен двойными синими стрелками) масс таблеток (±5% заявленной массы таблетки))

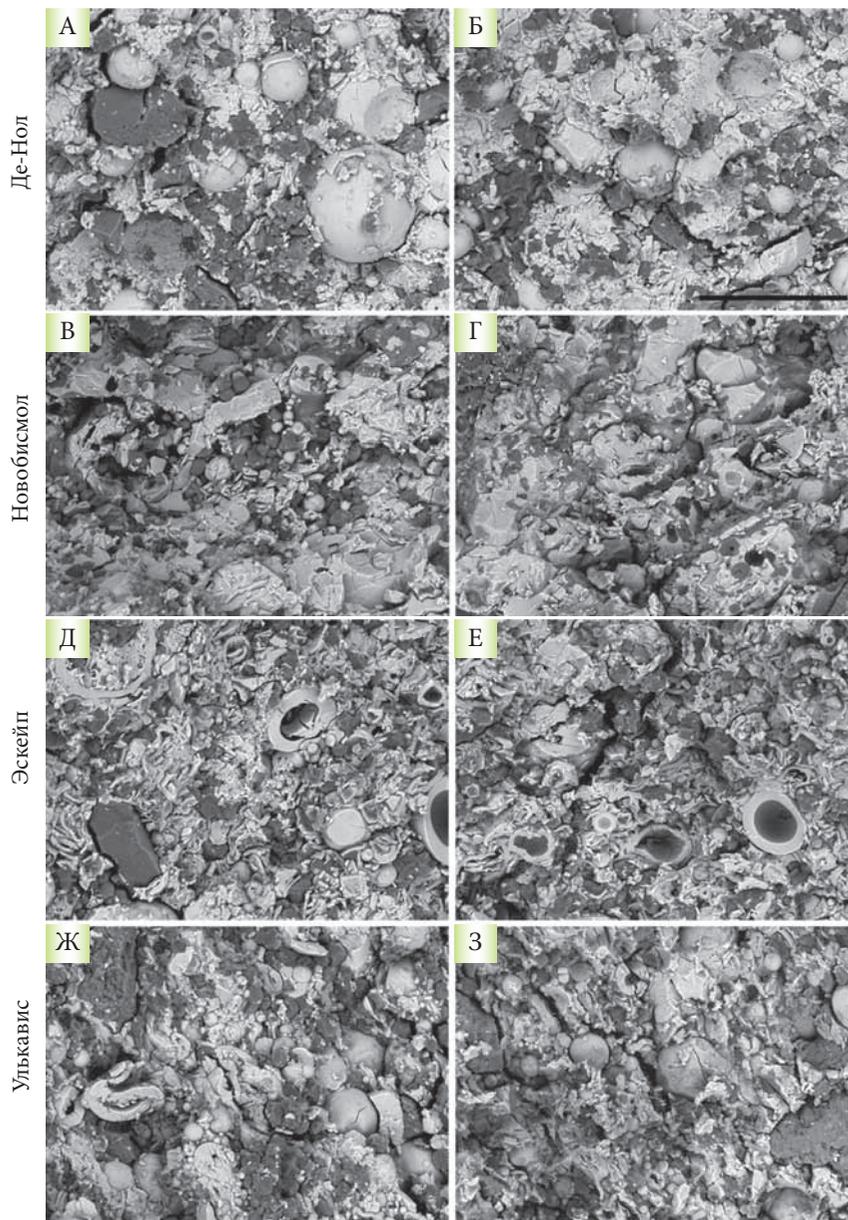


Рис. 3. Сканирующая электронная микроскопия: сколы таблеток Де-Нол (А, Б), Новобисмол (В, Г), Эскейп (Д, Е), Улькавис (Ж, З). Масштабный отрезок 100 мкм

Эскейп разрушающая сила достигает  $208 \pm 3$  Н, что может привести к увеличению времени распадаемости. Для образцов таблеток Новобисмол и Улькавис разрушение таблетки при измерении происходило с разбрасыванием ее осколков за границы нижнего поршня. Это может быть обусловлено наличием внутренних напряжений вследствие:

- использования больших значений давления прессования;

- различий в способах приготовления и влагосодержании таблетированной массы;
- изменения состава таблетированной массы относительно указанной в инструкции.

Любая из перечисленных гипотез может послужить причиной существенного изменения физико-химических свойств таблеток и привести, например, к увеличению времени распадаемости.

Как известно, физико-механические свойства материалов определяются их микроструктурой, которая зависит от химического состава, реологических характеристик прекурсоров и технологии их получения. Метод сканирующей электронной микроскопии позволяет одновременно исследовать размеры и форму частиц, их распределение по размерам, определить состав фазы, неоднородность по площади шлифа/скола [29, 32]. Исследование показало, что для образцов таблеток препаратов характерно наличие полых сферических частиц либо их осколков, свойственное для частиц порошков, получаемых распылительной сушкой (рис. 3) [33].

Порошковая рентгеновская дифракция – метод исследования структурных характеристик материала при помощи дифракции рентгеновских лучей на поликристаллическом образце исследуемого материала. Формирующаяся при этом дифракционная картина (зависимость интенсивности рассеянного излучения от угла рассеяния) отражает информацию о структуре вещества и является индивидуальной характеристикой кристаллического вещества. Основной задачей рентгенофазового анализа является идентификация различных фаз в смеси кристаллических веществ на основе создаваемой ими дифракционной картины [32]. В дифракционном эксперименте было установлено, что материал таблеток Де-Нол и Новобисмол аморфный (диффузные гало в диапазоне  $2\theta$ :  $24-32^\circ$ ). Примесей кристаллических фаз, не соответствующих заявленному составу, не обнаружено (рис. 4). Эти данные подтверждают предположение, выдвинутое на основании результатов, полученных методом сканирующей электронной микроскопии, что активный компонент был получен распылительной сушкой. Следует отметить, что для аморфных веществ характерны более высокая растворимость и скорость растворения, и это может сделать аморфную форму более выгодной при подборе состава лекарственного



препарата [34, 35]. Однако вследствие метастабильного состояния аморфных форм существует вероятность их перехода в стабильное кристаллическое состояние, что может сделать препарат непригодным для использования вследствие, например, существенного уменьшения растворимости [36]. Материал таблеток Эскейп и Улькавис дает не идентичные между собой порошковые дифрактограммы в пределах каждой серии: помимо диффузных гало от аморфной фазы (в диапазоне  $2\theta$ :  $24-32^\circ$ ) на дифрактограммах присутствуют рефлексы переменной интенсивности (от одного до четырех) от кристаллической фазы/фаз, что свидетельствует о непостоянстве фазового состава таблеток этих препаратов.

Анализ материала ядер и отделенных пленочных оболочек таблеток Эскейп и Улькавис показал, что материал ядер таблеток является аморфным. Полученные порошковые дифрактограммы материала пленочных оболочек позволили идентифицировать кристаллическую фазу как тальк (согласно инструкциям, входит в состав пленочных оболочек этих препаратов (табл. 3)). Кроме

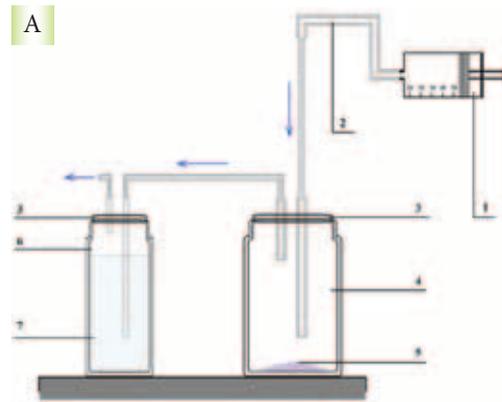


Рис. 4. Схема установки (А) и результат качественного анализа (Б) на газообразный аммиак растертой таблетки препарата Эскейп (1, 2 – система продувки воздухом, 3 – резиновые пробки со стальными капиллярами, 4 – флакон (Sci/Spec, B69308; объем 25 мл) с образцом (растертая таблетка (5)), 6 – флакон (Sci/Spec, B75592; объем 11 мл) с раствором индикатора (фенолфталеин)

того, было показано отсутствие связанных асбестов (амфиболов и серпентинов) в образцах материалов пленочных оболочек таблеток обоих препаратов. Несмотря на то что присутствие некоторых наполнителей в грануляте улучшает технологичность процесса таблетирования (улучшение скользящих свойств и т.д.), целесообразность включения в состав пленочной оболочки нерастворимых и несмачивающихся наполнителей (тальк (Эскейп,

Улькавис), стеариновая кислота (Эскейп)) вызывает сомнения вследствие их возможности негативно влиять на время распадаемости таблеток, что может снизить гастропротекторные свойства препаратов.

