

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

28
2014*гастроэнтерология №2*

Обзор

Роль блокаторов желудочной секреции при хроническом панкреатите

Лекции для врачей

Лекарственное поражение печени при ожирении

Медицинский форум

Постхолецистэктомический синдром: способы коррекции

Тройная терапия хронического гепатита С
Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Можно ли предотвратить фиброз печени?

Бускопан®

гиосцина бутилбромид

золотой стандарт
спазмолитической терапии¹

№1
в мире¹



- **БЫСТРОЕ²** устранение болей и спазмов в области живота
- **БЕЗОПАСНОЕ^{3,4}** лечение различных болей в животе, связанных со спазмом
- **ДЛИТЕЛЬНЫЙ⁵** спазмолитический эффект: 3–6 часов
- **ТЕРАПИЯ КУРСОМ И «ПО ТРЕБОВАНИЮ»⁶**
- **ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ⁷**: ЖКТ (нижние и верхние отделы), желчевыводящие пути, мочеполовая система

¹Диагностика и лечение в системе первичной медицинской помощи (NICE), февраль 2008 г. Бускопан — спазмолитик №1 в мире в категории спазмолитических средств. IMS OTC RV, 2013

²Mueller-Lissner et al. Pharmacology and Pharmacy, 2011, 2, 82–87

³ИМП (Инструкция по медицинскому применению)

⁴G.N. Tytgat. Drugs 2007; 67 (9): 1343–1357

⁵М.Ф. Осипенко et al. Гастроэнтерология 11|2013| Приложение consilium medicum

⁶Е.А. Белоусова et al. Фарматека № 7 — 2012

⁷Brian E. Lacy et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2013; 48: 926–935.

Краткая информация по медицинскому применению препарата БУСКОПАН®

МНН: гиосцина бутилбромид

Регистрационный номер: П N014393/01

Лекарственная форма (дозировки): таблетки, покрытые оболочкой (10 мг). **Показания к применению:** Печеночная колика, желчная колика, спастическая дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря, холецистит, кишечная колика, пилороспазм, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в составе комплексной терапии), альгодисменорея. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к гиосцину бутилбромиду или любому другому компоненту препарата. Миастения гравис, магаколон. Дети до 6-ти лет. Беременность, период лактации. Таблетка Бускопана содержит 41,2 мг сахарозы. Максимально рекомендованная суточная доза (10 таблеток) содержит 411,8 мг сахарозы. Пациентам с редкими наследственными нарушениями (непереносимость фруктозы), такими, как мальабсорбция глюкозы-галактозы или недостаточность сахарозы-изомальтазы, не должны принимать препарат. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Если врачом не назначено иначе, рекомендуется следующий режим дозирования: взрослые и дети старше 6 лет: по 1–2 таблетки 3–5 раз в день, заливая водой. Препарат не должен применяться ежедневно более 3 дней без консультации врача. **Срок годности:** 5 лет. **Отпуск из аптек:** Без рецепта врача. Полная информация предоставлена в инструкции по медицинскому применению.

реклама



 **Boehringer
Ingelheim**

000 «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
8-800-700-99-93

buscopan.medportal.ru

Таблетки, покрытые оболочкой П N014393/01
Для специалистов системы здравоохранения

Содержание

Люди. События. Даты

Здравоохранение сегодня

Практическая гастроэнтерология – 2014

4

Лечение симптомов изжоги Париетом 10 мг

6

Медицинские новости

AbbVie подала заявку на регистрацию своего полностью перорального, безинтерферонового режима терапии гепатита С

10

Обзор

Л.В. МАСЛОВСКИЙ

Место блокаторов желудочной секреции в лечении хронического панкреатита

12

Лекции для врачей

Т.Е. ПОЛУНИНА

Ожирение и лекарственное поражение печени

20

Медицинский форум

XXXX Юбилейная научная сессия ЦНИИГ

«Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии»

Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хемии/А. Менарини»

Билиарный панкреатит: миф или реальность?

26

XIX ежегодный конгресс «Гепатология сегодня»

Сателлитный симпозиум компании MSD

Тройная терапия хронического гепатита С с боцепревирином: от общих принципов к конкретному пациенту

34

16-й Международный Славяно-Балтийский научный форум

«Санкт-Петербург – Гастро-2014»

Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

Бускопан в алгоритмах ведения пациентов

с синдромом раздраженного кишечника

42

Сателлитный симпозиум компании Rottapharm

Анализ международных исследований по препаратам группы А05

«Лекарственные средства для лечения заболеваний печени»

48

ISSN 2307-3586

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

O.D. OSTROUMOVA, 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.

Scientific Editor

Gastroenterology

O.N. MINUSHKIN

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 Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

O. AVDEYEVA

med3@webmed.ru

Contents

People. Events. Date

Public health service today

Practical gastroenterology – 2014 4

Pariet 10 mg for treatment of heartburn 6

Medical news

AbbVie submits for marketing authorization its investigational, all-oral, interferon-free regimen for the treatment of hepatitis C 10

Review

L.V. MASLOVSKY

Role for blockers of gastric secretion in treatment of chronic pancreatitis 12

Clinical lectures

T.Ye. POLUNINA

Obesity and drug-induced liver injury 20

Medical forum

XXXX Anniversary scientific session of the Central research institute of gastroenterology 'Debating points in gastroenterology'

Berlin-Chemie/A. Menarini satellite symposium
Biliary pancreatitis: myth or reality? 26

XIX annual congress 'Hepatology Today'

MSD satellite symposium
Boceprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C: from general principles to individual patient 34

16 International Slavo-Baltic scientific forum 'Saint Petersburg – Gastro 2014'

Boehringer Ingelheim satellite symposium
Buscopan in the treatment regimens for patients with irritable bowel syndrome 42

Rottapharm satellite symposium

Analysis of international trials on group A05 drug products
'Medicinal products for the treatment of liver diseases' 48



ЮБИЛЕЙНАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 6 по 8 октября 2014 года

**Москва, проспект Вернадского, д. 84,
ст. метро «Юго-Западная»**

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Юбилейной Объединенной Двадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 6 по 8 октября 2014 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро “Юго-Западная”).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения. В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели пройдут как традиционные мероприятия, так и специальные, приуроченные к юбилею. Как и на предыдущих Неделях, будет продолжено обсуждение клинических рекомендаций; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями и мастер-классами. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

Научные симпозиумы будут проходить в шести залах, расположенных в двух корпусах академии.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделей **с 3 по 5 октября 2014 года** будет проведена 82-я Международная осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Почтовый адрес для переписки и справок: 119146, Москва, а/я 31, «ГАСТРО».

Телефон для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: fin.fin@ru.net , rga-org@yandex.ru.

Адреса в Интернете: www.gastro.ru , www.liver.ru.



Практическая гастроэнтерология – 2014

Конференция «Практическая гастроэнтерология – 2014» состоялась в здании правительства Москвы 31 марта 2014 г. и была посвящена актуальным вопросам диагностики, лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения. В ней приняли участие свыше 250 практикующих врачей поликлиник и стационаров Москвы и Московской области.

Организаторами мероприятия стали Научное общество гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу и компания «ИИСИ Медикал» (EES Medical), специализирующаяся на проведении образовательных медицинских конференций.

Конференцию открыл ее председатель – вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ (ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ), д.м.н., профессор Олег Николаевич МИНУШКИН.

В рамках конференции были прочитаны две лекции. Одну из них профессор Григорий Григорьевич КАРМАЗАНОВСКИЙ (ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского») посвятил современным методам лучевой диагностики заболеваний органов пищеварения. Он рассказал о значимости и возможностях новейших лучевых методов диагностики, таких как мультиспиральная компьютерная томография, ангиография, позитронно-эмиссионная томография, и нелучевых методов – ультразвукового исследования с контрастным усилением и без такового и комплекса методик магнитно-резонансной томографии. Эти методы позволяют решать задачи дифференциальной диагностики злокачественных опухолей, стадирования опухоли, то есть установления распространенности и степени поражения, и оценки резектабельности опухоли, ранних и поздних послеоперационных осложнений, метастазирования. Таким образом, современные методы лучевой диагностики расширили диапазон доклинической диагностики бессимптомных заболеваний, позволили перевести выявляемость многих опухолей из 3–4-й стадии в 1–2-ю.

Лекция профессора Елены Александровны БЕЛОУСОВОЙ (главный гастроэнтеролог Московской области, заведующая кафедрой гастроэнтерологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского) была посвящена диагностике и лечению микроскопического колита – лимфоцитарного и коллагенового. Эта патология относится к воспалительным заболеваниям толстой кишки, этиология которой до сих пор неизвестна. В распространенности заболевания прослеживается «северно-южный градиент», то есть частота болезни выше в северных регионах. Заподозрить микроскопический колит можно при наличии у больного непрерывной водной диареей на протяжении свыше четырех недель при отсутствии видимых эндоскопичес-

ких изменений. Диагноз подтверждается пошаговой биопсией слизистой оболочки толстой кишки. Для лимфоцитарного колита характерны интраэпителиальные лимфоциты более 10 на 100 эпителиоцитов. При коллагеновом колите обнаруживают слой коллагена толщиной более 10 микрон (при неполном микроскопическом колите полоска коллагена менее 10 микрон). В лечении данной патологии хорошо зарекомендовал себя топический глюкокортикостероид будесонид с продолжительностью приема до десяти недель.

Доктор медицинских наук Леонид Витальевич МАСЛОВСКИЙ (кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ) осветил новые аспекты применения известного лекарственного растения артишока и экстракта его листьев препарата Хофитол. Область его применения за последние годы значительно расширилась. С учетом гепатопротективного, гиполипидемического, мочегонного и антигипертензивного действия Хофитол активно используют при заболеваниях печени и желчевыводящей системы, в частности при неалкогольном стеатогепатите, билиарном сладже, метаболическом синдроме. Хофитол также эффективен при функциональных расстройствах (диспепсии, синдроме раздраженного кишечника с запорами, расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди и их комбинациях), при которых проявляются его прокинетические, холеретические, противовоспалительные и пребиотические свойства. В силу высокого профиля безопасности препарат можно применять у беременных и детей. Профессор Мария Дмитриевна АРДАТСКАЯ (кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ) отметила наиболее значимые факторы, приводящие к нарушению микробиоценоза тонкой кишки и формированию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Она назвала приоритетные методы диагностики СИБР, их преимущества и недостатки. Давая характеристику лечебно-профилактическим мероприятиям при СИБР, докладчик подробно остановилась на преимуществах невсасывающихся антибиотиков, в частности рифаксимины, с широким спектром антимикробной активности.

В продолжение темы СИБР выступила врач-гастроэнтеролог поликлиники № 1 ФГБУ УД Президента РФ Марина Анатоль-



Здравоохранение сегодня

евна КРУЧИНИНА, продемонстрировав на собственном материале развитие и отрицательное влияние СИБР на течение дивертикулярной болезни толстой кишки. Коррекция СИБР с помощью невсасывающихся антибактериальных препаратов (Альфа нормикс) значительно уменьшала симптоматику и улучшала качество жизни пациентов.

Профессор О.Н. Минушкин особое внимание уделил вопросам оптимизации терапии заболеваний печени. В первом выступлении он изложил патогенетические подходы к лечению заболеваний печени, сопровождаемых клинко-биохимическим синдромом холестаза. Эффективным препаратом при холестатических болезнях печени был назван Гептрал, продемонстрировавший в ходе исследования, проведенного на кафедре гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, максимально быстрый и полный эффект у больных алкогольным гепатитом. Эффект зависел от дозы Гептрала и продолжительности лечения.

В другом сообщении профессор О.Н. Минушкин поделился опытом лечения больных жировым гепатозом и стеатогепатитом различной этиологии (алкогольного и неалкогольного генеза). Пациенты получали препарат Ливолин Форте, содержащий эссенциальные фосфолипиды, витамины группы В, витамин Е и никотинамид. Шестимесячная терапия этим препаратом приводила к снижению индекса фиброза у больных неалкогольным стеатогепатитом и нормализации основных биохимических показателей.

Доклад профессора О.Н. Минушкина, д.м.н. Л.В. Масловского и к.м.н. Ольги Ивановны ИВАНОВОЙ был посвящен клиническому эффекту печеночного протектора Резалют Про у больных хроническим алкогольным стеатогепатитом легкого и среднетяжелого течения. Препарат показал гепатопротективное и гипохолестеринемическое действие, хорошую переносимость. Резалют Про значительно улучшал качество жизни пациентов. Продемонстрировав преимущество препарата, авторы рекомендовали его к более широкому использованию.

О дифференцированном применении ферментных препаратов в лечении хронического панкреатита рассказал д.м.н. Л.В. Масловский. По его словам, для коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы наиболее предпочтительны микронизированные ферменты, а для купирования болевого синдрома – таблетированные. Мнение докладчика совпадает с мнением ведущих отечественных гастроэнтерологов. Особое внимание Л.В. Масловский уделил полиферментному препарату Пангрол 10 000 и 25 000, произведенному по инновационной технологии, обеспечивающей более полное высвобождение липазы из мини-таблеток и ее пролонгированное действие в кишечнике по сравнению с аналогами.

Тему патологии печени продолжил д.м.н., профессор Игорь Владимирович ЗВЕРКОВ (кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ). Он проанализировал влияние монотерапии в течение трех и шести месяцев гепатопротекторами растительного происхождения – Силимарином и Сибектаном на интенсивность фиброзообразования в печени у больных хроническим гепатитом различной этиологии. Применение этих препаратов приводило к достоверному

снижению интенсивности фиброза печени. Препараты продемонстрировали также антидистрофический эффект, что выразилось в уменьшении биохимических признаков цитолиза и холестаза.

Во втором выступлении И.В. Зверков рассказал о подходах к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) 0–1-й стадии. Он остановился на результатах применения препарата Пепсан-Р в форме геля и капсул. Пепсан-Р уменьшал симптомы ГЭРБ у абсолютного большинства пациентов. В 50% случаев наблюдалась положительная эндоскопическая динамика на 14-й и 28-й день лечения. Пепсан-Р в виде капсул достоверно лучше купировал изжогу, чем Пепсан-Р в форме геля. Переносимость препарата была хорошей. Блокатор тучных клеток Пепсан-Р используется также в лечении пищевой аллергии.

Доктор медицинских наук, профессор Сергей Вениаминович ПЛЮСНИН (3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского) коснулся клинических проявлений, диагностики и лечения функциональных запоров. Он подробно остановился на применении осмотических слабительных средств, в частности препарата Форлак. Рекомендации автора по использованию слабительных препаратов были основаны на данных литературы. Так, международный кохрейновский метаанализ показал, что Форлак у детей достоверно эффективнее лактулозы в восстановлении дефекации и избавлении от абдоминальной боли.

Доцент, к.м.н. Галина Алексеевна ЕЛИЗАВЕТИНА (кафедра гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ) представила материалы по функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в свете Римского консенсуса III. Она привела классификацию, патогенетические механизмы и определение каждого функционального расстройства – от функциональной диспепсии до функциональных нарушений кишечника. Охарактеризовав программы лечения функциональной патологии, Г.А. Елизаветина остановилась на регуляции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, сделав акцент на универсальных регуляторах моторики – тримебутине (отечественный препарат Тримедат). Она озвучила результаты собственных исследований эффективности Тримедата при различных вариантах СРК, отметив его высокую результативность.

Темой доклада Г.А. Елизаветиной, О.Н. Ивановой и О.Н. Минушкина стала железодефицитная анемия (ЖДА) – ее диагностика и лечение препаратами железа. Препарат Сидерал (липосомальное железо), полученный с помощью нанотехнологии, продемонстрировал хорошую эффективность в лечении ЖДА, отличную переносимость. Результаты исследования показали необходимость пролонгированного применения Сидерала.

Выступление каждого специалиста вызывало большой интерес. Присутствовавшие на мероприятии терапевты и гастроэнтерологи смогли обменяться опытом и пополнить багаж знаний. Специально для участников конференции была организована выставка лекарственных средств разных фармпроизводителей. ☉

Подготовила Г.А. Елизаветина



Лечение симптомов изжоги Париетом 10 мг

Изжога хорошо знакома большей части людей – 47,5% россиян страдают от этого неприятного симптома. Существует несколько подходов к лечению изжоги, но в последнее время одним из наиболее предпочтительных считается применение ингибиторов протонной помпы, отдельные представители которых имеют показание «изжога» и одобрены для безрецептурного отпуска. Париет® 10 мг позволяет достичь хороших результатов у пациентов с типичными симптомами (изжогой и кислой отрыжкой), улучшить их самочувствие и повысить качество жизни без дополнительного обследования, что соответствует последним мировым тенденциям терапии изжоги.

В последнее время в практике российских докторов безрецептурные ингибиторы протонной помпы (ИПП) в малых дозах завоевывают свое место, что полностью соответствует практике европейских стран, где лечение изжоги безрецептурными ИПП давно является стандартным подходом.

Большой вклад в развитие современного подхода к терапии изжоги внесла компания «Янссен» (фармацевтическое подразделение «Джонсон и Джонсон»), которая признана лидером в области производства и исследований лекарственных средств и одной из самых инновационных мировых фармацевтических компаний. Гастроэнтерология является одним из приоритетных направлений работы компании.

Одним из значимых шагов в развитии гастроэнтерологии стала регистрация препарата Париет® 10 мг для безрецептурного отпуска, а также внесение нового показания (изжога) в инструкцию.

Препарат Париет® уже более 15 лет применяется для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и язвенной болезни и является лидером в своей области. Многолетний успешный опыт доказал его высокую безопасность и эффективность и позволил в 2014 г. зарегистрировать безрецептурную форму отпуска (Париет® 10 мг по 7 и 14 таблеток в упаковке).

Препарат Париет® в дозировке 10 мг теперь показан для лечения диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока, в том числе для лечения симптомов гастроэзофагеального рефлюкса (изжоги и кислой отрыжки). Разработка новых подходов к лечению пациентов с изжогой проходила с участием ведущих экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА).

Под эгидой РГА 21 декабря 2013 г. был проведен экспертный совет по проблеме «Изжога в практике врача-терапевта».

На заседании экспертного совета были рассмотрены вопросы актуальности терапии изжоги как основного симптома ГЭРБ и подходы к терапии с помощью различных групп препаратов. Особое внимание было уделено появлению и назначению безрецептурного ИПП для лечения изжоги Париета 10 мг. Новая форма регистрации Париета 10 мг была представлена медицинскому сообществу в рамках серии конференций «Изжога в практике врача терапевта», организованных при поддержке компании «Янссен». Конференции прошли в марте – апреле 2014 г. во многих городах России: Москве, Санкт-Петербурге, Нижнем Новгороде, Екатеринбурге, Краснодаре, Новосибирске, Самаре. В Москве конференция состоялась 13 марта 2014 г. Конференция про-

шла под председательством профессора А.С. Трухманова. В ней также приняли участие к.м.н. К.В. Ивашкин, доцент Т.Л. Лапина, Е.А. Лосик (кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, УКБ № 2, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова).

В ходе конференции участники рассмотрели подходы к лечению изжоги с помощью безрецептурного препарата Париет® 10 мг.

Была отмечена целесообразность раннего назначения безрецептурного ИПП пациентам без симптомов тревоги с типичными проявлениями диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока, в том числе с симптомами «изжога» и «кислая отрыжка».

Париет® 10 мг в новом статусе – препарат выбора для терапии пациентов с изжогой, поскольку имеет соответствующее показание, высокую клиническую эффективность и безопасность.

Основными целями ведения пациентов с изжогой являются быстрое избавление от беспокоящих симптомов и улучшение качества жизни. Именно поэтому крайне важно быстрое начало антисекреторного действия препарата.

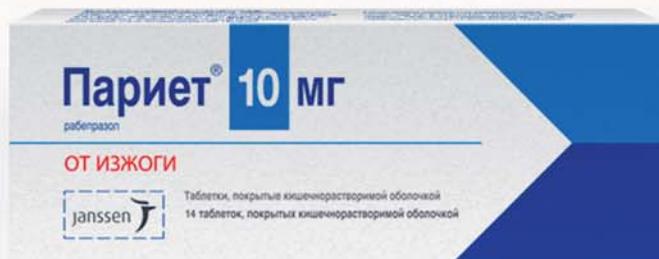
Серия конференций «Изжога в практике врача-терапевта»

Париет® 10 мг

Эффективное купирование изжоги
с первого дня приема

Прием один раз в день
дает круглосуточный контроль изжоги

Париет® – изжоге нет!



Miner et al., Rabeprazole in Nonerosive Gastroesophageal Reflux Disease:
A Randomized Placebo-Controlled Trial, Am J Gastroenterol 2002;97:1332-1339
«Париет 10 мг. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения»

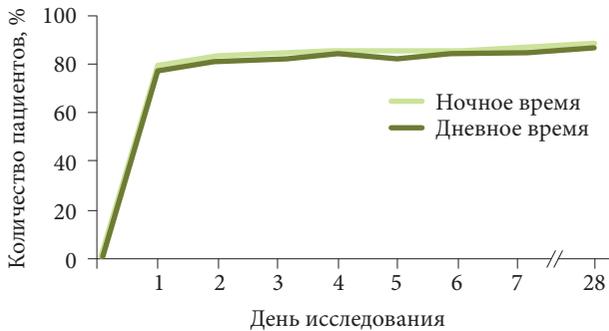


Рис. 1. Полное исчезновение или уменьшение изжоги до слабовыраженной на фоне приема Париета 10 мг

Таблица. Частота побочных эффектов на фоне приема Париета и плацебо

Побочные эффекты	Париет (n = 1064)	Плацебо (n = 89)
Головная боль	10 (3*)%	10 (3*)%
Диарея	8 (2*)%	8 (2*)%
Тошнота	5 (0*)%	5 (0*)%
Ринит	4 (0*)%	4 (0*)%
Боли в животе	4 (1*)%	4 (1*)%
Астения	4 (1*)%	4 (1*)%

* Возможно, вероятно или определенно связано.

Париет® – самый быстрый препарат в классе ИПП¹. Благодаря этому свойству Париет® 10 мг эффективно купирует изжогу с первого дня приема, что подтверждают исследования у пациентов с умеренной и интенсивной изжогой (рис. 1)².

ИПП относятся к одному из наиболее безопасных классов лекарственных средств. При этом в результате многочисленных исследований доказано, что безопасность Париета сопоставима с плацебо (таблица)³.

В одном из докладов о терапии изжоги была подчеркнута важность поддержания интрагастрального

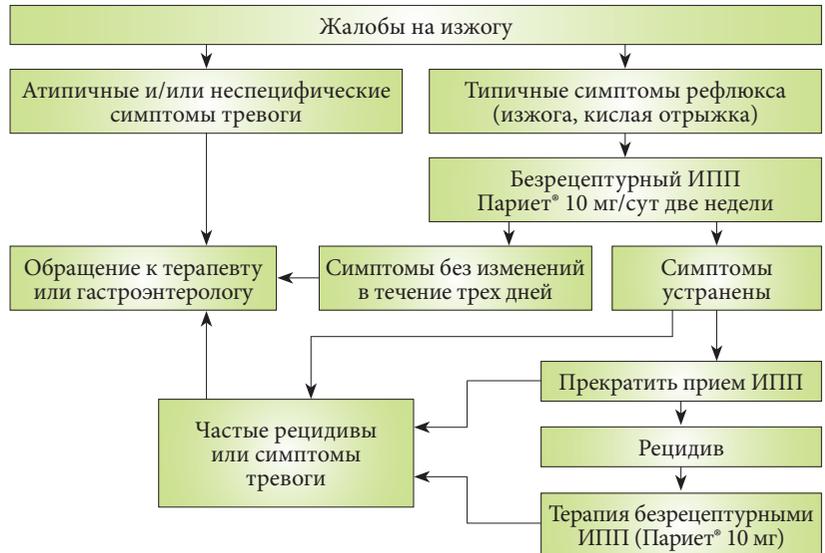


Рис. 2. Алгоритм лечения безрецептурными ИПП

уровня pH > 4 на протяжении длительного периода времени, чтобы обеспечить качество лечения⁴. Париет® обладает этим свойством, обеспечивая круглосуточный контроль изжоги при применении один раз в сутки.

В заключении конференции А.С. Трухманов, главный ученый секретарь Российской гастроэнтерологической ассоциации, профессор, представил решения экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации по применению и назначению препарата Париет® (рабепразол) в дозе 10 мг в безрецептурном статусе. Механизм возникновения изжоги – сложный, многофакторный процесс, подразумевающий активацию комплекса биологически активных веществ.

ИПП признаны наиболее безопасными и эффективными средствами терапии ГЭРБ и могут применяться у больных с изжогой

при наличии соответствующего показания. Антацидные препараты назначаются для быстрого купирования изжоги, однако в силу значительно меньшей активности в лечении ГЭРБ не могут использоваться в качестве длительной монотерапии.

При типичных симптомах рефлюкса первичным пациентам рекомендована терапия Париетом 10 мг (рис. 2)⁵.

По данным многочисленных исследований, доза оригинального рабепразола – Париета 10 мг имеет доказанный антисекреторный эффект, является безопасной и рекомендована для безрецептурного отпуска. Препарат Париет® 10 мг показан для лечения симптомов диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока, в том числе гастроэзофагеального рефлюкса (изжоги, кислой отрыжки). ●

Подготовила А. Горчакова

¹ Kromer W, Krüger U, Huber R. et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates // Pharmacology. 1998. Vol. 56. № 2. P. 57–70.

² Jokubaitis L. et al. Poster presented at the American College of Gastroenterology 65 th Annual Scientific Meeting. New York, 2000.

³ Pace F, Annese V, Prada A. et al. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease. A randomised, double-blind, comparative study of rabeprazole and omeprazole 20 mg in acute treatment of reflux oesophagitis, followed by a maintenance open-label, low-dose therapy with rabeprazole // Dig. Liver. Dis. 2005. Vol. 37. № 10. P. 741–750.

⁴ Data on file, Eisai Ltd., London, UK, and Janssen Pharmaceutica Inc., Titusville N.

⁵ Симаненков В.И., Тихонов С.В. Ответственное самолечение пациентов с изжогой // Фарматека. 2014. № 10.



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



21-я
Международная
специализированная
выставка



аптека

МОСКВА

2014

8 – 11
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»
павильон № 7

16+

• лекарственные средства • изделия медицинского назначения • средства гигиены
• гомеопатия • фитотерапия • лечебная косметика • фармацевтические
ингредиенты и сырье • диагностические тест-системы, химические реактивы,
лабораторная диагностика • оборудование для контрольно-аналитических
лабораторий, фармацевтических предприятий и аптек • биологически активные
и пищевые добавки, натурпродукты • детское питание, товары для детей и
новорожденных • минеральные воды: лечебные, столовые • медицинская
техника • медицинская одежда и обувь, лечебный трикотаж, ортопедические
изделия • мебель и оборудование для аптек • информационные технологии и
услуги в фармацевтике • автоматизация и роботизация аптек и аптечных складов
• фармацевтическая и медицинская упаковка • ветеринария • стоматология





AbbVie подала заявку на регистрацию своего полностью перорального, безинтерферонового режима терапии гепатита С

AbbVie 8 мая 2014 г. подала заявку на регистрацию (MAAs) в Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) для одобрения разработанного ею полностью перорального, безинтерферонового режима терапии взрослых пациентов с хроническим вирусным гепатитом С 1-го генотипа. Регистрационная заявка опирается на данные крупнейшей на сегодняшний день клинической программы, исследующей полностью пероральную, безинтерфероновую терапию для лечения пациентов с гепатитом С 1-го генотипа¹, которая включает шесть исследований фазы III среди свыше 2300 пациентов в более чем 25 странах мира. Европейское агентство по лекарственным средствам удовлетворило ходатайство AbbVie об ускоренном рассмотрении заявки.

«Подача документов на регистрацию приближает нас к предоставлению взрослым пациентам с хроническим вирусным гепатитом С 1-го генотипа полностью перорального, безинтерферонового режима, который может стать новым перспективным лечением для сообщества пациентов, живущих с этой хронической инфекцией в Европейском союзе, – отметил Скотт БРЮН (Scott BRUN, M.D.), вице-президент по клиническим разработкам AbbVie. – Этот этап, следующий за подачей заявки на регистрацию нового препарата в США, представляет собой важный шаг для нашего портфеля перспективных разработок».

Предоставлено ускоренное рассмотрение заявки

EMA удовлетворило ходатайство AbbVie об ускоренной оценке АВТ-450/ритонавира, омбитасвира (АВТ-267) и дасабувира (АВТ-333). Подобное назначение дается новым лекарственным средствам, которые представляют значительный интерес для общественного здравоохранения. Рассмотрение заявки AbbVie будет проводиться в рамках централизованной процедуры лицензирования, по завершении которой предоставляется одно разрешение на регистрацию во всех 28 государствах – членах Европейского союза (ЕС). Ускоренная оценка может сократить время рассмотрения заявки Европейским агентством по лекарственным средствам примерно до двух месяцев, но не гарантирует положительного заключения Комитета EMA по лекарственным средствам для применения у людей или финального одобрения Европейской комиссией. В случае одобрения АВТ-450/ритонавир, омбитасвир (АВТ-267) и дасабувир (АВТ-333) могут быть доступны для продажи в ЕС в первом квартале 2015 г.

В мире около 160 млн человек живут с хроническим вирусным гепатитом С², и примерно 3–4 млн человек заражаются каж-

дый год³. В Европе около 17,5 млн человек страдают от хронического гепатита С⁴ с преобладанием 1-го генотипа.

Исследуемый AbbVie режим терапии вирусного гепатита С

Исследуемая схема AbbVie состоит из фиксированной дозы АВТ-450/ритонавир (150/100 мг) в сочетании с омбитасвиром (АВТ-267) 25 мг, принимаемой один раз в день, и дасабувира (АВТ-333) 250 мг, принимаемого дважды в день, в комбинации с рибавирином (дозировка по массе тела) или без него. Сочетание трех различных механизмов действия прерывает процесс репликации вируса гепатита С и позволяет достичь высокой частоты устойчивого вирусологического ответа у разных групп пациентов⁵.

Программа компании AbbVie по разработке терапии вирусного гепатита С

Клиническая программа AbbVie по гепатиту С, направленная на расширение научного знания и клинической помощи, исследует безинтерфероновый, полностью пероральный режим в комбинации с рибавирином или без него с целью достижения высокой частоты устойчивого вирусологического ответа у широкого круга пациентов, в том числе тех, кто обычно плохо поддается лечению, включая не ответивших ранее на терапию на основе интерферона, или у пациентов с поздними стадиями фиброза или циррозом печени.