В ходе экспериментов по определению механической прочности, а также при приготовлении образцов для экспериментов с использованием порошковой рентгеновской дифрактометрии отмечалось наличие резкого запаха аммиака

Таблица 3. Сравнение составов таблеток Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис на основании инструкций к препаратам\*

Параметр	Де-Нол	Новобисмол	Эскейп	Улькавис
Ядро	Висмута трикалия дицитрат 304,6 мг (в пересчете на оксид висмута $\text{Bi}_2\text{O}_3$ 120 мг) Крахмал кукурузный 70,6 мг Повидон К30 17,7 мг Полиакрилат калия 23,6 мг Макрогол 6000 6,0 мг Магния стеарат 2,0 мг	Висмута трикалия дицитрат 304,6 мг (в пересчете на оксид висмута $\text{Bi}_2\text{O}_3$ 120,0 мг) Крахмал кукурузный 70,6 мг Повидон К30 17,7 мг Полиакрилат калия 23,6 мг Макрогол 6000 6,0 мг Магния стеарат 2,0 мг	Висмута трикалия дицитрат 300,00 мг (в пересчете на висмута оксид 120,00 мг) Крахмал кукурузный 54,22 мг Повидон К25 42,00 мг Полакрилин (калия полакрилин) 20,00 мг Магния стеарат 3,78 мг	Висмута трикалия дицитрат 303,03 мг (эквивалентно оксиду висмута 120 мг) Крахмал кукурузный 72,17 мг Повидон К30 18 мг Поликрилин калия 23,8 мг Макрогол 6000 6 мг Магния стеарат 2 мг
Оболочка	«Онадрей ОУ-S-7366» Гипромеллоза «5мПа-с» 3,2 мг Макрогол 6000 1,1 мг	«Онадрей ОУ-S-7366» Гипромеллоза «5мПа-с» 3,2 мг Макрогол 6000 1,1 мг	«AquaPolish P white 019.49 MS» Гидроксипропилметилцеллюлоза (Е 464) 7,80 мг Гидроксипропилцеллюлоза (Е 463) 1,30 мг Стеариновая кислота (Е 570) 0,91 мг Тальк (Е553b) 1,3 мг Полиэтиленгликоль 0,39 мг Титана диоксид 1,30 мг	«Орадру П прозрачный» Поливиниловый спирт 4,505 мг Макрогол 4000 2,295 мг Тальк 1,7 мг Титана диоксид (Е171) 1,5 мг
Масса таблетки согласно инструкции, мг	428,8	428,8	431,7	434,5

\* Все обозначения соответствуют приведенным в инструкциях.



Таблица 4. Результаты качественного анализа на газообразный аммиак растертых таблеток препаратов

Препарат	Запах	Окрашивание раствора фенолфталеина при барботировании (pH ≥ 8,2)
Де-Нол	-/+	Нет
Новобисмол	-/+	Нет
Эскейп	++	Есть
Улькавис	+	Нет

Примечание. «-/+» – запах слабый либо отсутствует, «+» – выраженный запах аммиака, «++» – сильный запах аммиака.

Таблица 5. Обобщение результатов теста на распадаемость (среда: вода и 0,1 М HCl)

Показатель	Де-Нол	Новобисмол	Эскейп	Улькавис
<i>0,1 М HCl</i>				
15 мин	+ (7 мин)	-	-	-
30 мин	+	- [18]	- [10]	- [3]
<i>Вода</i>				
15 мин	+ (6 мин)	+ (9 мин)	- [5]	+ (6 мин)

Примечание. 15 минут – для желудочно-растворимых таблеток без оболочки/покрытых пленочной оболочкой; 30 минут – для желудочно-растворимых таблеток с оболочкой, нанесенной методом наращивания.

«+»/«-» – не менее 16 из 18 таблеток препарата распадаются/не распадаются на мелкие частицы в сроки, установленные нормативной документацией. В круглых скобках указано среднее время распадаемости образцов таблеток, в квадратных – суммарное число нераспавшихся таблеток (из 18).



Рис. 5. Вид таблеток Эскейп после теста на распадаемость (одна из серий, среда исследования – вода, 15 минут)

при растирании таблеток Эскейп и Улькавис. Наличие газообразного аммиака в атмосфере над образцами растертых таблеток было подтверждено методом качественного анализа с использованием кислотно-основного индикатора фенолфталеина (рис. 4А). Растворение аммиака в воде приводит к изменению кислотности среды. В результате окраска раствора меняется от бесцветной до ярко-розовой (дистиллированная вода – pH = 5, изменение окраски при pH > 8,2). В рамках использованной методики обнаружения аммиака для препарата Эскейп (табл. 4, рис. 4) зафиксиро-

вано значительное выделение аммиака при разламывании таблетки. Отмечалось также наличие газообразного аммиака в атмосфере над растертыми образцами таблеток препарата Улькавис. Мы предполагаем, что выделение аммиака при разрушении таблетки может происходить из-за твердофазной реакции между цитратом калия-аммония-висмута и следовыми количествами гидроксида калия, поскольку одним из способов получения исходной субстанции является распылительная сушка раствора цитрата висмута в растворе гидроксидов калия и аммония.

Распадаемость (способность твердой дозированной лекарственной формы распадаться на мелкие частицы или полностью растворяться в сроки, установленные нормативной документацией) таблеток в водной среде определяется не только механической прочностью, но также гидрофильностью таблетки (и ее пленочной оболочки), свойствами и количеством вспомогательных веществ – дезинтеграторов. Увеличение концентрации связующих веществ приводит к ухудшению распадаемости таблеток (при увеличении механической прочности и снижении давления прессования) и снижению скорости высвобождения лекарственного вещества (например, уменьшение количества крахмала приводит к увеличению времени распадаемости таблеток, а увеличение – к уменьшению прочности таблеток и увеличению истираемости таблеток) [31].

Исследования с использованием в качестве среды растворения дистиллированной воды показали, что таблетки Де-Нол, Новобисмол и Улькавис распадаются в течение установленного времени (табл. 5). В то же время 13 из 18 таблеток Эскейп не распались в течение 15 минут (рис. 5). Поскольку препараты данной группы являются желудочно-растворимыми, которые рекомендовано принимать за 30 минут до еды, мы изучили время распадаемости таблеток в модели желудочного сока (0,1 М соляной кислоты).

Сравнительные испытания с использованием в качестве среды растворения 0,1 М соляной кислоты показали, что только таблетки Де-Нол распадаются в течение установленного времени (7 минут) (табл. 5). Ни одна из 18 таблеток Новобисмол (три серии по шесть таблеток) не распалась в течение 30 минут. После эксперимента таблетки аккуратно извлекали из прибора «качающаяся корзинка» пинцетом (состояние таблеток Новобисмол после теста «распадаемость» проиллюстрировано на рис. 6). Кроме набухшей и отслоившейся на нескольких таблетках пленочной оболочки таблетки не имели



иных повреждений и практически сохранили исходную прочность. Вследствие не характерных для желудочно-растворимых таблеток результатов теста и состояния пленочной оболочки мы провели исследование времени распадаемости таблеток Новобисмол в переменных средах, имитирующих движение таблетки по желудочно-кишечному тракту (один час в 0,1 М HCl с последующим промыванием водой и помещением в 1,5%-ный раствор NaHCO<sub>3</sub>). Следует отметить, что увеличение продолжительности выдерживания (один час) не привело к изменению состояния таблеток по сравнению с представленным на рис. 6. В щелочном растворе таблетки Новобисмол распались менее чем за 20 минут после выдерживания в течение часа в 0,1 М HCl, что свидетельствует о желудочно-резистентном характере оболочки таблетки, то есть неуказанном изменении состава пленочного покрытия либо наличии существенных нарушений технологии его нанесения (например, большей вязкости распыляемого раствора либо изменении температурного режима).

Эксперименты по исследованию распадаемости таблеток Эскейп показали, что по истечении 30 минут во всех сериях оставались нераспавшиеся таблетки. После эксперимента таблетки аккуратно извлекали из прибора «качающаяся корзинка» пинцетом (вид таблеток после эксперимента приведен на рис. 7А). Образцы в некоторых случаях сохраняли форму исходной таблетки и имели достаточную прочность, чтобы не быть раздавленными стеклянной палочкой. Дополнительно была проведена четвертая серия измерений, в которой таблетки были извлечены из корзинки через 15 минут (рис. 7Б).

Эксперименты по исследованию распадаемости таблеток препарата Улькавис показали (табл. 5), что в каждой серии одна таблетка не распалась даже за время, рекомендованное для желудочно-растворимых таблеток, покрытых оболочкой, нанесенной методом наращивания (30 минут). Между тем среднее вре-



Рис. 6. Вид таблеток Новобисмол после теста на распадаемость (среда исследования – 0,1 М HCl, 30 минут)

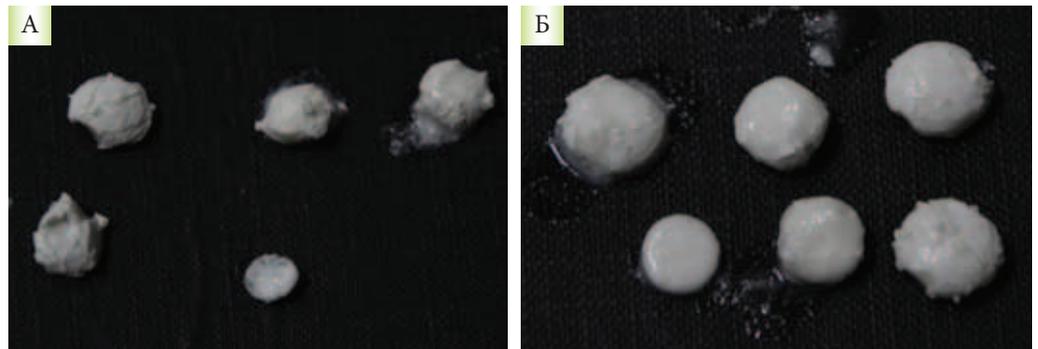


Рис. 7. Вид таблеток Эскейп после теста на распадаемость (среда исследования – 0,1 М HCl, одна из серий, 30 минут (А), дополнительная серия, 15 минут (Б))

мя распадаемости остальных пяти таблеток в каждой серии составило 7 минут. Вид таблеток после эксперимента приведен на рис. 8. Нераспавшиеся образцы сохраняли форму исходной таблетки, не имели повреждений пленочного покрытия и обладали достаточной прочностью, чтобы не быть раздавленными стеклянной палочкой.