АВТ-450 был обнаружен в ходе продолжающегося сотрудничества между AbbVie и Enanta Pharmaceuticals (NASDAQ: ENTA), направленного на разработку ингибиторов протеазы вирусного гепатита С, а также схем, включающих ингибиторы протеаз. АВТ-450 предназначен для использования в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения вирусного гепатита С, исследуемыми AbbVie. ●

Источник: пресс-релиз компании AbbVie

¹ Comparison based on review of data from www.clinicaltrials.gov for phase 3a programs of Gilead, BMS and BI as of November 15, 2013.

² Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus // Clin. Microbiol. Infect. 2011. Vol. 17. № 2. P. 107–115.

³ World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Diagnosis, Management and Prevention of Hepatitis C. April 2013. http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/WGO_Hepatitis%20C_Final%20Version.pdf. Accessed April 25, 2014.

⁴ European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. 2014. Vol. 60. № 2. P. 392–420.

⁵ Дополнительную информацию об исследованиях фазы III, проводимых компанией AbbVie, см. на сайте www.clinicaltrials.gov.



28-29 ноября 2014 г.

IX Монотематическая конференция «Хочу все знать о вирусных гепатитах»

г. Москва, отель «Холидей Инн Виноградово»

Конференция освещает проблемы и новые тенденции в ведении и лечении пациентов с вирусными заболеваниями печени. Она проводится в интерактивном формате, что предполагает камерную аудиторию. Цель конференции - обучить врачей методологии применения различных схем противовирусной терапии (как на основе интерферона, так и без него) у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С на разных стадиях патологического процесса; оптимизировать навыки лечения хронического гепатита В в современных условиях.

Подробности на сайте RSL.S.RU

Место блокаторов желудочной секреции в лечении хронического панкреатита

Л.В. Масловский

Адрес для переписки: Леонид Витальевич Масловский, lemas3@yandex.ru

Хронический панкреатит – кислотозависимое заболевание: его течение и прогрессирование поддерживает соляная кислота. Закисление двенадцатиперстной кишки, с одной стороны, способствует развитию неэффективности ферментной терапии, с другой – вызывает повышенную стимуляцию деятельности поджелудочной железы, что поддерживает обострение хронического панкреатита и усиливает болевой синдром. Понимание механизмов, лежащих в основе этого явления, позволяет проводить медикаментозную коррекцию и повышать эффективность терапии данного заболевания.

Ключевые слова: хронический панкреатит, закисление двенадцатиперстной кишки, блокаторы желудочной секреции, пантопразол

Физиология и патофизиология секреции поджелудочной железы

Поджелудочная железа в зависимости от объема и вида пищи за сутки вырабатывает 1,5–2,5 л секрета. Выделяют натошачовую (межпищеварительную) и постпрандиальную (послетрапезную) секрецию. Натошак выделяется 0,2–0,3 мл секрета в минуту, после приема пищи – 4,7–5,0 мл/мин. Продолжительность желудочной секреции составляет 3–4 часа. Эпителий протоков в основном секреторирует воду и электролиты (гидрокарбонаты), обеспечиваю-

щие панкреатическому секрету щелочной рН (7,5–8,8). Гидрокарбонаты сока поджелудочной железы ощелачивают кислое пищевое содержимое желудка при его эвакуации в двенадцатиперстную кишку, останавливая желудочное пищеварение. При этом инактивируется пепсин, который в условиях кислой среды (рН < 7) начал бы переваривать ферменты панкреатического сока. Щелочная реакция создает оптимальные условия для действия панкреатических и кишечных ферментов [1]. Ацинарные клетки за сутки выделяют в двенадцатиперстную киш-

ку 6–20 г пищеварительных энзимов, гидролизующих белки, липиды и углеводы. Протеолитические ферменты синтезируются и выделяются в полость двенадцатиперстной кишки в неактивной форме в виде трипсиногенов, химотрипсиногенов, прокарбокисептидаз и проэластаз. В зоне щеточной каемки энтероцитов фиксирована энтерокиназа, которая отщепляет гексапептид от молекулы трипсиногена, превращая его в трипсин. Под действием трипсина в активные формы переходят остальные протеолитические проферменты. Панкреатическая липаза – основной липолитический фермент, расщепляющий пищевые триглицериды, на долю которых приходится 90% всех поступающих в пищу жиров. Липаза действует на поверхности жира: чем больше его поверхность, тем активнее гидролиз. Эмульгирование жира, обеспечиваемое желчными кислотами и их солями, играет важнейшую роль в его переваривании. Большое значение в кишечном липолизе имеет коэнзим секрета поджелудочной железы – колипаза. Она связывается с липазой в присутствии желчных кислот, которые повышают активность липазы и снижают оптимум действия фермента с рН 9 до

pH 6–7, то есть до реальных значений pH в начальном отделе тонкой кишки. Колипаза способствует адсорбции липазы на слизистой оболочке тонкой кишки, за счет чего повышается ее активность в зоне щеточной каемки и предотвращается абсорбальный транспорт в составе химуса [1].

Выделяют три фазы секреции поджелудочной железы. *Мозговая фаза* имеет сложнорефлекторный механизм. В этой фазе секреция составляет 10–15% от всей постпрандиальной секреции. Основным механизмом стимуляции являются холинергические влияния эфферентов блуждающих нервов на М-холинорецепторы панкреатитов [2]. *Желудочная фаза* секреции реализуется через два типа ваго-вагальных рефлексов – фундо- и антропанкреатический. При этом выделяется около 10% постпрандиального секрета. *Кишечная фаза* секреции имеет наиболее сложный механизм, на нее приходится 70–80% объема постпрандиальной секреции. Кишечная фаза реализуется за счет рефлекторного и гуморального механизмов и подразделяется на дуоденальную и подвздошно-ободочную [3]. Основной является дуоденальная фаза: под действием кислоты желудочного содержимого стимулируется большая по объему и количеству секреция гидрокарбоната. Основным стимулятором – секретин. Его высвобождение S-клетками двенадцатиперстной кишки начинается при pH 4,5, а при снижении pH усиливается. Высвободившийся под влиянием нутриентов холецистокинин (ХЦК) паракринно достигает рецепторов вагусных афферентов и реализует стимулирующий ваго-вагальный рефлекс. Поступление ХЦК в кровоток приводит к прямой стимуляции секреции панкреатических ферментов через соответствующие рецепторы ациноцитов. В кишечной фазе выражено взаимное потенцирование эфферентов секретина и ХЦК, определяющее максимальный объем секреции [1]. Обратное торможение секреции поджелудочной железы имеет

место, когда в просвете двенадцатиперстной кишки возникает избыток ферментов относительно их субстратов. Существует несколько механизмов реализации обратного торможения: холецистокининовый, секретинный, М-холинергический, В-адренергический и др.

При хроническом панкреатите (ХП) возникает недостаточность секреции бикарбоната, что приводит к чрезмерной ацидификации дуоденального химуса кислотным желудочным содержимым. Закисление двенадцатиперстной кишки может стать причиной серьезных нарушений полостного пищеварения с развитием мальдигестии и мальабсорбции. В кислой среде происходит инактивация ферментов поджелудочной железы (при pH < 3,5 инактивация достигает 50%) и разрушение их пепсинами желудочного сока. Кишечное полостное пищеварение зависит не только от секреции ферментов поджелудочной железой, но и от активации трипсиногена энтерокиназой с образованием трипсина и последующей активацией им других протеолитических ферментов. Эти процессы также pH-зависимые. Сбои в данных процессах приводят к нарушению пищеварения, пассажа по тонкой кишке и желчевыделению, к моторным расстройствам желудка. Кроме того, закисление двенадцатиперстной кишки может способствовать преципитации солей желчных кислот, что нарушает эмульгацию жиров и их расщепление липазой с последующим развитием стеатореи и синдрома избыточного бактериального роста.

В этих условиях реакция организма направлена на компенсацию нарушенного пищеварения – происходит стимуляция секреции поджелудочной железы, поскольку под влиянием кислоты выработка секретина продолжается, а нарушенная активация трипсина способствует сохранности ХЦК-релизинг-фактора и выработке ХЦК. При ХП, когда секреторный потенциал поджелудочной железы снижен, избыточная

нагрузка на сохранную паренхиме способна усугубить заболевание и привести к обострению ХП (рис. 1). Таким образом, недостаточность секреции бикарбоната усугубляет ферментную недостаточность (при экзокринной недостаточности поджелудочной железы) или вызывает ее посредством названных механизмов (относительная ферментная недостаточность).

Активация компенсаторных механизмов организма при ХП (гиперсекреция секретина и ХЦК) способствует повышению тканевого и протокового давления в поджелудочной железе и, как следствие, усилению болевого синдрома [4]. Закисление двенадцатиперстной кишки поддерживает развитие данного патологического цикла (рис. 1).

Коррекция ферментной несостоятельности поджелудочной железы ферментными препаратами, в том числе в кишечнорастворимой оболочке, вследствие закисления двенадцатиперстной кишки трипсиногена энтерокиназой может быть неполной. Оболочка растворяется при pH ≥ 5,5. При низких значениях pH в двенадцатиперстной кишке экзогенно поступающие ферменты активируются в нижних отделах кишки. При этом разрушения рилизинг-пептидов ХЦК и секретина не происходит, механизм обратного торможения может оказаться несостоятельным. При растворении кишечнорастворимой оболочки ниже двенадцатиперстной кишки активации липазы желчными кислотами и колипазой также не будет. Кроме того, экзогенные ферменты в тонкой кишке подвергаются аутолизу. Как известно, собственные ферменты в составе химуса, поступившего в тощую кишку, имеют 74% амилолитической активности дуоденального содержимого, 22% протеолитической и только 1% липолитической активности. Таким образом, одной из причин низкой эффективности ферментозаместительной терапии может быть закисление двенадцатиперстной кишки. Нельзя не вспомнить и о дискуссии по поводу влияния (или от-



Рис. 1. Влияние закисления двенадцатиперстной кишки на течение хронического панкреатита

сутствия такового) ферментных препаратов на боль у пациентов с ХП. Все рандомизированные исследования, посвященные этому вопросу, проводились без использования препаратов, нейтрализующих соляную кислоту или блокирующих ее продукцию [5–10]. Неоднозначность полученных результатов может быть обусловлена закислением двенадцатиперстной кишки и связанными с ним эффектами.

Диагностика ферментной и бикарбонатной недостаточности поджелудочной железы

Степень выраженности экзокринной недостаточности можно оценить с помощью инвазивных (прямых) тестов – секретинового, секретин-панкреозиминового (церулеинового), теста Лунда. При их использовании собирается секрет поджелудочной железы в базальном состоянии и после стимуляции с последующим определением содержания фермен-

тов и бикарбоната. В настоящее время из-за трудоемкости, высокой стоимости и плохой переносимости пациентами инвазивные тесты ограниченно применяются в диагностике ХП.

В ранних исследованиях, проведенных с помощью секретинового или секретин-панкреозиминового теста, были получены четкие параметры объема и характера секреции поджелудочной железы у здоровых лиц и больных ХП. По данным М.М. Богера (1984), объем секреции и концентрация бикарбоната у больных ХП по сравнению со здоровыми лицами снижены. При этом продукция ферментов может быть как сниженной, так и повышенной. Повышенную концентрацию нередко фиксировали в начальных стадиях развития воспалительно-дистрофического процесса в поджелудочной железе [3]. Это свидетельствует о том, что развитие бикарбонатной недостаточности может опережать развитие ферментной недостаточности.

Результаты изучения внешне-секреторной функции поджелудочной железы с помощью интрадуоденального зондирования после введения солянокислого метионина с последующим забором трех 20-минутных порций панкреатического сока у 120 больных с умеренным или легким обострением ХП показали достоверное снижение количества панкреатического сока и его качественного состава (концентрации и дебита амилазы и бикарбонатов). Амилазу в секрете определяли методом Дж. Вольгемута (J. Wohlgemuth), бикарбонатную щелочность – методом обратного титрования по А.А. Шелагурову. После проведенного комплексного лечения наблюдали увеличение исходно сниженного уровня ферментов до уровня показателей контрольной группы и повышение концентрации бикарбонатов до субнормальных показателей. Отмечены также увеличение скорости и часового напряжения секреции, положительная тенденция роста стимулированного дебита основных компонентов [12]. Таким образом, даже легкое или умеренное обострение ХП сопровождается развитием как ферментной, так и бикарбонатной недостаточности. Неинвазивные (непрямые) методы (бентираминовый тест, дыхательный тест с ¹³C-мечеными триглицеридами, определение эластазы кала) низкочувствительны в определении ранних стадий внешне-секреторной недостаточности и не позволяют оценить секрецию бикарбоната, поскольку ориентированы исключительно на косвенную оценку выработки ферментов. Частота выявления внешне-секреторной недостаточности по изучению ферментов зависит от метода определения. Так, по данным О.Н. Мишушкина [13], при изучении внешне-секреторной функции поджелудочной железы у 260 больных ХП по эластазному тесту внешне-секреторная недостаточность в период обострения зафиксирована у 76% больных. Этот показатель оказался динамичным, по мере купирования

обострения группа со стойкой недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы составила 46%. Однако эластазный тест определяет умеренную и выраженную секреторную недостаточность. Выявление легких степеней – прерогатива прямых методов исследования. По данным Ю.А. Кучерявого, суточное мониторирование рН желудка и двенадцатиперстной кишки у 81 больного с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (эластаза кала < 100 мкг/г) из 92 (88,0%) пациентов на фоне как нормацидности, так и гиперацидности выявило ацидификацию двенадцатиперстной кишки со среднесуточным дуоденальным рН от 1,8 до 4,4. Средний рН в двенадцатиперстной кишке составил $2,7 \pm 0,31$. У 11 из 92 обследованных отмечена гипоацидность [14]. Представленные данные свидетельствуют о том, что при сохраненной желудочной секреции соляной кислоты и тяжелой внешнесекреторной недостаточности закисление двенадцатиперстной кишки является практически облигатным. Однако и при легкой и умеренной экзокринной недостаточности можно наблюдать снижение выработки бикарбоната, особенно при обострении ХП. В практической деятельности для диагностики данного состояния необходимо проводить суточную рН-метрию желудка и двенадцатиперстной кишки, позволяющую констатировать выраженность и продолжительность закисления двенадцатиперстной кишки и проводить соответствующую медикаментозную коррекцию.