Разное время распадаемости таблеток может быть обусловлено не только использованием больших усилий прессования (при одинаковой рецептуре таблеточной массы и способе ее приготовления), но и различиями кислотно-основных характеристик пленочного покрытия, неоптимальным выбором либо нарушением режимов нанесения и сушки.

Сравнение инструкций к препаратам (табл. 3) показало, что таблетки Де-Нол и Новобисмол имеют одинаковый тип и состав пленочного покрытия, включающего только растворимые полимеры. Следует



Рис. 8. Вид таблеток Улькавис после теста на распадаемость (среда исследования – 0,1 М HCl) (три серии, 30 минут)

особо отметить важность выбора вспомогательных веществ, которые способны не только осуществлять технологические функции, но и влиять на характеристики лекарственных препаратов. Например, водонерастворимые скользкие вещества снижают эффективную площадь контакта лекарственного препарата со средой растворения, что может

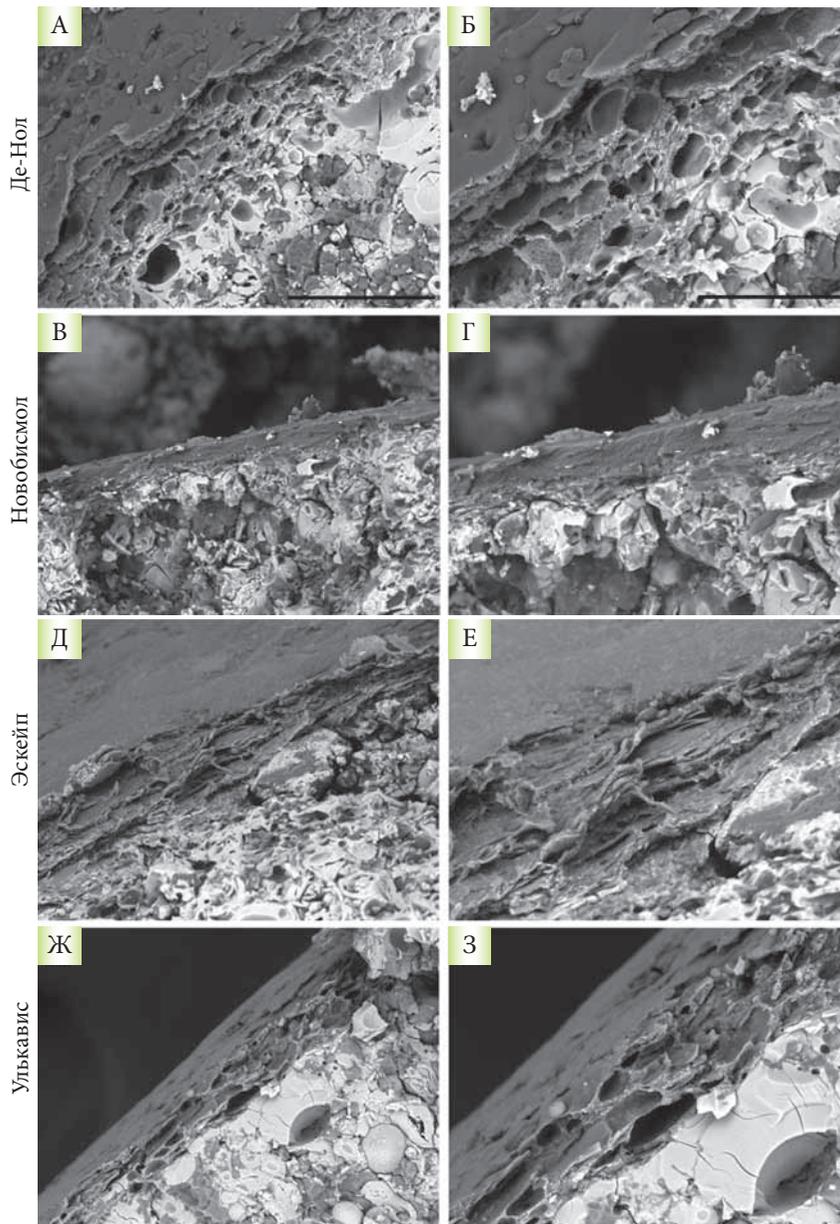


Рис. 9. Электронные микрофотографии пленочных оболочек таблеток Де-Нол (А, Б), Новобисмол (В, Г), Эскейп (Д, Е), Улькавис (Ж, З), масштабный отрезок 100 мкм (А, В, Д, Ж), 50 мкм (Б, Г, Е, З)

сказаться на биодоступности [37]. В состав пленочных покрытий препаратов Эскейп и Улькавис входят нерастворимые вспомогательные вещества (так называемые скользящие вещества – тальк, стеариновая кислота, пигментный краситель – диоксид титана), которые способны оказывать существенное влияние на биофармацевтические свойства лекарственных форм. Диоксид титана, согласно результатам исследований, классифицируется

как потенциальный канцероген, что ставит под сомнение целесообразность его включения в состав препарата [38–40]. Для выяснения причины столь различного поведения таблеток препаратов в ходе теста «распадаемость» мы провели сравнительное исследование морфологии пленочных оболочек образцов таблеток (более десяти таблеток каждого препарата) методом сканирующей электронной микроскопии.

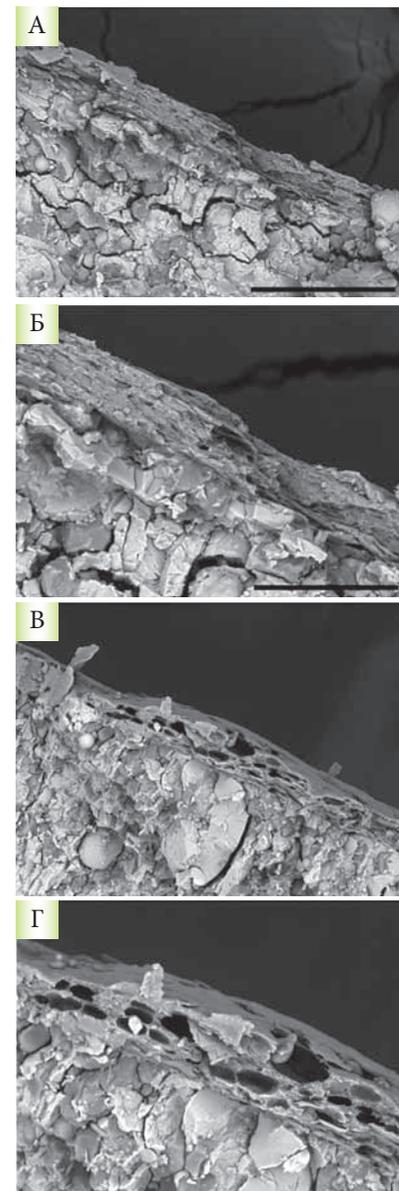


Рис. 10. Электронные микрофотографии пленочных оболочек таблеток Улькавис. Масштабный отрезок 100 мкм (А, В), 50 мкм (Б, Г)

Сравнение наиболее характерных для каждого препарата электронных микрофотографий пленочных оболочек таблеток приведено на рис. 9. Толщина пленочных покрытий примерно одинакова для всех образцов (Де-Нол, Эскейп, Улькавис: ~25–30 мкм, Новобисмол: ~20 мкм), однако следует обратить внимание на следующие моменты. 1. Выявлены существенные различия морфологии пленочных покрытий образцов таблеток Де-Нол

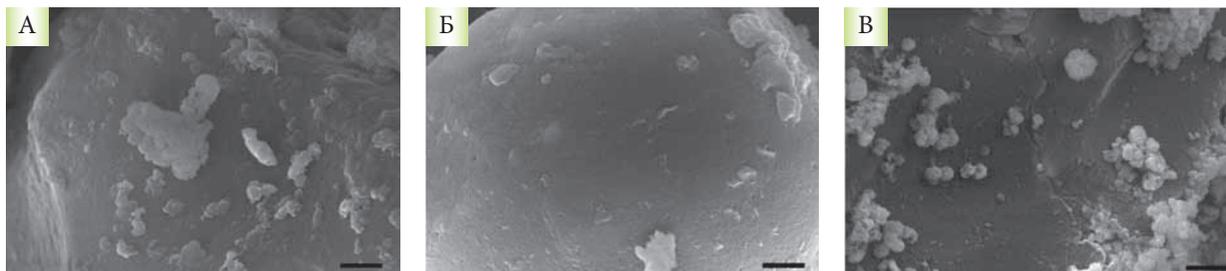


Рис. 11. Характерный вид частиц осадков после экспериментов по определению времени распадаемости (Де-Нол (А), Улькавис (Б), Эскейп (В), масштабный отрезок 1 мкм)

и Новобисмол, имеющих один тип и состав оболочки. Для оболочек образцов таблеток Де-Нол характерна ячеистая пленочно-канальная структура, в которой отдельные ячейки (поперечное сечение до 20 мкм) разделены перфорированными тонкими пленками (рис. 9А и Б), что обеспечивает высокую площадь контакта со средой растворения. Для оболочек образцов таблеток Новобисмол характерна плотная структура с небольшим количеством не сообщающихся друг с другом ячеек существенно меньшего размера (поперечное сечение до 10 мкм) (рис. 9В и Г), что может быть следствием использования раствора полимеров с большей, чем необходимо, вязкостью.

2. Морфология оболочек таблеток Эскейп сходна с таковой оболочек таблеток Новобисмол (рис. 9Д и Е).