Медикаментозная коррекция закисления двенадцатиперстной кишки

В современных рекомендациях по ведению больных ХП блокаторы желудочной секреции упоминаются в основном как средства, предупреждающие инактивацию ферментов [15–18]. Это одна точка зрения. Другая точка зрения заключается в том, что приме-

нение этой группы препаратов имеет самостоятельное значение и патогенетически оправданно. Обсуждается использование H_2 -блокаторов гистамина [19, 20] и ингибиторов протонной помпы (ИПП) [21–23]. Так, применение фамотидина в лечении больных острым и хроническим панкреатитом сопровождалось положительной динамикой в купировании болевого синдрома после первых инъекций. По мнению авторов, высокая терапевтическая эффективность фамотидина обусловлена не только подавлением кислой желудочной секреции, но и его выраженными антиоксидантными свойствами [19]. Однако применение H_2 -блокаторов гистамина ограничено более низкой эффективностью по сравнению с ИПП, развитием феномена рикошета после отмены, достаточно быстрым снижением антисекреторного действия. Учитывая это, назначение ИПП для кислотоснижающей терапии при лечении ХП предпочтительнее. Уменьшение боли у пациентов с ХП на фоне приема ИПП отмечено в ряде исследований. По данным И.В. Маева и соавт., введение ИПП в схему комплексного лечения ХП приводит к уменьшению интенсивности и купированию болевого абдоминального синдрома, позволяет раньше отменять анальгетики, устраняет явления гастродуоденита. Уменьшение болевого синдрома может быть объяснено снижением протокового и тканевого давления поджелудочной железы, а также позитивной динамикой сывороточных концентраций про- и противовоспалительных цитокинов, четко коррелирующей с уровнем подавления кислотообразования [21]. Вопрос продолжительности терапии ХП с использованием ИПП нуждается в дополнительном изучении. Приведенные выше данные свидетельствуют о целесообразности использования ИПП в период обострения ХП. В то же время ферментозаместительная терапия больным ХП с выраженной экзокринной

недостаточностью показана пожизненно. Очевидно, что восстановление секреции как ферментов, так и бикарбоната у этой категории больных не произойдет. По этой причине им показано проведение суточного рН-мониторирования желудка и двенадцатиперстной кишки и вне обострения ХП. При закислении двенадцатиперстной кишки терапия ИПП должна быть продолжена. Другим основанием для их назначения является сопутствующая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), которая часто встречается у больных ХП [24, 25].

Выбор препарата из группы ИПП представляет определенные сложности в связи с их разнообразием и противоречивыми данными об их сравнительной эффективности. Различия между ними определяются скоростью и продолжительностью кислотоблокирующего эффекта, а также влиянием на метаболизм других препаратов, проходящих через систему цитохрома P450.

Под действием ИПП протонная помпа инактивируется, но затем ее активность возвращается на прежний уровень [26]. После приема лансопразола период восстановления выработки кислоты составляет 12,9 часа, омепразола и рабепразола – 27,5 часа, а пантопразола – 45,9 часа [27]. Разница в продолжительности ингибирования обусловлена отличиями в длительности сохранения связей ИПП с остатками цистеина АТФазы. Омепразол и остальные препараты взаимодействуют с остатками цистеина в положении 813, лансопразол – с цистеином 321, пантопразол – с цистеином 822. Цистеин 822 обеспечивает устойчивость связывания, поэтому при использовании пантопразола секреция соляной кислоты возобновляется преимущественно из-за синтеза АТФазы, а не из-за разрушения химической связи ИПП с протонной помпой. Таким образом, продолжительность эффекта пантопразола больше по сравнению с таковой других ИПП [28].

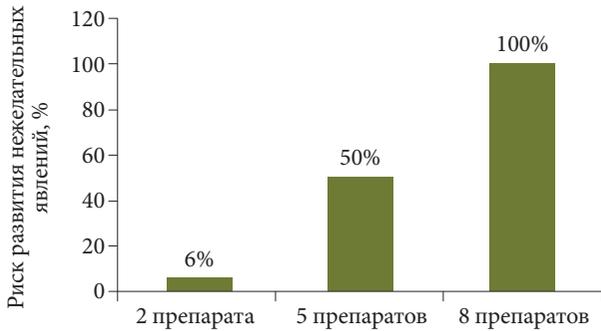


Рис. 2. Риск развития нежелательных явлений при одновременном приеме нескольких лекарственных средств

Метаболизм всех ИПП происходит в печени при участии цитохрома Р450. Большинство ИПП ингибируют метаболизм многих лекарственных средств, таких как диазепам, фенитоин, варфарин, бета-адреноблокаторы, дигоксин, теofilлин, диклофенак, кларитромицин, клопидогрел и др. [29]. При необходимости сочетанного приема нескольких препаратов целесообразно использовать ИПП с минимальным влиянием на микросомальные ферменты гепатоцитов. Пантопразол по этому показателю превосходит другие ИПП. Полипрагматизация достаточно часто встречается у больных ХП, лечение которых может потребовать применения

препаратов самых разных групп. При одновременном приеме двух лекарств риск развития нежелательных явлений, вызванных лекарственными взаимодействиями, достигает 6%, пяти – 50%, восьми – 100% (рис. 2) [30]. Чтобы снизить риск нежелательных последствий (независимо от количества одновременно принимаемых медикаментов), предпочтительно отдавать препарату с низким потенциалом лекарственного взаимодействия – пантопразолу.

Одним из генерических препаратов пантопразола, представленного на отечественном фармацевтическом рынке, является препарат Панум® (пантопразол) (UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories, Индия).

Нами оценивались эффективность и безопасность данного препарата в терапии ГЭРБ. Препарат Панум® в дозе 40 мг в сутки продемонстрировал высокую эффективность в лечении больных ГЭРБ 1–4-й степени: полное заживление эрозий в пищеводе к четвертой неделе и исчезновение симптоматики наблюдали в 91% случаев. Лечение препаратом Панум® приводило к достоверному увеличению уровня сыровоточного гастрин-17 более чем в два раза. Это косвенно отражает эффективную кислото-

супрессию при лечении данным препаратом [31].

Дополнительные преимущества препарата Панум®:

- ✓ длительное подавление кислотной продукции, что делает безопасным пропуск очередного приема препарата;
- ✓ низкая аффинность к цитохрому Р450, позволяющая эффективно и безопасно проводить необходимую сопутствующую терапию;
- ✓ наличие парентеральной формы, что обеспечивает быстрое повышение концентрации препарата в плазме крови и развитие антисекреторного эффекта.

Таким образом, закисление двенадцатиперстной кишки, с одной стороны, способствует развитию неэффективности ферментной терапии, с другой – вызывает повышенную стимуляцию деятельности поджелудочной железы, что поддерживает обострение ХП и усиливает болевой синдром. Блокада желудочной секреции является важной составляющей патогенетической терапии ХП. Продолжительное действие и низкий риск развития лекарственных взаимодействий делают пантопразол препаратом выбора. Одним из препаратов пантопразола с доказанной эффективностью является Панум®. ☺

Литература

1. Коротько Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. 2-е доп. изд. Краснодар: КГМУ, 2005.
2. Хендерсон Дж.М. Патопфизиология органов пищеварения. Пер. с англ. Изд. 2-е. М.–СПб.: Бином, Невский диалект, 1999.
3. Niebergall-Roth E., Kramer H.-J., Radke R. et al. Extrinsic and intrinsic innervation of the pancreas mediators of pancreatic exocrine secretion // J. Gastroenterol. 1997. Vol. 2. P. 47–57.
4. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005.
5. Isaksson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. 1983. Vol. 28. № 2. P. 97–102.
6. Slaff J., Jacobson D., Tillman C.R. et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion // Gastroenterology. 1984. Vol. 87. № 1. P. 44–52.
7. Halgreen H., Pedersen N.T., Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. 1986. Vol. 21. № 1. P. 104–108.
8. Mossner J., Secknus R., Meyer J. et al. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial // Digestion. 1992. Vol. 53. № 1–2. P. 54–66.
9. Malesci A., Gaia E., Fioretta A. et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. 1995. Vol. 30. № 4. P. 392–398.
10. Larvin M., McMahon M.J., Thomas W.E.G., Puntis M.C.A. Creon (enteric coated pancreatin microspheres) for the treatment of pain in chronic pancreatitis: a double-blind randomised placebo-controlled crossover study (abstr) // Gastroenterology. 1991. 100:A283.
11. Бозер М.М. Панкреатиты. Новосибирск: Наука, 1984.
12. Минушкин О.Н., Максимов В.А. Некоторые спорные вопросы патогенеза и лечения хронического панкреатита.

СОТНИ ВОИТЕЛЕЙ СТОИТ
ОДИН ВРАЧЕВАТЕЛЬ ИСКУСНЫЙ

Гомер



ПАНУМ®

(пантопразол 40 мг)

- Наличие парентеральной и оральной форм обеспечивает преемственность терапии
- Доказанные преимущества в лечении ГЭРБ^{1,2}
- Низкий риск лекарственных взаимодействий^{3,4}



1. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Новое подтверждение эффективности и безопасности пантопразола в лечении ГЭРБ (по данным исследования препарата Панум). Материалы 16-й Российской гастроэнтерологической недели, 2010;

2. MDiPalma JA. Management of severe gastroesophageal reflux disease. J.Clin Gastroenterol 2001; 32(1):19-26;

3. Никола В.В., Хартукова Н.Е. Применение ингибиторов протонной помпы в интенсивной терапии и реанимации. Фарматека, 2008, №13; стр.10-16

4. Brett S., Science review: The use if proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. Critical Care 2005, 9:45-50;

РУ: ЛП-000638; ЛСР-001362/08



ООО «ЮНИК ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ЛАБОРАТОРИЗ»
Россия, Москва 127994,
ул. Тверская, д.18, корпус 1, каб. 609
Тел/факс (495) 642-82-34, 642-82-35



- реатита. Материалы 8-го съезда Научного общества гастроэнтерологов России со школой Американской гастроэнтерологической ассоциации. М., 2008.
13. Минушкин О.Н. Диагностика и терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом // www.eurolab.ua/encyclopedia/565/45755/
 14. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004. Т. 14. № 2. С. 78–83.
 15. Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // *Dig. Liver. Dis.* 2010. Vol. 42. Suppl. 6. P. S381–406.
 16. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis // *S. Afr. Med. J.* 2010. Vol. 100. № 12. Pt. 2. P. 845–860.
 17. Mayerle J., Hoffmeister A., Werner J. et al. Chronic pancreatitis – definition, etiology, investigation and treatment // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013. Vol. 110. № 22. P. 387–393.
 18. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: treatment of pain in chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. 1998. Vol. 115. № 3. P. 763–764.
 19. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Патогенетически обоснованные подходы к лечению панкреатита // *Фарматека*. 2007. № 13 (147). С. 74–78.
 20. Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Никулина И.В. и др. Квамател в лечении острого и хронического панкреатита // *Клиническая медицина*. 2000. № 9. С. 55–57.
 21. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Желудочное кислотообразование и хронический панкреатит: насколько сильна взаимосвязь? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2008. № 3. С. 4–14.
 22. Минушкин О.Н., Щеголев А.А., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Результаты применения препарата ланзап у больных с острым и хроническим панкреатитом // *Практикующий врач*. 2002. № 1. С. 42–46.
 23. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Пирогова А.И., Овсянникова Е.В. Эффективность париета в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2003. № 3. С. 18–24.
 24. Пахомова И.Г. Клинические и терапевтические аспекты сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и хронического панкреатита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008. № 6. С. 68–73.
 25. Янова О.Б., Машарова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сочетающаяся с хроническим панкреатитом: особенности течения и лечение больных. Тезисы VI съезда Научного общества гастроэнтерологов России. М., 2006.
 26. Gedda K., Scott D., Besancon M. et al. Turnover of the gastric H⁺,K(+)adenosine triphosphatase alpha subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion // *Gastroenterology*. 1995. Vol. 109. № 4. P. 1134–1141.
 27. Katashima M., Yamamoto K., Tokuma Y. et al. Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans // *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 1998. Vol. 23. № 1. P. 19–26.
 28. Sachs G., Shin J.M., Pratha V., Hogan D. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors // *Drugs Today (Barc.)*. 2003. Vol. 39. Suppl. A. P. 11–14.
 29. Логинов А.Ф. Возможности использования пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Фарматека*. 2009. № 13 (187). С. 29–33.
 30. Johnson A.G., Seidemann P., Pay R.O. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994. Vol. 32. № 10. P. 509–532.
 31. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Логинов В.А. и др. Опыт применения препарата Панум (пантопразола) при лечении эрозивного и неэрозивного эзофагита // *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. 2010. № 1. С. 28–32.

Role for blockers of gastric secretion in treatment of chronic pancreatitis

L.V. Maslovsky

Educational and research medical center at the Department of Presidential affairs of the Russian Federation

Contact person: Leonid Vitalyevich Maslovsky, lemas3@yandex.ru

Chronic pancreatitis is an acid-related disease where its course and progression are maintained by hydrochloric acid. On one hand, duodenal acidification contributes to development of ineffective enzymatic therapy; on the other hand, it leads to an enhanced stimulation of pancreatic activity, thus supporting exacerbations of chronic pancreatitis as well as aggravation of pain syndrome. Understanding of mechanisms underlying this phenomenon let to apply a medicated correction and enhance efficacy of therapy of chronic pancreatitis.

Key words: *chronic pancreatitis, duodenal acidification, blockers of gastric secretion, pantoprazole*

5-й Международный междисциплинарный конгресс
5th International Interdisciplinary Congress



**MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

M O S C O W

14-15 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2014 г.**

M O S C O W

г-ца «Холидей Инн Сокольники»

Москва, ул. Русаковская, 24



Ожирение и лекарственное поражение печени

Т.Е. Полунина

Адрес для переписки: Татьяна Евгеньевна Полунина, tpolunina@emcmos.ru

В статье представлена этиология лекарственных поражений печени при ожирении и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Особое внимание уделено потенциальным патофизиологическим механизмам развития лекарственных поражений печени при ожирении. Перечислены лекарственные препараты, вызывающие прогрессирование НАЖБП и острые лекарственные поражения печени. Рассмотрены перспективные направления терапии лекарственных поражений при НАЖБП с применением современных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, ожирение, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, фосфолипиды

Ожирение – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире. Многие исследователи называют ожирение эпидемией XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения [1], избыточный вес и ожирение – пятый по значимости фактор риска смерти в мире. По меньшей мере 2,8 млн взрослых людей ежегодно умирают в результате излишнего веса и жи-

рения. Кроме того, этими факторами обусловлены 44% случаев диабета, 23% случаев ишемической болезни сердца и от 7 до 41% случаев некоторых видов рака. По общему количеству людей с ожирением лидируют США, Германия и Канада. Например, в США 34% взрослого населения имеют избыточную массу тела и 27% – ожирение. Согласно результатам выборочных исследований, проведенных в России, в настоящее

время не менее 30% трудоспособных россиян имеют избыточную массу тела и 25% – ожирение [2]. Многочисленные исследования последних лет идентифицировали ожирение как ключевую причину развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД) 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которые относятся к наиболее значимым проблемам здравоохранения большинства стран мира [2].

У больных ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, – 75–93%. Причем неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) диагностируется у 18,5–26%, фиброз – у 20–37%, цирроз печени – у 9–10% пациентов. При морбидном ожирении частота встречаемости НАЖБП достигает 95–100% [3].

Пациенты, страдающие ожирением, употребляют в среднем больше лекарственных средств, чем пациенты без ожирения [4]. Это представляет другую медицинскую проблему, в частности



для гепатологов, поскольку многие препараты гепатотоксичны и могут вызвать повреждение печени [5–7].

Кроме того, появляются новые доказательства того, что вследствие НАЖБП возрастает риск лекарственно-индуцированного повреждения печени (ЛИПП) [7–9]. У пациентов с ожирением наиболее вероятно развитие ЛИПП из-за чрезмерного употребления лекарственных средств и повышенной уязвимости больной печени по отношению к гепатотоксичным лекарствам.

ЛИПП у пациентов с ожирением обусловлено двумя клиническими причинами [10]:

- ✓ при ожирении и метаболических заболеваниях некоторые лекарственные средства способны спровоцировать прогрессирование НАЖБП;
- ✓ гепатотоксичные препараты могут вызывать острый лекарственный гепатит (рис. 1–3).

К препаратам, способным спровоцировать прогрессирование НАЖБП у пациентов с ожирением, относятся тамоксифен, иринотекан, метотрексат и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, например ставудин и диданозин [10], а также росиглитазон, тетрациклин, фенобарбитал и пентоксифиллин (см. таблицу).

К лекарственным средствам, которые могут вызывать острые повреждения печени, обычно у тучных людей, относятся летучие галогенированные анестетики галотан и изофлуран, парацетамол, лозартан, тиклопидин и омепразол. Перечень препаратов, приведенных в таблице, не окончательный. Он обязательно будет расширен, поскольку изучение ЛИПП при ожирении вызывает у исследователей повышенный интерес. Рассматривается несколько возможных механизмов и препараты, которые могут быть наиболее гепатотоксичными у тучных людей.

ЛИПП при НАЖБП можно объяснить различными механизмами (рис. 2). Некоторые препараты стимулируют липогенез в стеатозной печени (в здоровой – нет),

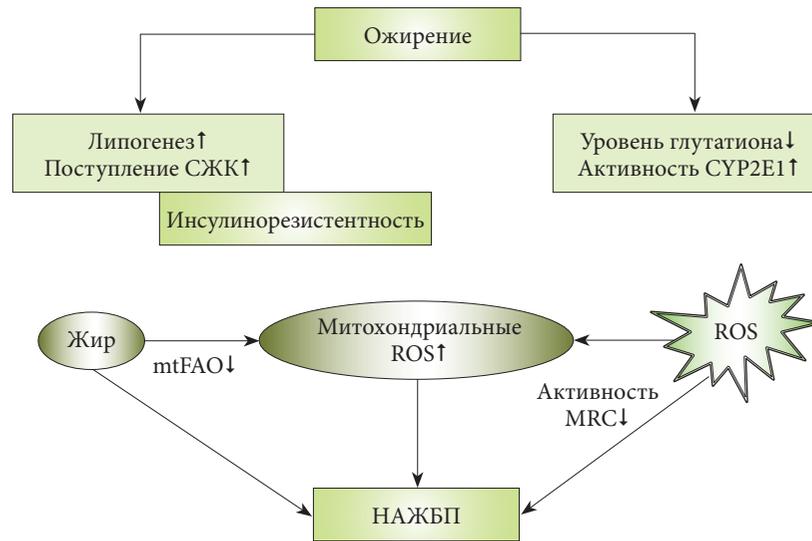


Рис. 1. Схема патофизиологии НАЖБП (СЖК – свободные жирные кислоты, CYP2E1 – цитохром, ROS – свободные радикалы кислорода, MRC – дыхательная цепь митохондрии, mtFAO – mitochondrial fatty acid oxidation – бета-окисление жирных кислот в митохондриальном матриксе)



Рис. 2. Схема лекарственно-индуцированного прогрессирования НАЖБП

активируя липогенные факторы транскрипции, такие как рецептор, активируемый пролифератором пероксисом – с (PPAR-с, peroxysome proliferator-activating receptors) (например, росиглитазон), прегнановый X-рецептор (тамоксифен) и белок, связывающий углеводчувствительный элемент (пентоксифиллин) [10]. Многие препараты изменяют функции митохондрий. Это означает, что нарушения митохондриального окисления жирных кислот (mitochondrial fatty acid oxidation, mtFAO) также могут вызывать ЛИПП при НАЖБП.

Увеличение окисления жирных кислот при НАЖБП является ключевым адаптивным механизмом, сдерживающим рост жировой ткани. В связи с этим любое препятствие для адаптации может значительно ухудшить течение НАЖБП (рис. 2).

Снижение секреции липопротеинов очень низкой плотности

гастроэнтерология



Рис. 3. Схема развития лекарственно-индуцированного острого поражения печени при НАЖБП

(ЛПОНП) может быть задействовано в процессе развития НАЖБП. Показано, что несколько препаратов (например, амидарон и тианептин) нарушают синтез ЛПОНП, ингибируя микросомальный белок транспорта триглицеридов (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) или синтез аполипопротеина В-100 (например, мипомерсен). Ряд препаратов также вызывает окислительный стресс, приводящий к прогрессированию стеатоза при НАСГ (рис. 2).

Лекарственно-индуцированный окислительный стресс может быть вызван истощением системы глутатиона (GSH) и ингибированием митохондриальной дыхательной цепи (mitochondrial respiratory chain, MRC). Спровоцированное лекарственными препаратами снижение уровня GSH и угнетение MRC при НАЖБП приводит к окислительному стрессу и ускоряет прогрессию жировой инфильтрации печени в направлении НАСГ.

В отличие от чрезмерного употребления этанола, который также провоцирует прогрессирование течения НАЖБП [11], до сих

пор неизвестно, способны ли лекарственные препараты влиять на развитие НАЖБП путем стимулирования производства фиброгенных и провоспалительных цитокинов, например трансформирующего ростового фактора бета-1 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) соответственно [10]. На рисунке 1 показано, что инсулинорезистентность (ИР) приводит к развитию стеатоза печени за счет нарушения способности инсулина подавлять липолиз (преимущественно в висцеральных адипоцитах) и увеличения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в клетки печени.

Увеличенное поглощение гепатоцитами СЖК вызывает торможение их бета-окисления в митохондриях и накопление жира в гепатоцитах. СЖК являются субстратами липоксигеназ и индукторами микросомальных цитохромов СYP2E1 и СYP4A. Уровень цитохрома СYP2E1 в печени пациентов со стеатогепатитом увеличивается, что приводит к производству свободных радикалов кислорода, которые индуцируют перекисное окисление липидов мембран гепатоцитов.

Вторичные ЛПП при НАЖБП могут быть обусловлены ИР – одним из ключевых механизмов, приводящих к печеночному депонированию липидов (рис. 1). Действительно, нарастание ИР активирует не только липогенез в печени (вторичная гиперинсулинемия), но и доставку СЖК в печень вследствие гидролиза триацилглицеринных жировых тканей. К лекарствам, способным вызвать (или усугубить) ИР, относятся синтетические глюкокортикоиды, нейролептические препараты (например, клозапин, оланзапин), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеаз и тиазидных диуретиков (например, гидрохлоротиазид) [10].

Липотоксичность является характерным для ИР результатом активации липолиза с образованием большого количества СЖК, преимущественно насыщенных – стеариновой и пальмитиновой. СЖК не обладают собственной токсичностью, но приводят к окислительному стрессу и активации перекисного окисления липидов клеточных мембран митохондрий, других органелл и наружной клеточной мембраны вследствие активации их метаболизма в тканях-мишенях: скелетных мышцах, кардиомиоцитах, тромбоцитах и печени. Непосредственным результатом увеличения уровней СЖК также является накопление в организме необходимых для их транспорта ЛПОНП и липопротеинов низкой плотности, которые одновременно служат транспортными формами холестерина и активно участвуют в атерогенезе [12].

Высокий риск лекарственно-индуцированного острого гепатита при ожирении может быть связан с повышением активности нескольких цитохромов системы P450 (CYPs), которая способствует повышению уровня токсичных реактивных метаболитов. Повышение активности CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 и CYP2E1 было обнаружено у тучных людей [10]. Высокой активностью CYP2E1 можно объяснить высокую гепа-



тотоксичность галотана и парацетамола при ожирении и НАЖБП. Эти препараты в CYP2E1 превращаются в трихлорацетилхлорид – высокореактивный метаболит и N-ацетил-p-бензохинонимин соответственно. В ряде случаев избыток реактивных метаболитов вызывает печеночный окислительный стресс, тяжелую митохондриальную дисфункцию и цитолиз. Примечательно, что более высокий риск индуцированного парацетамолом острого повреждения печени у тучных людей с НАЖБП связан с передозировкой парацетамола, хотя его терапевтические дозы тоже могут приводить к ЛИПП [10]. Еще один механизм, который способен объяснить высокий риск лекарственно-индуцированного острого гепатита при ожирении, – снижение уровня GSH, в частности, на митохондриальном уровне [7], в результате чего снижается биотрансформация и выведение образуемых в CYP реактивных метаболитов (рис. 3). Поскольку тучность ассоциируется со снижением активности ряда CYPs, например CYP3A4, более высокий риск острого гепатита характерен для применения не всех лекарственных средств, способных генерировать токсичные метаболиты. Кроме того, увеличение активности глюкуронозилтрансферазы при ожирении [10] может давать положительный эффект в детоксикации некоторых соединений. Примечательно и то, что эффект препаратов, дозировка которых не адаптирована к высокому индексу массы тела, может быть недостаточным. Для того чтобы расшифровать механизмы, которые делают ряд препаратов более токсичными при ожирении печени, необходимы дальнейшие исследования. С клинической точки зрения лучше идентифицировать все лекарственные препараты, используемые при лечении ожирения и НАЖБП, как препараты, которые могут потенциально приводить к ЛИПП. Это должно побуждать врачей осуществлять регулярный мониторинг функции печени при

Таблица. Препараты, способные провоцировать прогрессирование НАЖБП и индуцировать острый лекарственный гепатит при ожирении и НАЖБП

Препараты	Терапевтическая группа
<i>провоцирующие прогрессирование НАЖБП и индуцирующие острый лекарственный гепатит</i>	
Глюкокортикостероиды*	Противовоспалительные средства
Иринотекан*	Противоопухолевые средства растительного происхождения
Метотрексат*	Антиметаболиты
Диданозин*	Антиретровирусные препараты при ВИЧ-инфекции
Пентоксифиллин	Блокаторы ФНО-альфа
Фенобарбитал	Противоэпилептические средства
Ритонавир*	Противовирусные препараты прямого действия – ингибиторы протеаз
Росиглитазон*	Гипогликемические синтетические и другие средства (PPAR-гамма агонист)
Тамоксифен*	Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов
Тетрациклин	Антибиотики
<i>провоцирующие острый гепатит при ожирении и НАЖБП</i>	
Ацетаминофен*	Анилиды
Фозиноприл*	Антигипертензивные средства
Галотан	Анестетики
Галоперидол*	Антипсихотики
Изофлуран*	Анестетики
Лозартан*	Антигипертензивные средства
Омепразол*	Ингибиторы протонной помпы
Пиперациллин-Тазобактам-Тева*	Антибиотики
Телитромицин*	Антибиотики
Тиклопидин*	Антиагреганты

* Данные клинических и экспериментальных исследований.

лечении пациентов с ожирением для обнаружения любого ухудшения существующей НАЖБП или предотвращения возникновения острого гепатита. Основная задача ведения пациентов с ожирением и сопутствующими заболеваниями других органов и систем – выбор оптимальных лекарственных средств с минимальным гепатотоксическим эффектом для лечения основного заболевания. У таких пациентов необходим лабораторный контроль функции печени и использование гепатопротекторов последнего поколения. В настоящее время наиболее широким спектром клинко-фармакологических эффектов обладают препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (цитопротективный, регенераторный, антиоксидантный, гиполлипидемический).

Согласно накопленным клиническим и экспериментальным данным фосфолипиды:

- формируют липидный бислой клеточных мембран, определяя такие свойства мембран, как текучесть и гибкость, и обеспечивая проницаемость и барьерные функции клеточных мембран;
- способны напрямую встраиваться в структуру клеточных мембран, замещая дефекты;
- участвуют в нормализации липидного профиля и уменьшении жировой инфильтрации гепатоцитов;
- обладают антиоксидантным действием (способны блокировать свободные радикалы путем разрыва двойных связей);
- стабилизируют физико-химические свойства желчи;
- оказывают антифибротический эффект, обусловленный воздействием на звездчатые



(коллагенпродуцирующие) клетки печени (введение фосфолипидов снижает уровень активации звездчатых клеток и, следовательно, продукцию проколлагена);

- характеризуются противовоспалительными свойствами: снижают уровень активации клеток Купфера и увеличивают синтез противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-1b и ФНО-альфа.

Препарат Резалют, содержащий эссенциальные фосфолипи-

ды, – единственный гепатопротектор последнего поколения, в состав которого входят только натуральные компоненты. Препарат производится по усовершенствованной технологии, исключая добавление красителей и консервантов, и обладает дополнительным гиполлипидемическим эффектом [13]. Современная технология производства без доступа кислорода и упаковка действующего вещества в специальную бесшовную капсулу предохраняют

активную субстанцию от окисления и гидролиза, что повышает терапевтический потенциал Резалюта.

Таким образом, Резалют можно считать препаратом выбора для предотвращения прогрессирования НАЖБП при сопутствующих заболеваниях. Учитывая особенности течения НАЖБП при ожирении, рационально применять курсовое лечение по схеме: две капсулы препарата Резалют по три раза в день в течение не менее шести месяцев. ☉

Литература

1. Ожирение и избыточный вес // Информационный бюллетень ВОЗ № 311, 2013.
2. Демидова Т.Ю., Круглова Е.Л. Ожирение как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа // РМЖ. 2009. Т. 17. № 7. С. 450–454.
3. Комишова К.А., Трошина Е.А., Бутрова С.А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении // Ожирение и метаболизм. 2011. № 3. С. 3–11.
4. Stuart B., Lloyd J., Zhao L., Kamal-Bahl S. Obesity, disease burden, and prescription spending by community-dwelling Medicare beneficiaries // Curr. Med. Res. Opin. 2008. Vol. 24. № 8. P. 2377–2387.
5. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственные поражения печени // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 54–60.
6. Porceddu M., Buron N., Roussel C. et al. Prediction of liver injury induced by chemicals in human with a multiparametric assay on isolated mouse liver mitochondria // Toxicol. Sci. 2012. Vol. 129. № 2. P. 332–345.
7. Begrich K., Massart J., Robin M.A. et al. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver // J. Hepatol. 2011. Vol. 54. № 4. P. 773–794.
8. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // РМЖ. Приложение. Болезни органов пищеварения. 2011. № 17. С. 1061–1067.
9. Aubert J., Begrich K., Knockaert L. et al. Increased expression of cytochrome P450 2E1 in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and pathophysiological role // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2011. Vol. 35. № 10. P. 630–637.
10. Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity // J. Hepatol. 2013. Vol. 58. № 4. P. 824–826.
11. Robin M.A., Demeilliers C., Sutton A. et al. Alcohol increases tumor necrosis factor alpha and decreases nuclear factor-kappa b to activate hepatic apoptosis in genetically obese mice // Hepatology. 2005. Vol. 42. № 6. P. 1280–1290.
12. Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: что? где? когда? // РМЖ. Приложение. Болезни органов пищеварения. 2011. № 17. С. 1038–1047.
13. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2010. № 8. С. 72–76.

Obesity and drug-induced liver injury

T.Ye. Polunina

Evdokimov Moscow state university of medicine and dentistry

Contact person: Tatyana Yevgenyevna Polunina, tpolunina@emcmos.ru

The article addresses etiology of drug-induced liver injury in patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Special attention is paid to potential pathophysiological mechanisms involved in the development of drug-induced liver injury in obesity. Medicinal drugs inducing exacerbations of NAFLD as well as acute drug-induced liver injury are specified. The author discusses promising therapeutic approaches and modern drugs for the treatment of drug-induced liver injury in patients with NAFLD.