3. Несмотря на то что в общем морфология оболочек таблеток Улькавис (рис. 9Ж и З) сходна с таковой образцов таблеток Де-Нол (ячеистая пленочно-канальная структура), оболочки некоторых таблеток имели внутреннее строение, характерное для таблеток Новобисмол (рис. 10). Это объясняет столь различное поведение отдельных таблеток препарата Улькавис в экспериментах по определению времени распадаемости.

Для изучения свойств коллоидных растворов, образуемых активным ингредиентом таблеток препаратов, в воде и модели желудочного сока измеряли размеры (гидродинамический диаметр) частиц в получаемом коллоидном растворе методом

фотон-корреляционной спектроскопии. Кроме того, выполняли рентгенографическое и микроскопическое исследования осадков, образуемых в экспериментах по определению времени распадаемости.

Результаты рентгенографического исследования осадков, образовавшихся при проведении экспериментов по определению времени распадаемости таблеток, показали, что во всех случаях, когда таблетки распались в результате эксперимента (Де-Нол, Эскейп, Улькавис), осадки представляли собой основной хлорид висмута. Характер порошковых дифрактограмм (наличие аморфного гало, уширение пиков) позволяет сделать вывод о размерах частиц осадков порядка сотен нанометров. Данные сканирующей электронной микроскопии предоставляют возможность охарактеризовать осадки (Де-Нол, Улькавис) как совокупность плоских частиц с линейными размерами до 200–300 нм (толщина менее 20 нм) (рис. 11А и Б), что согласуется с данными, полученными методом рентгенофазового анализа. Для препарата Эскейп характерно также наличие более крупных сферических частиц размером до 500 нм (рис. 11В). Эти данные согласуются с результатами, полученными методом фотон-корреляционной спектроскопии. Различия в характере поведения таблеток препаратов при помещении в модель желудочного сока проиллюстрированы на рис. 12. Как видим, даже без использования перемешивания либо качания (фармакопейные тесты) в случае препарата Де-Нол

менее чем за 10 минут после начала эксперимента было зафиксировано образование взвеси мелкокристаллического основного хлорида висмута с образованием коллоидного раствора.

Для проверки этой гипотезы мы провели второй эксперимент в серии визуализации различного характера распадаемости таблеток. Образцы одинаковой массы (с примерной одинаковыми

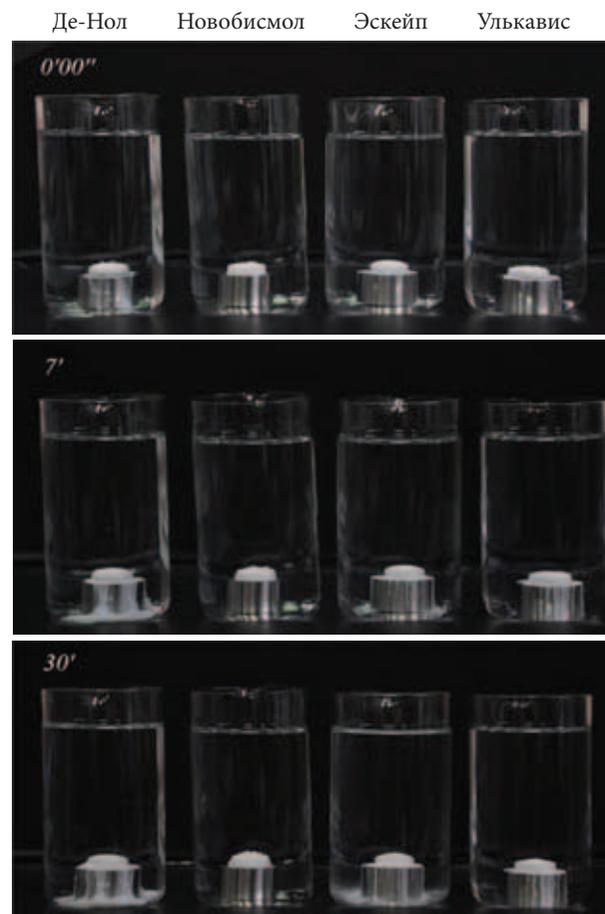


Рис. 12. Сравнение характера поведения таблеток препаратов при помещении в модель желудочного сока



Де-Нол Новобисмол Эскейп Улькавис

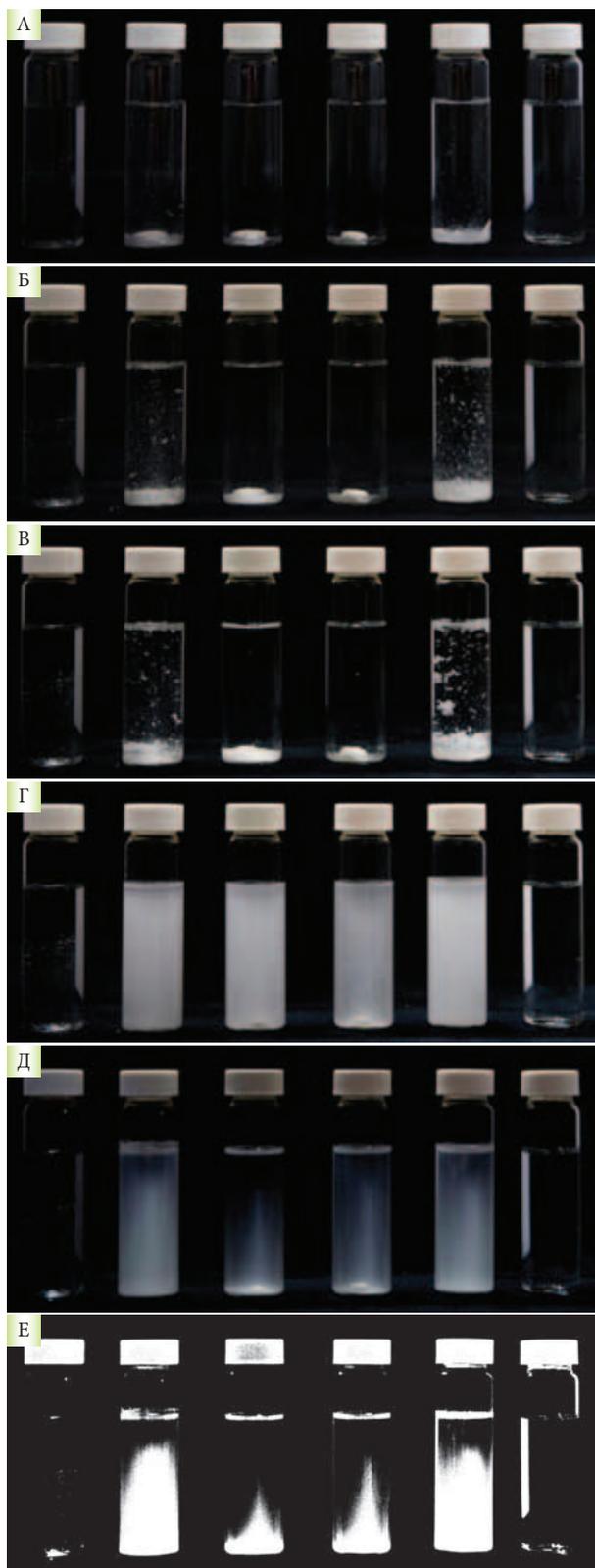


Рис. 13. Динамика поведения ядра таблеток (без оболочек) препаратов Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис в модели желудочного сока

размерами и формой) таблеток препаратов с аккуратно отделенными пленочными оболочками (ядра) одновременно поместили в среду, имитирующую желудочный сок. Сразу же после помещения в раствор было зафиксировано начало механического разрушения ядер таблеток Де-Нол и Улькавис (вероятно, вследствие набухания входящего в состав крахмала [31]) с образованием хлопьевидного осадка в объеме раствора и взвеси мелкокристаллического осадка в нижней части флаконов (рис. 13А). Это свидетельствовало о высвобождении активного ингредиента из таблеток и его гидролизе с образованием коллоидного раствора [5, 11, 12]. Образование взвеси на дне флакона, не сопровождающееся при этом механическим разрушением таблетки даже после 30 минут эксперимента, было зарегистрировано при использовании ядра таблетки Новобисмол (рис. 13Б и В). Что касалось таблетки Эскейп, даже 50-минутное выдерживание привело лишь к небольшому помутнению на дне флакона без изменения размеров и формы ядра. Это говорило о крайне незначительной диффузии раствора вглубь таблетки и гидролизе ВТД исключительно в приповерхностном слое. В совокупности с чрезвычайно высокими значениями прочности таблеток Эскейп на раздавливание данный эксперимент подтверждает наше предположение об использовании чрезмерных усилий прессования. Кроме того, в случае препарата Эскейп это также может быть следствием уменьшения количества крахмала и двукратного увеличения количества поливинилпирролидона (по сравнению с таблетками препаратов других производителей), широко используемого наполнителя для увеличения прочности таблеток [41].

Встряхивание флаконов через 50 минут показало, что достаточно крупные хлопьевидные частицы, образующиеся при механическом разрушении таблеток Де-Нол и Улькавис (рис. 13В), об-

разуют стабильный в течение как минимум последующих 25 минут коллоидный раствор (рис. 13Г и Д). Ядра таблеток препаратов Новобисмол и Эскейп полностью не распались за аналогичное время (рис. 13Г и Д). Таким образом, даже при удалении или повреждении пленочной оболочки таблетки Новобисмол и Эскейп полностью не распадаются в модели желудочного сока за 75 минут. Это может приводить к тому, что образуемый ими коллоидный раствор будет содержать недостаточное количество действующего вещества.

Полученные результаты позволяют предположить, что как в случае таблеток Новобисмол, имеющих желудочно-резистентную оболочку, так и в случае таблеток Эскейп, обладающих чрезвычайно высокой прочностью и уменьшенным количеством разрыхляющего вещества, времени нахождения препарата в желудке может оказаться недостаточно для образования коллоидного раствора с необходимыми характеристиками.

## Заключение

Перечислим выявленные отклонения, потенциально влияющие на эффективность терапевтического действия лекарственной формы.

1. Рентгенофазовый анализ показал, что в оболочках таблеток Эскейп и Улькавис присутствуют нерастворимые и несмачивающиеся наполнители, такие как тальк (Эскейп, Улькавис) и стеариновая кислота (Эскейп). Их наличие может приводить к изменению времени распадаемости таблеток, что может снизить гастропротективные свойства препаратов.

2. Чрезвычайно высокое значение прочности таблеток Эскейп (208 Н), равно как и разбрасывание осколков таблеток Новобисмол и Улькавис, свидетельствуют об использовании больших усилий прессования, что может негативно влиять на время распадаемости таблеток. Изменение давления прессования проис-



Таблица 6. Обобщение: основные выявленные различия

Физико-химические характеристики		Де-Нол	Новобисмол	Улькавис	Эскейп
Состояние вещества	фаза	аморфное	аморфное	аморфное*	аморфное*
	прочность, Н/наличие внутренних напряжений	104/-	104/+	137/+	208/+
Распадаемость	в воде (15 минут)	+ (6 мин)	+ (9 мин)	+ (6 мин)	частично
	в модели желудочного сока (15 минут)	+ (7 мин)	-	-	-
	в модели желудочного сока (30 минут)	+	-	-	-
	морфология пленочного покрытия/растворимость	пористая/растворимая	сплошная/ желудочно-резистентная	пористая, растворимая/ сплошная, нерастворимая	пористая, растворимая/ сплошная, нерастворимая
Распадаемость (отличие в серии)	в модели желудочного сока (30 минут)	нет отличий	не распадается	есть отличия между таблетками в серии (15%)	есть отличия между таблетками в серии (15–85%)
Аммиак	окрашивание раствора фенолфталеина	не окрашивает	не окрашивает	слабое окрашивание	интенсивное окрашивание
	наличие запаха аммиака	-/+	-/+	+	++
Характеристики коллоидных растворов	стабильность	стабильный раствор	не образует	стабильный раствор**	стабильный раствор**

\* Наличие нерастворимых и несмачиваемых наполнителей в оболочке.

\*\* Выявлен ряд факторов, существенно влияющих на образование стабильного коллоидного раствора.

ходит из-за существенных различий в способе приготовления или физико-химических свойствах таблетлируемой массы.

3. Избыточное выделение аммиака при разрушении таблеток Эскейп и Улькавис и растворение его в желудочном соке приводят к значительному изменению pH среды, что может способствовать снижению эффективности образования коллоидного раствора в приэпителиальной зоне и нарушению механизма действия препаратов.

4. Для таблеток Эскейп и Улькавис показано, что в каждой серии имеются таблетки, не распавшиеся в модели желудочного сока за 15 и 30 минут. Более того, от партии к партии количество нераспавшихся таблеток варьируется от 15 до 85%. Нераспавшиеся таблетки сохраняют форму исходной таблетки и имеют достаточную прочность, что может снижать количество действующего вещества в желудке и влиять на эффективность терапевтического действия.

5. Только для пленочных оболочек таблеток Де-Нол и Улькавис характерна ячеистая пленочно-канальная структура, обеспечивающая высокую площадь контакта со средой растворения. Кроме того, для препарата Улькавис зафиксированы случаи нехарактерной внутренней структуры пленочного покрытия (плотная структура, с небольшим количеством не сообщающихся друг с другом ячеек), что объясняет столь различное поведение отдельных таблеток Улькавис в тесте «распадаемость».

6. Таблетки Новобисмол не распадаются в течение часа в модели желудочного сока. Это свидетельствует о желудочно-резистентном характере оболочки таблетки, изолирующей действующее вещество, что не позволяет препарату оказывать защитное действие на слизистую оболочку желудка.

7. Для таблеток препаратов Де-Нол и Новобисмол с одинаковым типом и составом оболочки выявлены существенные различия

в морфологии оболочек, что в случае препарата Новобисмол может быть следствием изменения состава либо неоптимального выбора/нарушения параметров процесса нанесения оболочки, приводящее к чрезмерному увеличению времени распадаемости.

8. Способность препаратов висмута в желудке образовывать стабильные коллоидные растворы является ключевой для эффективного цитопротективного эффекта. Новобисмол не образует коллоидного раствора. Образование коллоидного раствора без перемешивания для таблеток Эскейп и Улькавис требует более часа. Электронно-микроскопическое исследование осадков показало, что для таблеток Эскейп и Улькавис характерны большие размеры частиц в осадках.

Все вышеописанные эффекты могут приводить к неравномерному распределению действующего вещества и снижать вероятность доставки необходи-



мого количества действующего вещества к эрозивно-язвенным зонам в желудке и, как следствие, снижать эффективность гастропротективного и антихеликобактерного действия.

В результате проведенных физико-химических и технологических экспериментов был выявлен ряд существенных отличий (табл. 6), способных отражаться на клинической эффективности лекарственных препаратов. Для экспериментальной проверки значимости выявленных отклонений и факторов необходимы дальнейшие сравнительные ис-

следования в моделях язв желудка *in vivo*. В частности, в моделях язв желудка *in vivo* на лабораторных животных необходимо проверить следующие гипотезы:

✓ таблетки Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис значительно отличаются по растворимости в желудке и способности образовывать защитную пленку, ассоциированную с язвенными дефектами;

✓ таблетки Де-Нол, Новобисмол, Эскейп и Улькавис отличаются по терапевтической эффективности, что приводит к различной скорости заживления

язвенных дефектов и продолжительности терапии. Это является важным показателем безопасности и эффективности для препаратов на основе тяжелых металлов.



Авторы выражают благодарность к.ф.-м.н. А.С. Юношеву (ИГиЛ СО РАН), к.б.н. А.А. Огиенко (ИЦиГ СО РАН), А.А. Красникову (ЦСБС СО РАН), д.х.н. А.Ю. Манакову (ИНХ СО РАН), к.х.н. Т.Ю. Подлинской (ИНХ СО РАН) за помощь в проведении исследований. ☉

## Литература

1. [www.gastroscan.ru/literature/authors/7829](http://www.gastroscan.ru/literature/authors/7829).
2. Marshall B.J. Helicobacter connections. Nobel Lecture, December 8, 2005 // [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2005/marshall-lecture.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/marshall-lecture.pdf)
3. Ford A.C., Gurusamy K.S., Delaney B. *et al.* Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. № 4. CD 003840.
4. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.M. *et al.* Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy // *Gastroenterology.* 1992. Vol. 102. № 2. P. 493–496.
5. Briand G.G., Burford N. Bismuth compounds and preparations with biological or medicinal relevance // *Chem. Rev.* 1999. Vol. 99. № 9. P. 2601–2657.
6. Megraud F. The challenge of Helicobacter pylori resistance to antibiotics: the comeback of bismuth-based quadruple therapy // *Ther. Adv. Gastr.* 2012. Vol. 5. № 2. P. 103–109.
7. Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Русский медицинский журнал.* 2001. Т. 3. № 1. С. 10–15.
8. Юхин Ю.М., Михайлов Ю.М. Химия висмутовых соединений и материалов. Новосибирск: СО РАН, 2001.
9. Wagstaff A.J., Benfield P., Monk J.P. Colloidal bismuth subcitrate – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic-ulcer disease // *Drugs.* 1988. Vol. 36. № 2. P. 132–157.
10. Lee S.P. A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate; diffusion barrier to hydrochloric acid // *Scand. J. Gastroenterol.* 1982. Vol. 17. № 80. P. 17–21.
11. Williams D.R. Analytical and computer simulation studies of a colloidal bismuth citrate system used as an ulcer treatment // *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1977. Vol. 39. № 4. P. 711–714.
12. Hollanders D., Morrissey S.M., Mehta J. Mucus secretion in gastric ulcer patients treated with tripotassium dicitrato bismuthate (De-Nol) // *Br. J. Clin. Pract.* 1983. Vol. 37. № 3. P. 112–114.
13. Konturek S.J., Bilski J., Kwiecien N. *et al.* De-Nol stimulates gastric and duodenal alkaline secretion through prostaglandin dependent mechanism // *Gut.* 1987. Vol. 28. № 12. P. 1557–1563.
14. Crampton J.R., Gibbons L.C., Rees W.D. Effect of certain ulcer-healing agents on amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion // *Scand. J. Gastroenterol.* 1986. Vol. 21. № 125. P. 113–118.
15. Beil W., Bierbaum S., Sewing K.F. Studies on the mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate. I. Interaction with sulphhydryls // *Pharmacology.* 1993. Vol. 47. № 2. P. 135–140.
16. Wagner S., Beil W., Mai U.E. *et al.* Interaction between Helicobacter pylori and human gastric epithelial cells in culture: effect of antiulcer drugs // *Pharmacology.* 1994. Vol. 49. № 4. P. 226–237.
17. Stratton C.W., Warner R.R., Coudron P.E., Lilly N.A. Bismuth-mediated disruption of the glycocalyx-cell wall of Helicobacter pylori: ultrastructural evidence for a mechanism of action for bismuth salts // *J. Antimicrob. Chemother.* 1999. Vol. 43. № 5. P. 659–666.
18. Ge R.G., Sun H.Z. Bioinorganic chemistry of bismuth and antimony: target sites of metallo drugs // *Acc. Chem. Res.* 2007. Vol. 40. № 4. P. 267–274.
19. Ge R.G., Sun X., Gu Q. *et al.* A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in Helicobacter pylori // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2007. Vol. 12. № 6. P. 831–842.
20. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. Препараты висмута – фармакологические основы клинического эффекта // *Клиническая фармакология.* 2015. № 10. С. 67–73.
21. Однородность массы дозированных лекарственных форм (ОФС 42-0130-09). XII Государственная Фармакопея Российской Федерации. Ч. 2. М., 2010.
22. Прочность таблеток на раздавливание (ОФС 42-0132-09). XII Государственная Фармакопея Российской Федерации. Ч. 2. М., 2010.
23. Руководство по инструментальным методам исследования при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, М.И. Харченко, А.Б. Белова, И.Е. Шохина, Е.А. Дориной. М.: Перо, 2014.