Key words: *drug-induced liver injury, obesity, non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, phospholipids*

Научное общество гастроэнтерологов России, Центральный федеральный округ,
Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»,
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ



XXIII Научно-практическая конференция

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ актуальные вопросы диагностики и фармакотерапии с позиций доказательной медицины

9 сентября 2014

Здание правительства Москвы
Москва, ул. Новый Арбат, 36/9

Научный руководитель — О.Н. Минушкин, профессор, вице-президент Научного общества гастроэнтерологов России, главный специалист по гастроэнтерологии Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Приглашаются гастроэнтерологи, терапевты и врачи общей практики, специалисты УЗИ и лучевой диагностики, физиотерапевты. Участие бесплатное. Регистрация на сайте www.medQ.ru

Конференция включена в пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ
По окончании конференции выдается сертификат участника с уникальным кодом

Конференция транслируется в **online** режиме на сайтах www.medQ.ru и www.medconference.ru.
Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день конференции

Координатор: **МЕД**знания⁺ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



Билиарный панкреатит: миф или реальность?

В рамках XXXX Юбилейной научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии 6 марта 2014 г. состоялся сателлитный симпозиум «Билиарный панкреатит: миф или реальность?», организованный при поддержке компании «Берлин-Хеми/А. Менарини».

На симпозиуме были рассмотрены механизмы развития билиарной недостаточности при хроническом панкреатите, постхолецистэктомического синдрома, функциональных расстройств билиарного тракта у детей, патогенез и клинические варианты билиарнозависимого панкреатита, а также способы их коррекции. В ходе мероприятия были представлены возможности нового капсулированного ферментного препарата Пангрол®, произведенного по инновационной технологии Eurand Minitabs® Technology, в терапии недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, в частности билиарного панкреатита.



Д.м.н.
Л.В. Винокурова

Основная функция билиарного тракта состоит в регуляции печеночной желчи, ее накоплении и транспортировке в двенадцатиперстную кишку, где она участвует в переваривании и всасывании жиров. Как отметила ведущий специалист отделения панкреатологии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ) Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н. Людмила Васильевна ВИНОКУРОВА, у больных хроническим панкреатитом независимо от этиологического фактора нарушается синтез желчи и ее

Билиарная недостаточность при хроническом панкреатите

компонентов, их выделение в двенадцатиперстную кишку, развивается билиарная недостаточность, снижается общее содержание желчных кислот (ЖК).

На долю ЖК приходится 60% состава желчи. Суммарное содержание ЖК таково: по 35% – холевая и хенодезоксихолевая кислота, 25% – дезоксихолевая, 4% – урсодезоксихолевая, 1% – литохолевая. В физиологических условиях свободные ЖК секретируются в виде конъюгатов с глицином и таурином в соотношении 3:1. Большая часть ЖК (90–95%) всасывается в тонкой кишке. Деконъюгация в кишечнике приводит к образованию вторичных ЖК, которые через портальную систему возвращаются в печень и вновь конъюгируют. Повышение в крови содержания ЖК свидетельствует о поражении гепатобилиарной системы, нарушении энтерогепатогенной циркуляции.

«В нашем исследовании с участием больных хроническим билиарным и алкогольным панкреатитом бы-

ло проанализировано содержание конъюгированных желчных кислот в желчи. Как показали результаты, у 75% больных билиарным панкреатитом имело место снижение желчи и уменьшение в ней содержания конъюгированных желчных кислот. В то же время у пациентов с алкогольным панкреатитом содержание конъюгированных желчных кислот было повышенным изначально. Однако с увеличением длительности заболевания наблюдалось снижение данного показателя», – отметила Л.В. Винокурова. Она также уточнила, что среди свободных ЖК в дуоденальной желчи больных хроническим панкреатитом преобладала литохолевая кислота. При этом у всех пациентов отмечалось снижение процентного содержания таурохолевой и гликохолевой кислот. Это лишнее раз доказывает, что у больных хроническим панкреатитом состав ЖК нарушен.

В другом исследовании ЦНИИГ оценивали содержание ЖК у 41 пациента с хроническим пан-

Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хеми/А. Менарини»

креатитом до и после операции. Отдаленные результаты после проведенного хирургического лечения (через шесть месяцев) свидетельствовали о положительной динамике процессов всасывания и выведения ЖК в кишечнике (особенно гепатотоксичных – диоксихолановой и литохолевой). Это значительно улучшило функциональное состояние гепатитов. Было показано, что в печени до контрольного уровня восстанавливались процессы конъюгации диоксихолановых ЖК с глицином, усиливалась конъюгация холевой кислоты с таурином.

Данные литературы и собственных исследований позволили Л.В. Винокуровой сделать вывод, что у больных хроническим панкреатитом развивается билиарная недостаточность, которая проявляется в изменении состава ЖК, способствующих эмульсации жиров и активации кишечной липазы. При измененном составе ЖК эти функции нарушаются, что требует проведения ферментозаместительной терапии.

По словам докладчика, среди ферментных препаратов, предназначенных для заместительной терапии при билиарном панкреатите, выделяется инновационный препарат Пангрол®. «Инновация заключается в том, что мини-таб-



Рис. 1. Структура мини-таблетки препарата Пангрол®

летки препарата имеют особую мембрану, благодаря которой достигается высокая концентрация активного вещества и его пролонгированное действие», – пояснила Л.В. Винокурова.

Пангрол® – это современная капсулированная форма панкреатина для лечения ферментной недостаточности. Уникальный процесс изготовления мини-таблеток (Eurand Minitabs® Technology) позволяет сочетать в одной лекарственной форме два вида твердых форм. Твердая капсула содержит стандартизированное количество мини-таблеток (в пересчете на ферментативную активность липазы в одной мини-таблетке ~500 ЕД), имеющих одинаковый размер 2×2 мм, функциональную мембрану и энтеросолюбильное покрытие. Это обеспечивает равномерность перемешивания с пищей,

высокую концентрацию ферментов, а также их пролонгированное высвобождение (рис. 1).

Пангрол® в дозах 10 000 и 25 000 ЕД по липазе сравнительно недавно появился на российском фармацевтическом рынке, однако в Европе используется уже много лет. Капсулированные препараты, содержащие мини-таблетки с функциональной мембраной, могут с успехом использоваться для проведения заместительной терапии недостаточности функций поджелудочной железы даже при тяжелой степени выраженности¹.

«Таким образом, в России появился еще один достойный капсулированный ферментный препарат, содержащий мини-таблетки, который можно широко применять в клинической практике», – подчеркнула Л.В. Винокурова, завершая выступление.

Постхолецистэктомический синдром: способы коррекции

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) представляет совокупность функциональных и/или органических изменений, связанных с патологией желчного пузыря или протоковой системы, возникших после холецистэктомии либо усугубленных ею или развившихся самостоятельно в результате технических погрешностей при ее выполнении².

По словам заведующей отделением панкреатологии ЦНИИГ, д.м.н. Елены Анатольевны ДУБЦОВОЙ, ПХЭС – это в 75% случаев функциональные нарушения, в 25% – органическая патология.

По мнению докладчика, можно выделить четыре группы факторов, обуславливающих развитие после холецистэктомии клинической симптоматики:



Д.м.н.
Е.А. Дубцова

¹ Lankisch P.G., Lembcke B., Kirchoff S. et al. Therapy of pancreatogenic steatorrhea. Comparison of 2 acid-protected enzyme preparations // Dtsch. Med. Wochenschr. 1988. Vol. 113. № 1. P. 15–17.

² Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // Consillium medicum. 2006. № 2. С. 49–53.



Пангрол® – пищеварительное ферментное средство, произведенное по уникальной технологии. Препарат выпускается в виде капсул с мини-таблетками одинакового размера 2 × 2 мм в дозах 10 000 и 25 000 ЕД по липазе

- 1) диагностические ошибки на дооперационном этапе;
- 2) технические погрешности и тактические ошибки при проведении операции;
- 3) функциональные нарушения, непосредственно связанные с удалением желчного пузыря;
- 4) обострение или прогрессирование существовавших до операции заболеваний в гепатопанкреатобилиарной зоне.

С учетом жалоб больных, перенесших холецистэктомию, были определены следующие клинические варианты:

- ✓ билиарно-диспепсический (диспепсия в виде тошноты, горечи во рту, нарушение стула и наличие синдрома правого подреберья);
- ✓ болевой (боли спастического характера, локализованные в правом подреберье);
- ✓ желтушный (периодическая субиктеричность кожных покровов и склер с синдромом правого подреберья);
- ✓ вариант Шарко (интенсивный болевой синдром, сопровождающийся повышением температуры тела, желтухой)³.

При длительном камненосителестве билиарный панкреатит становится непременным атрибутом желчнокаменной болезни. Его развитие способствуют дисфункция

сфинктерного аппарата желчных путей и органическая патология протоковой системы, которая нарушает пассаж желчи.

Дисфункция сфинктера общего желчного протока приводит к билиарной гипертензии и возникновению билиарно-панкреатического рефлюкса. Желчь забрасывается в протоки поджелудочной железы (ПЖ) и задерживается там. Начинается ее взаимодействие с панкреатическими ферментами и бактериями. Высвобождаются желчные кислоты, в протоковой системе ПЖ происходит активация панкреатических ферментов. Как следствие, нарушается функциональное состояние ПЖ и развивается билиарный панкреатит. Длительные изменения ПЖ при заболевании желчных протоков приводят к отеку промежуточной ткани в результате воспалительного процесса с последующими дистрофическими расстройствами. Ткань ПЖ перестраивается и развивается фиброз, что снижает ферментообразующую функцию ПЖ.

Частота развития панкреатита у больных желчнокаменной болезнью, по данным разных авторов, составляет 25–90%. После операции его клинические проявления могут возникнуть в любое время (обычно в первые шесть месяцев). Холецистэктомию, как правило, способствует улучшению или нормализации показаний внешнесекреторной функции ПЖ (60% больных). Спустя шесть месяцев после операции восстанавливается секреция трипсина, а через два года нормализуется активность амилазы. Однако при длительном течении желчнокаменной болезни полного восстановления не происходит и больные вынуждены всю жизнь лечиться от ПХЭС.

Какие существуют способы борьбы с ПХЭС? Если в основе его развития лежит органическая па-

тология, лечение должно быть хирургическим, а точнее, эндоскопическим (камни желчных протоков, стеноз большого дуоденального сосочка, терминального отдела холедоха). В случае неэффективности эндоскопического лечения проводятся обширные хирургические операции. Помимо оперативного лечения показана медикаментозная терапия, направленная прежде всего на коррекцию билиарной недостаточности.

Фармакотерапия билиарного панкреатита предполагает использование ингибиторов протонной помпы и полиферментных препаратов. Препараты панкреатина обеспечивают торможение панкреатической секреции посредством ингибирования механизмов выделения холецистокинина в двенадцатиперстную кишку, процесс пищеварения восстанавливается.

«В связи с этим хотелось бы отметить препарат Пангрол®, который недавно появился на российском фармацевтическом рынке и включен в перечень жизненно необходимых лекарственных средств. Этот ферментный препарат, произведенный по уникальной технологии, выпускается в виде капсул с мини-таблетками одинакового размера 2 × 2 мм в дозах 10 000 и 25 000 ЕД по липазе», – пояснила Е.А. Дубцова.

Инновационная технология (Eurand Minitabs® Technology) обеспечивает препарату Пангрол®:

- контролируемое высвобождение липазы;
- равномерность перемешивания с пищей;
- оптимальную активацию ферментов и пролонгированное действие: через 3,75 часа после растворения кислотоустойчивой оболочки высвобождение липазы сохраняется на уровне 73%.

Доказано, что при использовании частиц размером 2 × 2 мм дости-

³ Быстровская Е.В. Постхолецистэктомиический синдром: клинические варианты, прогнозирование и профилактика: автореф. ... дис. докт. мед. наук. М., 2010.

⁴ Meyer J.H., Lake R. Mismatch of duodenal deliveries of dietary fat and pancreatin from enterically coated microspheres // Pancreas. 1997. Vol. 15. № 3. P. 226–235.

⁵ Bohm R., Kobowicz J., Muller W. Lipase-Freisetzung aus Pankreatin-Preparaten // Therapiewoche. 1995. № 3. P. 3–7.

Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хеми/А. Менарини»

гается одновременный пассаж с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку⁴. Благодаря инновационной технологии обеспечиваются более полное высвобождение липазы из мини-таблеток

(≥ 95%) в сравнении с аналогами и ее пролонгированное действие в кишечнике⁵.

По мнению докладчика, профилактика ПХЭС предполагает комплексное обследование в пре-

доперационный период, лечение сопутствующих заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны и санаторно-курортное лечение в комплексе ранних реабилитационных мероприятий.

Особенности ведения больных с билиарнозависимым синдромом

Билиарная патология считается наиболее частой причиной развития острого или хронического панкреатита. По данным профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Александра Нисоновича КАЗЮЛИНА, поражение билиарного тракта и сфинктера Одди как этиологическая причина панкреатита выявляется в 35–56% случаев. В Европе желчнокаменная болезнь в 30–50% случаев становится причиной острого панкреатита. На фоне холедохолитиаза панкреатиты развиваются в 25–65% случаев, аномалии билиарного тракта – в 28–31%. Частота выявлений билиарного сладжа у больных идиопатическим панкреатитом составляет 33–75%. «Эти данные не позволяют утверждать, что билиарная патология и хронический панкреатит – случайное сочетание двух часто встречающихся патологий органов пищеварения. Они безусловно связаны, и скорее всего первопричиной является поражение билиарного тракта, к которому подключается поражение поджелудочной железы», – констатировал докладчик. Принципы лечения больных билиарным панкреатитом заключаются в восстановлении и улучшении проходимости сфинктера Одди и сократительной способности желчного пузыря, устрани-

нии или уменьшении билиарной недостаточности, купировании боли, создании функционального покоя ПЖ, коррекции экскреторной недостаточности, углеводного обмена и синдромов нарушенного пищеварения и всасывания.

По мнению профессора А.Н. Казюлина, чтобы ведение больных билиарнозависимым панкреатитом было успешным, необходимо знать, на какие звенья патогенеза воздействовать. Существует, например, тесная связь между метаболическим синдромом и панкреатитом^{6,7}. Доказано, что высокий коэффициент соотношения окружности талии и бедер и окружности талии – строгий прогностический фактор тяжести острого панкреатита. У больных ожирением панкреонекроз встречается в три раза чаще. К тому же ожирение предрасполагает к развитию инфекционных осложнений острого панкреатита. И наконец, у больных ожирением в два раза выше риск затяжной госпитализации по поводу острого или хронического панкреатита и лечения в отделении интенсивной терапии.

Прослеживается четкая связь между хроническим панкреатитом и сахарным диабетом (СД). Доказано, что при СД 1-го типа экзокринная недостаточность ПЖ встречается в 20–70% случаев, а при СД 2-го типа – в 35%. «Мы провели анализ 1500 историй болезни больных хроническим билиарным панкреатитом. Избыточная масса тела отмечена



Профессор
А.Н. Казюлин

у 72,8% из них. Для пациентов характерно и осложненное течение заболевания, и развитие сахарного диабета. Однако выяснилось, что осложненное течение хронического панкреатита встречается и при низком индексе массы тела у больных, имеющих признаки недифференцированной мезенхимальной дисплазии, синдрома пролапса митрального клапана. Следовательно, существуют две причины развития билиарнозависимого панкреатита: метаболические нарушения и функциональные нарушения билиарного тракта», – уточнил профессор А.Н. Казюлин.

Докладчик напомнил о линейной зависимости между потреблением алкоголя, курением и риском развития хронического панкреатита.