24. Распадаемость таблеток и капсул (ОФС 42-0134-09). Государственная Фармакопея Российской Федерации. Ч. 2. М., 2010.
25. Ковалева Е.Л., Багирова В.Л. Гармонизация подходов к оценке распадаемости таблеток и капсул // Химико-фармацевтический журнал. 2007. № 41 (4). С. 52–54.
26. X-ray Diffraction, General Chapter (941), USP 24/ NF 19. United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2000. P. 2005–2007.
27. Brittain H.G., Harry G.B. X-ray diffraction of pharmaceutical materials // Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, Academic Press. 2003. Vol. 30. P. 271–319.
28. US Pharmacopeia, USP31-NF26 (official 12/1/08-4/30/09) general chapter <1181>, Scanning Electron Microscopy.
29. Neilly J.P., Vogt A.D. Pharmaceutical compliance applications of scanning electron microscopy and energy dispersive X-ray spectroscopy // J. GXP Compliance. 2009. Vol. 13. № 3. P. 38–49.
30. Bootz A., Vogel V., Schubert D., Kreuter J. Comparison of scanning electron microscopy, dynamic light scattering and analytical ultracentrifugation for the sizing of poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004. Vol. 57. № 2. P. 369–375.
31. Меньшиутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. Т. 1. М.: БИНОМ, 2012.
32. Брандон Д., Каплан У. Микроструктура материалов. Методы исследования и контроля. М.: Техносфера, 2006.
33. Vehring R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying // Pharm. Res. 2008. Vol. 25. № 5. P. 999–1022.
34. Бернштейн Дж. Полиморфизм молекулярных кристаллов. М.: Наука, 2007.
35. Hancock B.C., Parks M. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? // Pharm. Res. 2000. Vol. 17. № 4. P. 397–404.
36. Craig D.Q.M., Royall P.G., Kett V.L., Hopton M.L. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems // Int. J. Pharm. 1999. Vol. 179. № 2. P. 179–207.
37. Levy G., Gumtow R.H. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient. III. Tablet lubricants // J. Pharm. Sci. 1963. Vol. 52. № 12. P. 1139–1144.
38. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Carbon black, titanium dioxide, and talc. Iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2010.
39. Swidwinska-Gajewska A.M., Czerczak S. Titanium dioxide nanoparticles – biological effects // Med. Pr. 2014. Vol. 65. № 5. P. 651–663.
40. Iavicoli I., Leso V., Bergamaschi A. Toxicological effects of titanium dioxide nanoparticles: a review of in vivo studies // Eur. Rev. Med. Pharm. Sci. 2011. Vol. 15. № 5. P. 481–508.
41. Garekani H.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., Rajabi-Siahboomi A.R. Highly compressible paracetamol – II. Compression properties // Int. J. Pharm. 2000. Vol. 208. № 1–2. P. 101–110.

### Chemical and Pharmacological Study of Bismuth Tripotassium Dicitrate-Containing Drugs

A.V. Moskalev<sup>1,2</sup>, V.S. Gladkikh<sup>1,2</sup>, A.G. Ogienko<sup>3,4</sup>, T.P. Adamova<sup>3</sup>, O.L. Gladkikh<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Research Company «Limited liability Company 'EOL LABS'»

<sup>2</sup> Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

<sup>3</sup> Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

<sup>4</sup> Novosibirsk State University

<sup>5</sup> Institute of Molecular and Cell Biology, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Contact person: Andrei Vladimirovich Moskalev, andrei.v.moskalev@gmail.com

Currently, bismuth tripotassium dicitrate (BTD)-containing drugs are extensively used in gastroenterology due to their high efficacy in treatment of erosive-ulcerative defects as well as protocols of anti-*H. pylori* therapy. However, efficient therapeutic impact of such drugs is possible only after reaching required quantity of the active ingredient in the various departments of the stomach and formation of colloid solution. Mainly, such parameters depend on manufacturing technology applied for both active ingredient and drug formulation, which can change in case of violated or deviated technology. In connection with this, this study was aimed at conducting a comparative examination of technologies and physical-chemical characteristics of four BTD tableted drugs used in Russia to unveil differences as well as potential violations in manufacturing technology. To achieve this goal, a comparative examination of tableted De-Nol (Astellas Pharma Europe B.V., The Netherlands), Novobismol (Pharmaceutical company 'Obolensky', Russia), Escape (Pharmstandard-Leksredstva JSC, Russia) and Ulcavis (KRKA, Slovenia) was conducted. There were examined overall tablet characteristics, morphology of film coating and core material, condition and chemical composition, reaction of tablets and their core in disintegrating test, pellet morphology and pellet phase composition as well as properties of formed colloid solutions. It was demonstrated that examined tableted drugs revealed substantial differences in physical and chemical properties, which potentially may influence efficacy of therapeutic action of drug formulation and require further investigation in vivo.

**Key words:** bismuthate tripotassium dicitrate, anti-*H. pylori* activity, anti-ulcer drug, colloidal bismuth compounds

гастроэнтерология



# Профилактика ГЦК и осложнений цирроза печени у пациентов с ХГС при лечении интерферонсодержащими схемами

В Санкт-Петербурге 2–3 июня 2016 г. под эгидой Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) состоялась VIII международная конференция «Белые ночи гепатологии – 2016». Участники конференции обсудили современные подходы к медикаментозной терапии гепатита С и вопросы профилактики его осложнений. Особый интерес вызвал доклад профессора Массимо КОЛОМБО (Massimo COLOMBO) (Университет Милана), прозвучавший в рамках сателлитного симпозиума «УВО при HCV-инфекции: полный успех или нет?», организованного компанией BIOCAD. В своем выступлении профессор М. Коломбо сделал акцент на клинических преимуществах интерферонотерапии у больных хроническим гепатитом С с устойчивым вирусологическим ответом на нее, касающихся профилактики прогрессирования фиброза/цирроза печени, уменьшения степени портальной гипертензии, профилактики гепатоцеллюлярной карциномы, снижения уровня смертельных исходов от всех причин.



Как известно, основной целью противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) является элиминация вируса. Разработка и внедрение в клиническую практику пегилированных интерферонов (ИФН) позволили существенно повысить эффективность лечения. Достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) считается основной мерой профилактики прогрессирования фиброза, предупреждения развития цирроза печени и его осложнений, в частности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). По данным профессора М. Коломбо, у пациентов с ХГС к факторам повышенного риска прогрессирования фиброза

с последующим развитием цирроза печени относятся пожилой возраст, мужской пол, наличие 3-го генотипа вируса, систематическое употребление алкоголя, сахарный диабет<sup>1</sup>. Результаты многочисленных исследований доказано, что ИФН-терапия снижает риск прогрессирования фиброза и цирроза печени у пациентов с ХГС, достигших УВО. Во французском исследовании оценивали влияние ИФН-терапии на прогрессирование фиброза у 126 больных ХГС, достигших УВО<sup>2</sup>. Медиана длительности наблюдения составила 3,3 года. По словам профессора М. Коломбо, несмотря на определенные методологические погрешности, полу-

ченные данные позволили судить о способности ИФН-терапии снижать степень фиброза у значительной части пациентов с ХГС и наличии прямой корреляции между достижением УВО и уменьшением риска прогрессирования фиброза. Общеизвестным стандартом лечения ХГС является комбинированная противовирусная терапия пегилированным ИФН и рибавирином. R. D'Ambrosio и соавт. оценивали роль пегилированного ИФН в сочетании с рибавирином в уменьшении степени фиброза и регрессии цирроза печени у больных ХГС с УВО на лечение<sup>3</sup>. В исследовании участвовали 38 пациентов с ХГС и фиброзом, достигших

<sup>1</sup> McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I. et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry // JAMA Intern. Med. 2014. Vol. 174. № 2. P. 204–212.

<sup>2</sup> Maylin S, Martinot-Peignoux M., Moucari R. et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C // Gastroenterology. 2008. Vol. 135. № 3. P. 821–829.

<sup>3</sup> D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M.G. et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis // Hepatology. 2012. Vol. 56. № 2. P. 532–543.

Сателлитный симпозиум компании BIOCAD

УВО на фоне противовирусной терапии. Спустя пять лет после достижения УВО данные повторной биопсии показали регресс цирроза печени у 61% участников исследования.

Поздняя стадия фиброза печени характеризуется формированием портальной гипертензии. Одним из клинических преимуществ интерферонсодержащих режимов у больных ХГС, достигших УВО, является профилактика и уменьшение степени портальной гипертензии. В австралийском исследовании с участием 47 пациентов с ХГС и циррозом печени оценивали влияние УВО, достигнутого на фоне терапии пегилированным ИФН в сочетании с рибавирином, на градиент печеночного венозного давления (ГПВД)<sup>4</sup>. Результаты продемонстрировали снижение ГПВД у пациентов, достигших УВО, и связь между снижением ГПВД, гистологическим ответом и УВО. Это позволило исследователям предположить, что УВО ассоциирован со снижением риска кровотечений, поскольку уменьшается степень портальной гипертензии. Данный вывод был подтвержден результатами ряда других исследований, которые показали, что у больных ХГС с циррозом печени, достигших УВО, снижается риск развития варикозного расширения вен пищевода, а следовательно, риск кровотечений (рис. 1)<sup>5,6</sup>.

В международное многоцентровое исследование были включены 530 пациентов с продвинутыми стадиями инфекции, вызванной вирусом гепатита С, находившихся под наблюдением в клиниках Евросоюза и Канады<sup>7</sup>. Средний период наблюдения составил 8,4 года. Со-

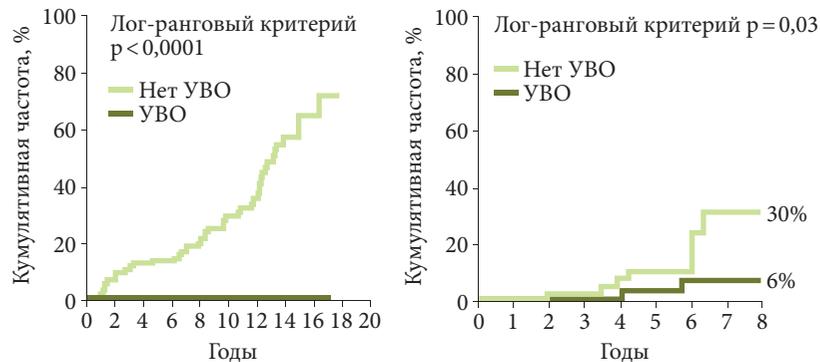


Рис. 1. Влияние УВО на развитие варикозного расширения вен пищевода у пациентов с циррозом, инфицированных вирусом гепатита С

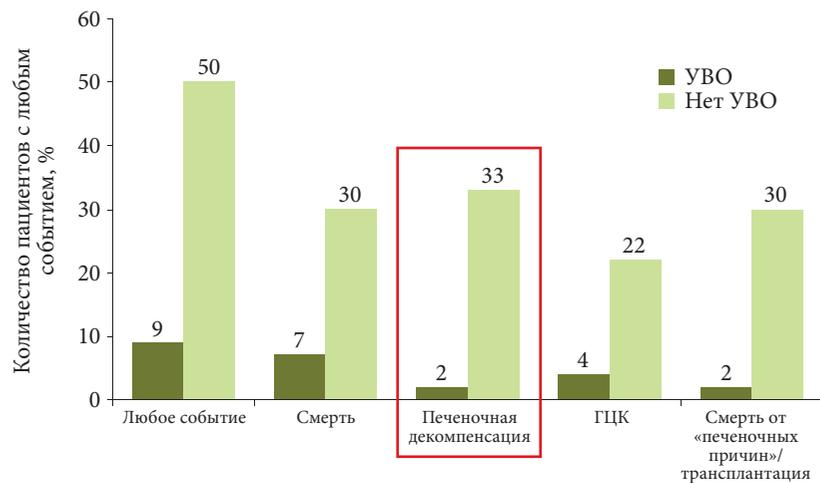


Рис. 2. Исходы интерферонотерапии у пациентов с продвинутыми стадиями инфекции, вызванной вирусом гепатита С

гласно результатам исследования, достижение УВО снижает смертность, частоту декомпенсации функции печени и развития ГЦК в 3–10 раз (рис. 2).

Убедительные данные получены также французскими учеными, подтвердившими клинические преимущества достижения регрессии цирроза у пациентов, достигших УВО

(рис. 3)<sup>8</sup>. По мнению профессора М. Коломбо, достижение регрессии цирроза – более важный показатель прогноза пациентов с ХГС, чем показатель достижения УВО.

Профилактику ГЦК можно рассматривать как еще одно важное клиническое преимущество интерфероновых режимов терапии у пациентов с ХГС, достигших

<sup>4</sup> Roberts S., Gordon A., McLean C. et al. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 5. № 8. P. 932–937.

<sup>5</sup> Bruno S., Crosignani A., Facciotto C. et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study // Hepatology. 2010. Vol. 51. № 6. P. 2069–2076.

<sup>6</sup> D'Ambrosio R., Aghemo A., Rumi M.G. et al. The course of esophageal varices in patients with hepatitis C cirrhosis responding to interferon/ribavirin therapy // Antivir. Ther. 2011. Vol. 16. № 5. P. 677–684.

<sup>7</sup> Van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis // JAMA. 2012. Vol. 308. № 24. P. 2584–2593.

<sup>8</sup> Mallet V., Gilgenkrantz H., Serpaggi J. et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 149. № 6. P. 399–403.

гастроэнтерология

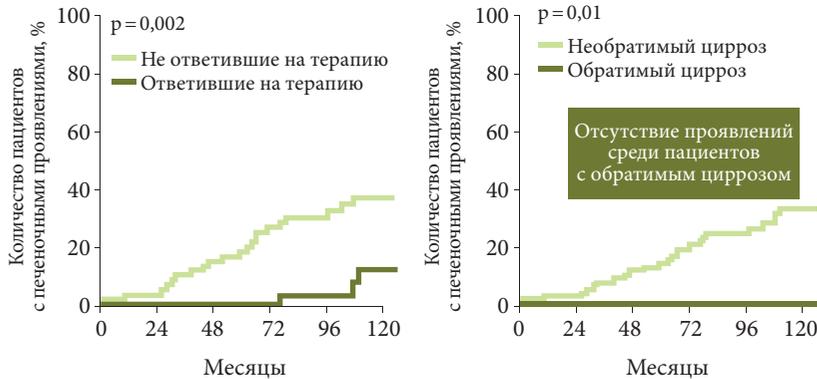


Рис. 3. Влияние регрессии цирроза на клинические проявления

УВО. Метаанализ наблюдательных исследований показал, что риск развития ГЦК снижается у большинства пациентов, достигших УВО на фоне противовирусной терапии с включением пегилированного интерферона и рибавирина<sup>9</sup>. Однако у ряда пациентов риск развития ГЦК сохраняется.

Добиться превентивного эффекта ИФН-терапии в аспекте развития ГЦК удастся не всегда. Это связано прежде всего с тем, что больные ХГС слишком поздно обращаются за медицинской помощью. У ряда пациентов имеются факторы риска развития ГЦК (пожилой возраст, мужской пол, наличие 3-го генотипа вируса, систематическое употребление алкоголя, сахарный диабет). «Как только УВО достигнут, пациенту кажется, что риск миновал и можно вернуться к прежнему пагубному образу жизни. Доказано, что у лиц, употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах, даже после достижения УВО рак печени развивается чаще, чем у тех, кто отказался от употребления алкоголя», – пояснил докладчик.

Безусловно, еще одним значимым клиническим преимуществом у па-

циентов с ХГС, достигших УВО на интерферонсодержащих режимах, является снижение смертности, обусловленной не только «печеночным исходом», но и любыми причинами. Системный обзор 129 исследований ИФН-терапии с участием 34 563 пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, продемонстрировал, что достижение УВО ассоциировано со снижением смертности от всех причин на 62–84%, риска развития ГЦК – на 68–79%, риска потребности в трансплантации печени – на 90%<sup>10</sup>.

В Тайване проводилось исследование взаимосвязи между противовирусным лечением и внепеченочными исходами у пациентов, инфицированных 1-м и 2-м генотипами вируса С<sup>11</sup>. Больные были разделены на две группы. Пациенты первой группы (n = 12 384) получали противовирусную терапию пегилированным ИФН в сочетании с рибавирином, пациенты второй группы (n = 24 678) не получали противовирусную терапию. Кумулятивная восьмилетняя заболеваемость почечной недостаточностью, острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом была ниже в группе

пациентов, получавших противовирусную терапию с включением ИФН, по сравнению с группой пациентов, не получавших ее. Так, показатель кумулятивной заболеваемости терминальной стадией болезни почек в группе противовирусной терапии составил 0,15% по сравнению с 1,32% в группе, где лечение отсутствовало. Обратите внимание: противовирусная терапия оказалась безопасной для пациентов с аутоиммунными заболеваниями. «Это свидетельствует о том, что с помощью интерферонсодержащих режимов больного можно избавить не только от гепатита С, но и от сопутствующих заболеваний. Главное, чтобы пациент оставался под наблюдением специалистов», – констатировал профессор М. Коломбо.

Завершая выступление, докладчик привел несколько рекомендаций EASL в отношении пациентов с ХГС, достигших УВО<sup>12</sup>:

- у пациентов без цирроза печени через 48 недель после лечения следует повторно определить уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и РНК вируса гепатита С. При нормальном значении АЛТ и отрицательном анализе на РНК вируса гепатита С пациентов снимают с учета (В1);
- пациенты с исходно имевшимися дополнительными факторами поражения печени (употребление алкоголя, сахарный диабет 2-го типа) должны регулярно подвергаться тщательной клинической оценке;
- точная продолжительность наблюдения, связанная с риском ГЦК, у пациентов с прогрессирующим фиброзом и циррозом в настоящее время не установлена. Скорее всего этот срок неограничен (В1). ●

<sup>9</sup> Morgan R.L., Baack B., Smith B.D. et al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies // Ann. Intern. Med. 2013. Vol. 158. № 5. Pt. 1. P. 329–337.