Табачный дым стимулирует секреторное напряжение в ПЖ и индуцирует экспрессию гена проколлагена 1-го типа в ПЖ и TGF-бета (transforming growth factor beta – трансформирующий ростовой фактор бета). Курение

⁶ Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005.

⁷ Губергерин Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2011.

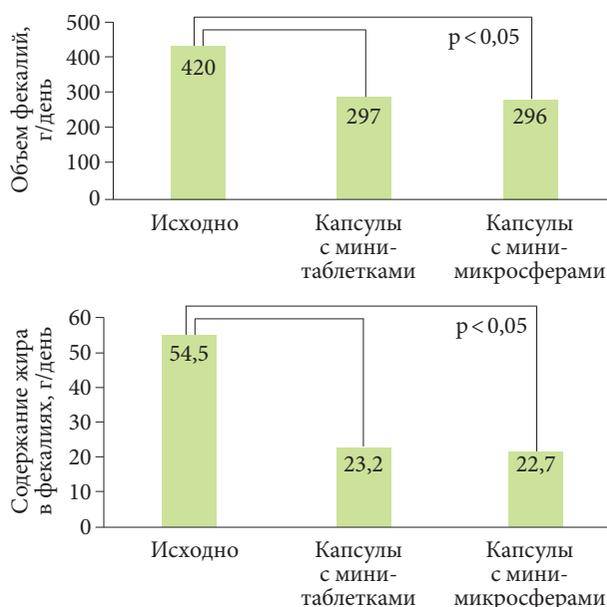


Рис. 2. Снижение выраженности полифекалии и стеатореи у больных с тяжелой формой недостаточности поджелудочной железы на фоне приема капсул с мини-таблетками

в 4,9 раза повышает риск кальцификации у лиц, злоупотребляющих алкоголем, и в 2,3 раза – риск развития СД. Именно поэтому таким пациентам в первую очередь показана немедикаментозная терапия, включающая отказ от курения и алкоголя, аэробные упражнения, снижение веса, его контроль и диету.

К нарушению функции органов пищеварения (по типу обратной связи) могут приводить и нейропсихические отклонения. В этом случае показано применение спазмолитиков, анальгетиков, психотропных препаратов.

Существенную роль в развитии хронического панкреатита вследствие нарушений моторики желчевыводящих путей и пищеварения, дуоденальной гипертензии играют дискинезия желчевыводящих путей, первичная и вторичная, хронический холецистит и желчнокаменная болезнь.

Профессор А.Н. Казюлин перечислил основные факторы, способствующие нарушению пищеварения при билиарной

недостаточности с явлениями панкреатита. Изменение химического состава и хаотичное поступление желчи в двенадцатиперстную кишку приводят к нарушению в ней качественного и количественного состава желчи. Как следствие, ухудшается пищеварение и всасывание жира, снижается бактерицидность содержимого двенадцатиперстной кишки, происходят микробное обсеменение, преждевременная деконъюгация ЖК с развитием дуоденита, дуоденальной гипертензии, дуоденогастрального рефлюкса, синдрома раздраженного кишечника. Ограничивается выработка холецистокинина, наблюдаются дефицит энтерокиназы, снижение стимуляции выработки панкреатических ферментов и недостаточная активация панкреатических протеаз. В итоге развивается «атака панкреатита», зачастую сопровождаемая интоксикацией.

«Чтобы нормализовать пищеварительный транспортный конвейер и в какой-то степени обеспечить нормальную физиологию пищеварения, необходимо применение полиферментной заместительной терапии. Для профилактики прогрессирования и развития осложнений следует использовать полиферментную терапию в комбинации с препаратами, нормализующими моторику», – уточнил профессор А.Н. Казюлин.

При нормальной экзокринной функции ПЖ доза ферментного препарата не должна превышать 50 000 ЕД липазы в сутки (по одной капсуле панкреатина 10 000 ЕД пять раз в сутки), при умеренно выраженной экзокринной недостаточности – 100 000 ЕД липазы в сутки (по две капсулы панкреатина 10 000 ЕД пять раз в сутки), при выраженной экзокринной недостаточности – 150 000–160 000 ЕД липазы в сутки (по одной капсуле панкреатина 25 000 ЕД шесть раз в сутки).

Докладчик акцентировал внимание на новом капсулированном ферментном препарате Пангрол®, произведенном по инновационной технологии Eurand Minitabs® Technology.

Использование многократного прессования субстанции с определенной силой давления позволяет создавать устойчивую плотную частицу размером 2 × 2 мм, так называемую мини-таблетку. В каждой капсуле содержится стандартное количество мини-таблеток, а каждая мини-таблетка содержит ~500 ЕД липазы.

Применение полимеров типа Eudragit (инновационное галеновое решение) дает возможность получить мини-таблетки с функциональной мембраной и энтеросолюбильным покрытием. Функциональная мембрана обеспечивает модифицированное высвобождение липазы.

За счет инновационной технологии высвобождение панкреатина из мини-таблеток происходит постепенно, послойно и пролонгированно.

Доказано, что капсулы с мини-таблетками, как и капсулы с мини-микросферами, достоверно значительно ($p < 0,05$) уменьшают выраженность полифекалии и стеатореи, способствуя улучшению функционального состояния ПЖ (рис. 2)¹.

Капсулы с мини-таблетками снижают выраженность белково-энергетической недостаточности: у больных на фоне применения мини-таблеток концентрация сыровоточного альбумина возвращается к нормальному уровню через три дня лечения и достоверно повышается через шесть месяцев.

В заключение профессор А.Н. Казюлин сформулировал алгоритм ведения больного билиарнозависимым панкреатитом, отметив, в частности, что препараты панкреатина, например препарат Пангрол®, следует назначать прежде всего пациентам с экзокринной недостаточностью ПЖ и хроническим билиарным панкреатитом.

Сателлитный симпозиум компании «Берлин Хеми/А. Менарини»

Функциональные билиарные, панкреатические нарушения у детей

Функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ) представляют комплекс клинических симптомов, развившихся в результате моторно-тонических дисфункций желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчных путей. По мнению главного научного сотрудника педиатрического отделения Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессора Натальи Игоревны УРСОВОЙ, свою лепту в их развитие вносят наследственная предрасположенность, психосоматические воздействия, стрессовые факторы.

Диагностика функциональных нарушений билиарного тракта у детей имеет свои сложности. Дисфункция желчного пузыря является диагнозом исключения. Как показывает практика, клинические симптомы, входящие в перечень Римских критериев III (функциональное расстройство желчного пузыря, функциональное билиарное и панкреатическое расстройство сфинктера Одди), имеют низкую диагностическую чувствительность. Наиболее значимым, с позиции клинициста, представляется наличие у пациента абдоминальной боли. Однако ребенок не способен грамотно и четко описать ее.

Диагностический поиск осложняют диспепсические явления и возрастающие психоневрологические расстройства, такие как изменение поведения и изменение личности. «У детей формируются фобии, ипохондрия, импульсивное и антисоциальное поведение, гиперсексуальность – все то, что мы трактуем как диспластикоассоциированный синдром», – пояснил докладчик.

Таким образом, к особенностям ФРБТ у детей следует отнести многосимптомность, изменчивый характер системных жалоб,

установленную связь ухудшения самочувствия с психосоциальными факторами, а также личностные особенности. Диагностический поиск весьма широк и предполагает рутинный анализ жалоб, клинический осмотр, первичный объем элементарного минимального диагностического тестирования с последующим использованием специализированных диагностических программ.

Лечение ФРБТ остается непростой задачей. Главное – нормализовать режим и характер питания, применять психотерапевтические методы и принимать лекарственные средства с высоким профилем безопасности и широким спектром терапевтических возможностей.

Важный момент в терапии ФРБТ – назначение лекарствен-



Профессор
Н.И. Урсова

ных средств, восстанавливающих пассаж желчи (стимуляторов моторики) и купирующих абдоминальную боль (адекватных спазмолитиков).

По словам профессора Н.И. Урсовой, очень важно установить взаимосвязь функциональных заболеваний билиарного тракта и ПЖ у детей, поскольку при заболеваниях билиарного тракта наблю-

NB

Пангрол® в педиатрической практике

- ✓ Способствует купированию диспепсического синдрома у детей¹
- ✓ Способствует быстрому купированию таких симптомов, как метеоризм, урчание, диспепсический синдром, способствует нормализации стула у детей с проявлениями вторичной панкреатической недостаточности при хронических заболеваниях органов пищеварения²
- ✓ Способствует восстановлению пищеварения у детей раннего возраста в период реконвалесценции острых кишечных инфекций³
- ✓ Способствует обеспечению гидролиза пищевых субстратов и снижению сенсibilизации организма в комплексной терапии атопического дерматита у детей⁴

¹ Белоусова О.Ю., Солодовниченко И.Г. «Пангрол®» в коррекции панкреатической недостаточности у детей с функциональной диспепсией // Сучасна гастроентерологія. 2013. № 6 (74). С. 48–51.

² Ярошевская Т.В., Сапа Н.Б., Недава О.А. Оптимизация панкреатической ферментной терапии у детей с проявлениями вторичной панкреатической недостаточности при хронических заболеваниях органов пищеварения // Сучасна гастроентерологія. 2012. № 6 (68). С. 58–61.

³ Солодова И.В., Недельская С.Н., Мазур В.И. Оптимизация восстановления пищеварения и трофики у детей раннего возраста в период реконвалесценции острых кишечных инфекций // Новости медицины и фармации. 2010. № 18 (341).

⁴ Аряев Н.Л., Шевченко И. М., Кузьменко И.В. Панкреатические ферменты в комплексной терапии атопического дерматита у детей // Современная педиатрия. 2011. № 5. С. 200–203.



XXXX Юбилейная научная сессия ЦНИИГ «Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии»

дается стабильно высокий уровень дисфункции ПЖ (57–90%). При дисфункции билиарного тракта давление в желчных путях возрастает, желчь забрасывается в проток ПЖ. Доказано, что в проток попадает патогенная желудочная флора, фосфолипаза активизируется, образуя из лецитина желчи высокотоксичный лизолецитин.

При желчнокаменной болезни наблюдается раздражение сфинктера Одди микролитами, возникает дискинезия. Не исключен гипертонус, который в конечном итоге приводит к протоковой гипертензии, увеличению желчного пузыря. Может быть и гипотонус, тогда разовьется дуоденопанкреатический рефлюкс, внутриорганный активация протеолитических ферментов энтерокиназой⁸.

Постпрандиальная реакция ПЖ у здорового ребенка значительно отличается от таковой больного ребенка. «Разработанный в нашем отделении метод УЗИ с постпрандиальной оценкой поджелудочной железы показал, что прирост размеров головки, тела и хвоста поджелудочной железы у здоровых детей составляет 25–40%. У больных хроническим панкреатитом прирост отсутствует», – констатировала докладчик.

По мнению профессора Н.И. Урсовой, выявленные патологические признаки пищеварительной недостаточности не являются кратковременными, их необходимо купировать полиферментной заместительной терапией, которая признана ведущим методом снижения мальдигестии и мальабсорбции. «Мы считаем, что в педиатрии очень важно использовать современные фермен-

тные препараты IV поколения, представителем которых является препарат Пангрол®. В этом препарате сочетаются резистентность к действию желудочного сока, оптимальная активация ферментов и пролонгированность их действия», – отметила докладчик.

Пангрол® успешно используется в педиатрической практике. Доказано, что препарат способствует:

- ✓ быстрому купированию таких симптомов, как метеоризм, урчание, диспепсический синдром, нормализации стула у детей с проявлениями вторичной панкреатической недостаточности при хронических заболеваниях органов пищеварения⁹;
- ✓ восстановлению пищеварения у детей раннего возраста в период реконвалесценции острых кишечных инфекций¹⁰.

ФРБТ считаются патологическим состоянием, которое с высокой частотой встречается в детской популяции и играет существенную роль в структуре общей заболеваемости детей и подростков. Диагностика ФРБТ предусматривает исключение органических заболеваний.

Как отметила профессор Н.И. Урсова, очень важно, чтобы в педиатрии индивидуализация терапии оставалась элементом врачевания. «Тактической задачей врача является выбор препарата с наименьшим токсическим потенциалом. Успешной реализации этой задачи способствует хорошая ориентированность в спектре действия, фармакокинетики лекарственного средства, его доказанная эффективность и безопасность», – подчеркнула она в конце выступления.

Заключение

Фармакотерапия билиарного панкреатита предусматривает использование полиферментных препаратов. На российском фармакологическом рынке появился новый капсулированный ферментный препарат Пангрол® в дозировках 10 000 и 25 000 ЕД по липазе. Капсулы препарата Пангрол® содержат мини-таблетки, произведенные по инновационной технологии, благодаря которой они имеют одинаковый размер 2 × 2 мм, функциональную мембрану и кишечнорастворимую оболочку. Это способствует равномерному перемешиванию мини-таблеток с пищей, обеспечивает одновременный пассаж мини-таблеток с химусом из желудка

в двенадцатиперстную кишку и способствует оптимальной активации ферментов.

Липаза из мини-таблеток быстро и полно высвобождается в кишечнике (> 95% в течение 30 минут). При этом оптимальная активация ферментов сочетается с пролонгированным действием: через 3,75 часа после растворения кислотоустойчивой оболочки высвобождение липазы сохраняется на уровне 73%⁵.

Таким образом, препарат Пангрол® соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным ферментным лекарственным препаратам, обладает эффективностью и хорошим профилем безопасности при лечении экзокринной недостаточности ПЖ у взрослых и детей. ☉

⁸ Rosenberg L., Duguid W.P., Brown R.A. Cholecystectomy stimulates hypertrophy and hyperplasia in the hamster pancreas // J. Surg. Res. 1984. Vol. 37. № 2. P. 108–111.

⁹ Ярошевская Т.В., Сана Н.Б., Недава О.А. Оптимизация панкреатической ферментной терапии у детей с проявлениями вторичной панкреатической недостаточности при хронических заболеваниях органов пищеварения // Сучасна гастроентерологія. 2012. № 6 (68). С. 58–61.

¹⁰ Солодова И.В., Недельская С.Н., Мазур В.И. Оптимизация восстановления пищеварения и трофики у детей раннего возраста в период реконвалесценции острых кишечных инфекций // Новости медицины и фармации. 2010. № 18 (341).