<sup>10</sup> Hill A., Saleem J., Simmons B., Cooke G. Effects of sustained virological response on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 34,563 patients with hepatitis C infection. 65<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, 2014.

<sup>11</sup> Hsu Y.C., Ho H.J., Huang Y.T. et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection // Gut. 2015. Vol. 64. № 3. P. 495–503.

<sup>12</sup> European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // J. Hepatol. 2015. Vol. 63. № 1. P. 199–236.

# АЛЬГЕРОН®

## цепэгинтерферон альфа-2b

www.kurs.biocad.ru



www.algeron.ru

## СВЕТЛЫЙ МИР ВПЕРЕДИ!

- 📍 Первый российский оригинальный препарат пегилированного интерферона альфа\*
- 📍 Высокие показатели вирусологического ответа
- 📍 Длительная циркуляция интерферона альфа в крови за счет стабильной связи с молекулой полиэтиленгликоля\*\*
- 📍 Готовая форма раствора для инъекции
- 📍 Высокая удельная противовирусная активность\*\*

На правах рекламы.

Альгерон® (цепэгинтерферон альфа 2-b).

Рег. удостоверение: ЛП-002017 от 28.02.2013 г.

**Показания:** Лечение первичного хронического активного гепатита С в составе комбинированной терапии с рибавирином у взрослых пациентов с положительной РНК вируса гепатита С, в том числе и с клинически стабильной ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/хронический гепатит С, при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени.

**Противопоказания и относительные противопоказания:** Повышенная чувствительность или непереносимость любых компонентов препарата Альгерон® или рибавирина. Декомпенсированный цирроз печени. Аутоиммунные заболевания. Декомпенсированные заболевания щитовидной железы. Эпилепсия и/или заболевания ЦНС. Тяжелые соматические и психические заболевания. Злокачественные новообразования. Гемоглобинопатии. Беременность и период лактации. Возраст до 18 лет. Выраженное угнетение костномозгового кроветворения. Одновременный прием с телиовидином, миелотоксичными препаратами. Нарушения, связанные со свертывающей системой крови. При ВИЧ-инфекции — число CD4+—клеток менее 200 в мкл или менее 100 при вирусной нагрузке более 5000 копий/мл

**Способ применения и дозы:** При комбинированной терапии с рибавирином Альгерон® применяется в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг на кг массы тела 1 раз в неделю, в том числе с клинически стабильной ко-инфекцией ВИЧ.

**Срок годности:** 2 года

**Фармакотерапевтическая группа:** Цитокин. Код АТХ: L03AB14.

**Побочные реакции:** Аллергические реакции; возможны аллергические реакции, включая сыпь, зуд. Могут наблюдаться тошнота, диарея, озноб, повышение температуры тела, утомляемость, потеря аппетита, мышечные и головные боли, боли в суставах, депрессии, эмоциональная лабильность, изменения в месте введения, потливость, а также лейко- и тромбоцитопения. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С могут наблюдаться зубная боль, заторможенность, апатия, галлюцинации, гипомания, боль в спине, желтушность кожи.

**Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Данная информация предназначена исключительно для профессиональной деятельности фармацевтических и медицинских работников. Для получения дополнительной информации о противопоказаниях и побочных реакциях обратитесь к инструкции по медицинскому применению.

\* Препарат охраняется патентом RU 2447083, опубликованным 10.04.2012 г.

\*\* Данные по изучению физико-химических и фармакокинетических свойств молекулы цепэгинтерферон альфа-2b

**BIOCAD**  
Biotechnology Company<sup>†</sup>

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна  
ул. Связи, д. 34, лит. А, тел.: 8 (812) 380-49-33,  
biocad@biocad.ru, www.biocad.ru

<sup>†</sup> Биотехнологическая компания

# XV Конгресс детских инфекционистов России

## «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

8—10 декабря 2016 года

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации (РАНХиГС),  
Москва, проспект Вернадского, 84, стр. 2, корпус 6

### Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Департамент здравоохранения г. Москвы
- НП «Национальная медицинская палата»
- Российская академия наук
- ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
- Союз педиатров России
- ООО «Диагностика и Вакцины» (ООО «ДИАВАКС»)

### Основные научные направления конгресса

1. Трудные вопросы ведения инфекционных больных. Разборы клинических случаев.
2. Новые подходы к лечению респираторных вирусных инфекций у детей.
3. Герпетические инфекции у детей.
4. Поражение печени инфекционной этиологии.
5. ВИЧ-инфекция — угроза здоровью нации.
6. Нейроинфекции.
7. Зооантропонозные инфекции.
8. Туберкулез: диагностика и профилактика.
9. Вирусные диареи.
10. Фаготерапия и фагопрофилактика.
11. Инфекционные заболевания у детей мигрантов.
12. Вакцинопрофилактика в России: есть куда стремиться.
13. Инфекционные заболевания у соматических больных: диагностика, лечение и профилактика.
14. Иммунная терапия: настоящее и будущее.
15. Инфекции, передающиеся половым путем.
16. Инфекции кожных покровов.

**Регистрационный взнос** в размере 1 100,00 (одна тысяча сто) рублей должен быть переведен на расчетный счет общества с ограниченной ответственностью «Диагностика и Вакцины» (ООО «ДИАВАКС»), ПАО Сбербанк г. Москва, ИНН 7701122472, КПП 771701001, р/с 40 70 28 10 73 83 10 10 25 27, к/с 30 10 18 10 40 00 00 00 02 25, БИК 044525225. В регистрационный взнос входит: присутствие на всех заседаниях, получение бейджа и портфеля участника конгресса, размещение тезисов в сборнике конгресса.

**Тезисы** принимаются до 30 октября 2016 года. Тезисы должны быть высланы по e-mail [chinf-tezis@mail.ru](mailto:chinf-tezis@mail.ru)

**Правила оформления тезисов:** редактор: MS Word. Шрифт: Times New Roman 12, через 1,5 интервала. Отступы: сверху, снизу, слева, справа – 2,5 см. Объем не более одной страницы. Параметры страницы: А4 (портрет). Название работы печатается в верхнем регистре жирным шрифтом без сокращений, далее надо обязательно указать фамилии авторов, организацию, город и страну.

**Оплата тезисов:** для публикации тезисов необходимо заплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Диагностика и Вакцины» (ООО «ДИАВАКС») либо оплатить регистрационный взнос, куда уже входит сбор на публикацию тезисов. Фото или скан квитанции платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должны быть высланы по mail [chinf-tezis@mail.ru](mailto:chinf-tezis@mail.ru) с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия.

**Конкурс молодых ученых:** в рамках конгресса пройдет конкурс молодых ученых в виде постерной сессии. В конкурсе могут принять участие лица до 35 лет (студенты, ординаторы, аспиранты и др.). По всем вопросам обращаться в организационный комитет конгресса.

**Гостиница:** по вопросам размещения в гостинице обращаться к Кан Нелли Юрьевне. Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

**Организатор выставки** — ООО «Диагностика и Вакцины» (ООО «ДИАВАКС»).

В соответствии с планом образовательных мероприятий, реализуемых Ассоциацией педиатров-инфекционистов в рамках проекта по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, конгресс аккредитован координационным советом при МЗ РФ по программе непрерывного медицинского и фармацевтического образования, с присвоением 12 кредитов. Для получения кредитов необходима предварительная регистрация участника.

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.  
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

**(495) 234 07 34**

**[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)**



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения



# ТАБЛЕТКИ №30 Орниксил

- БОЛЬШЕ ЧЕМ  
ПРОСТО ЗАЩИТА



- Способствует нормализации печеночных показателей
- Восстанавливает функциональную активность желчного пузыря
- Положительно влияет на обмен липидов
- Оказывает положительный эффект на клиническую симптоматику
- Хорошо переносится

**В КАЖДОЙ ТАБЛЕТКЕ СОДЕРЖИТСЯ:** Орнитин - 200 мг, Силимарин - 70 мг, Артишок - 200 мг/  
**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Гепатопротектор, дезинтоксикант, гипозотемический, гипоаммидемический, желчегонный, мочегонный.

**РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРИНИМАТЬ:** *Препарат применяют в комплексном лечении заболеваний печени, желчного пузыря и почек различной этиологии, в том числе:*

Хронический вирусный гепатит. Терапия пациентов с подострой, персистирующей и активной хронической формой вирусного гепатита; Период реабилитации после перенесенной острой формы вирусного гепатита; Поражения печени, связанные с нарушением жирового обмена, в том числе стеатоз (жировой гепатоз) и жировая дистрофия печени; Цирроз печени различной этиологии; Препарат применяется также в комплексной терапии пациентов с нарушениями липидно-холестеринового обмена; Печеночная энцефалопатия; Острый и хронический холецистит, холангит, гипокинетический вариант дискинезии желчевыводящих путей; Препарат применяется также в комплексной терапии у пациентов с почечнокаменной болезнью; Лекарственные поражения печени и период приема препаратов, обладающих гепатотоксическими свойствами: Отравления галогенированными углеводородами и тяжелыми металлами; Отравления растворителями органического происхождения; Поражения печени, связанные с употреблением алкоголя, в том числе у пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом, и при острых отравлениях этиловым спиртом.



**NOVATOR PHARMA  
PHARMACEUTICAL COMPANY**

Адрес : 121354, г.Москва, ул. Дорогобужская, д. 14, корпус 10  
 Телефон : +8 (495) 645-69-03  
 E-mail : info@novator-pharma.ru  
 Web : www.novator-pharma.ru

Для более подробной информации,  
см. инструкцию по применению.

реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.