Пангрол®



Капсулы содержат минитаблетки, **произведенные по инновационной технологии¹**, благодаря которой они имеют **одинаковый размер (~2*2 мм)** и покрыты **функциональной мембраной²**

Это обеспечивает

-  контроль скорости высвобождения липазы³
-  равномерность перемешивания с пищей³ и одновременный пассаж минитаблеток с химусом из желудка в 12-перстную кишку⁴
-  оптимальную активацию ферментов за счет более полного высвобождения липазы из минитаблеток ($\geq 95\%$) и ее пролонгированного действия в кишечнике в сравнении с аналогами^{5*}

Сокращенная информация по применению препаратов Пангрол® 10000, Пангрол® 25000. Показания к применению: Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при различных состояниях (см. инструкцию). Относительная ферментная недостаточность при различных состояниях и ситуациях (см. инструкцию). Подготовка к рентгенологическому и ультра-звуковому исследованиям органов брюшной полости. Противопоказания: острый панкреатит; обострение хронического панкреатита; повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или другим компонентам препарата. Наиболее часто встречающееся побочное действие: тошнота, рвота и вздутие живота. Желудочно-кишечные расстройства связаны, главным образом, с основным заболеванием.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>.
Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкциях по применению Пангрол 10000 от 12.12, Пангрол 25000 от 11.12. Отпускаются без рецепта.
¹Eurand Minitabs® Technology. ²Инструкция по применению. ³Kolodziejczyk M.K. et al. Polimery w Medycynie 2010, T.40, Nr 2: 21-28. ⁴Meyer J.H., Lake R. Pancreas 1997; 15(3): 226-235.
⁵Böhm R., Therapiewoche 1995(33): 3-7. *in vitro, pang. mod. утв. в печать 28.03.14



Тройная терапия хронического гепатита С с боцепревирином: от общих принципов к конкретному пациенту

Хронический гепатит С (ХГС) – заболевание, в основе которого лежит инфицирование и поражение печени вирусом гепатита С, что морфологически проявляется воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями ткани печени различной степени тяжести. ХГС опасен тем, что может привести к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Актуальность проблемы лечения заболевания связана с его высокой распространенностью. Сегодня терапия ХГС переходит на новый уровень: в практику внедряются препараты, обладающие прямым противовирусным действием. Как показали результаты клинических исследований, включение в схему противовирусной терапии ингибиторов протеаз, таких как боцепревир и телапревир, позволяет значительно увеличить частоту достижения устойчивого вирусологического ответа как у первичных больных ХГС, так и у больных, не ответивших ранее на стандартную двойную терапию. Принципам тройной терапии ХГС с использованием препарата боцепревир был посвящен симпозиум, прошедший в рамках XIX ежегодного конгресса «Гепатология сегодня» (Москва, 26 марта 2014 г.) и организованный при поддержке компании MSD.



Профессор
П.П. Огурцов

Выступление руководителя Центра изучения печени медицинского факультета Российского университета дружбы народов (РУДН), д.м.н., профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии Павла Петровича ОГУРЦОВА было посвящено проблемам лечения больных хроническим гепатитом С (ХГС).

По словам докладчика, несмотря на появление новых препаратов прямого действия – ингибиторов протеаз и полимераз, «золо-

От клинических исследований к практике: алгоритмы лечения хронического гепатита С с боцепревирином

тым стандартом» лечения ХГС в нашей стране остается комбинированная противовирусная терапия пегилированным интерфероном (ПЭГ-ИФН) и рибавирином. К сожалению, новые препараты не сразу становятся доступными во всех регионах России.

Быстрый вирусологический ответ (БВО) имеет большое прогностическое значение и подразумевает отрицательный тест на РНК вируса гепатита С (ВГС) в крови после четырехнедельной терапии. Достижение БВО служит предиктором наступления устойчивого вирусологического ответа (УВО) независимо от генотипа вируса и способов лечения. УВО считается надежным критерием элиминации вируса из организма.

Динамику наступления УВО при различных схемах лечения

ХГС и уровнях вирусологического ответа изучали в ряде исследований. Так, в исследовании PREDICT пациенты с генотипом 1 вируса ХГС с вирусной нагрузкой < 600 000 МЕ/мл получали ПЭГ-ИФН-альфа-1b в дозе 1,5 мкг/кг/нед и рибавирин в течение 24 недель. Согласно полученным данным благоприятные результаты лечения (УВО наблюдался у 88% пациентов) при наличии БВО служат основанием для сокращения длительности терапии в случае низкой виремии (рис. 1)¹.

Профессор П.П. Огурцов подчеркнул важность вводного периода (lead-in) в схеме лечения больных ХГС. Введение этого периода позволяет не только достичь стабильного состояния больного, но и определить оптимальную тактику последующей терапии. Достижение БВО в течение вводной фазы

Сателлитный симпозиум компании MSD

(четыре недели двойной стандартной терапии) – лучший способ выбрать двойную терапию как достоверно эффективную и избежать тройной терапии ХГС. Согласно последним данным у больных с генотипом 1 вируса ХГС (ХГС-1) БВО определяется в 25–35% случаев в целом, а у больных с ХГС-1 и низким уровнем вирусологического ответа (< 600 000 МЕ/мл) – в 49%. Причем в последнем случае при коротком 24-недельном курсе терапии УВО достигают 89% пациентов².

Отрицательными некорректируемыми факторами, снижающими вероятность достижения УВО при терапии у пациентов с ХГС, являются высокий уровень вирусной нагрузки (> 600 000 МЕ/мл), возраст старше 40 лет, мужской пол, 1-й и 4-й генотипы ВГС, фиброз 3–4-й стадии (F3–F4), Т-аллель по нуклеотидной последовательности rs12979860 гена интерлейкина (ИЛ) 28. Корректируемые факторы – избыточная масса тела, приверженность лечению, синдром перегрузки железом.

Профессор П.П. Огурцов заметил, что на сегодняшний день недостаточно изучено влияние инсулинорезистентности и дефицита витамина D на снижение вероятности УВО у больных ХГС. Для оценки инсулинорезистентности используют гомеостатическую модель – индекс НОМА-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), рассчитываемый следующим образом: инсулин мкМЕ/мл × глюкоза ммоль/л : 22,5. О наличии инсулинорезистентности говорят при

индексе НОМА-IR ≥ 2. Повышение НОМА-IR ассоциируется с худшим ответом на терапию. Именно поэтому коррекция инсулинорезистентности рассматривается как одна из новых целей терапии гепатита С. Доказано, что увеличению частоты УВО при ХГС-1 и инсулинорезистентности способствует комбинация метформина, ПЭГ-ИФН-альфа-2а и рибавирина³.

Инсулинорезистентность нередко имеет место при ХГС-1. В исследовании, проведенном в Центре изучения печени медицинского факультета РУДН, участвовали 211 больных ХГС всех генотипов в московской популяции: 106 (51%) пациентов с инсулинорезистентностью, 105 (49%) пациентов без нее. В ходе исследования оценивали эффективность противовирусной терапии (ПВТ) ПЭГ-ИФН-альфа-2b и рибавирином у пациентов с ХГС-1 и инсулинорезистентностью, получавших и не получавших метформин. Эффект в группе коррекции метформином достигался в 64% случаев против 42% у больных, не получавших его (p = 0,005). Коррекция инсулинорезистентности метформином оправдана, начиная со значений НОМА-IR 2, при любом генотипе и значительно улучшает результаты ПВТ ПЭГ-ИФН-альфа-2b и рибавирином, особенно у пациентов с низкой и нормальной массой тела. Доказано, что метформин в качестве третьего компонента ПВТ (ПЭГ-ИФН-альфа-2b и рибавирин) эффективен и безопасен⁴.

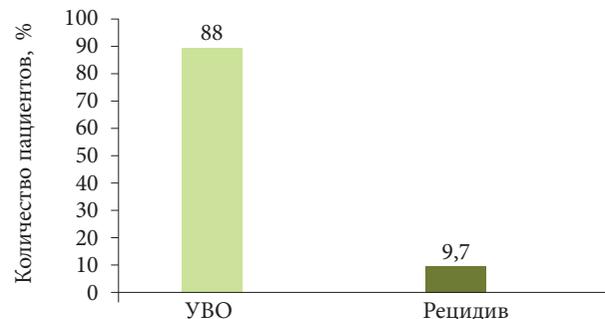
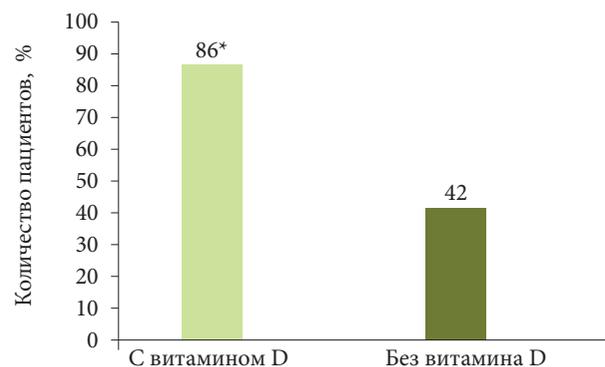


Рис. 1. Влияние БВО на сокращение сроков лечения до 24 недель при низкой вирусемии



* p < 0,001.

Рис. 2. Удвоение частоты УВО у пациентов, получавших витамин D

Далее профессор П.П. Огурцов коснулся взаимосвязи дефицита витамина D и исхода ПВТ у первичных больных ХГС-1. Так, отмечена четырехнедельная динамика восстановления нормального уровня витамина D в ходе терапии ПЭГ-ИФН-альфа-2b и рибавирином с дополнительным приемом витамина D₃ (2000 МЕ/д). Частота УВО возрастала в два раза в группе больных, применявших витамин D (рис. 2)⁵.

¹ Craxi A., Koutsounas S., Ogurtsov P. et al. Peginterferon alfa-2b plus weight-based ribavirin for 24 weeks in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 with low viral load who achieve rapid viral response // J. Viral. Hepat. 2012. Vol. 19. № 2. P. e120–e125.

² Pearlman B., Ehleben C., Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders // Hepatology. 2007. Vol. 46. P. 1688–1694.

³ Yu J.W., Sun L.J., Zhao Y.H. et al. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance // Int. J. Infect. Dis. 2012. Vol. 16. № 6. P. e436–e441.

⁴ Хафисова О.О., Поликарпова Т.С., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Влияние метформина на формирование устойчивого вирусологического ответа при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита с Пег-ИФН-альфа-2b и рибавирином у пациентов с исходной инсулинорезистентностью // Вестник РУДН. Медицина. 2011. № 2.

⁵ Abu-Mouch S., Fireman Z., Jarchovsky J. et al. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naive patients // World J. Gastroenterol. 2011. Vol. 17. № 47. P. 5184–5190.

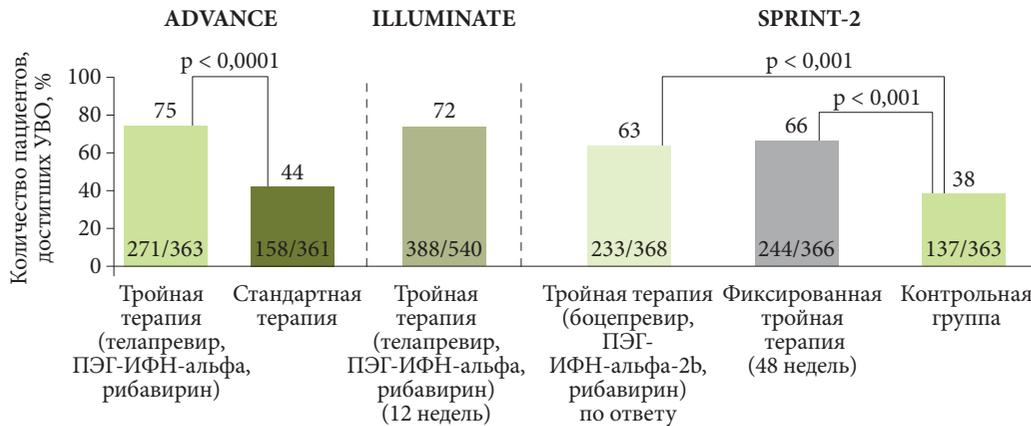


Рис. 3. Обобщенные результаты клинических исследований III фазы боцепревира и теллапревира в лечении пациентов с ХГС, ранее не получавших ПВТ

Нормальный уровень витамина D является независимым позитивным предиктором БВО (64%) и УВО (76%) при ПВТ ХГС⁶. Витамин D₃ повышает чувствительность ВГС-инфицированных гепатоцитов к терапии ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином за счет экспрессии ИФН-стимулирующих генов и снижения продукции ИФН-гамма-индуцируемого белка-10 мононуклеарными клетками периферической крови⁷.

Максимизация эффективности терапии ПЭГ-ИФН-альфа и наличие вводного периода позволяют выделять кандидатов для тройной терапии ХГС с применением ингибиторов протеаз. Считается, что ингибиторы протеаз уничтожают вирус, препятствуя расщеплению вирусного белка на структурные компоненты.

Два препарата – боцепревир и теллапревир, ингибиторы NS3/4A протеазы ВГС, одобрены FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) и EMA (European Medicines Agency – Европейское медицинское агентство) в середине 2011 г. для лечения

пациентов с ХГС-1. Назначение боцепревира или теллапревира в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином стало новым стандартом терапии ХГС-1. На текущий момент завершено несколько исследований, посвященных изучению тройных схем ПВТ с применением боцепревира и теллапревира (рис. 3).

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы ADVANCE участвовало 1088 пациентов с ХГС-1, ранее не получавших лечения⁸. Цель исследования заключалась в сравнении результатов тройной терапии с результатами стандартной терапии, а также в оценке эффективности двух режимов с различной длительностью приема теллапревира (8 и 12 недель) в комбинации с ПЭГ-ИФН-альфа-2a и рибавирином. Как показали результаты, больные, получавшие комбинированное лечение теллапревиром, ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином в течение 12 недель с последующим продолжением терапии ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином, значительно чаще достигали УВО (75%), чем те, кто получал стандартный курс лечения (44%).

Изучению эффективности и безопасности тройной схемы лечения с включением теллапревира у пациентов с ХГС-1, ранее не получавших ПВТ, посвящено мультицентровое рандомизированное исследование ILLUMINATE. Его основной целью было доказать сопоставимую эффективность 24- и 48-недельного курса ПВТ, включавшей теллапревир, у пациентов, у которых достигнут расширенный вирусологический ответ с неопределяемым уровнем ВГС в сыворотке крови на 4-й и 12-й неделе лечения. В ходе исследования установлено, что в общей сложности УВО был достигнут в 72% случаев. У 65% больных наблюдался расширенный вирусологический ответ.

В исследовании SPRINT-2 была показана эффективность тройной терапии с применением боцепревира (1097 пациентов с ХГС-1, ранее не получавших ПВТ)⁹. Все больные в течение вводного периода получали ПЭГ-ИФН-альфа-2b и рибавирин. Продолжительность терапии определялась типом реакции на лечение. После вводной фазы больных разделили на три группы. Пациенты первой (контрольной) группы продолжали принимать два препарата и плацебо (без боцепревира). Больные второй группы получали тройную терапию. Протокол лечения общей длительностью 48 недель включал четыре недели вводного двойного стандартного лечения, за которым следовала тройная терапия с добавлением боцепревира. Больные третьей группы получали тройную терапию, длительность которой модифицировалась вирусологическим ответом (терапия по ответу). Так, при неопределяемой в крови РНК ВГС на восьмой неделе лечения боцепревир назначали на 24 недели, то есть общая

⁶ Petta S, Ferraro D, Cammà C. et al. Vitamin D levels and IL28B polymorphisms are related to rapid virological response to standard of care in genotype 1 chronic hepatitis C // Antivir. Ther. 2012. Vol. 17. № 5. P. 823–831.

⁷ Kondo Y, Shimosegawa T. Direct effects of hepatitis C virus on the lymphoid cells // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 44. P. 7889–7895.

⁸ Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko G. et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. P. 2405–2416.

⁹ Poordad F, McCone J, Bacon B. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 13. P. 1195–1206.



Сателлитный симпозиум компании MSD

длительность терапии составляла 28 недель. При отсутствии раннего ответа на восьмой неделе длительность лечения с боцепревиrom составляла 24 недели (28 недель терапии, включая четырехнедельный вводный период), после чего назначали 20-недельный курс стандартной двойной ПВТ. Согласно результатам исследования через 24 недели после завершения лечения УВО был достигнут в 66% случаев в группе фиксированной тройной терапии и в 63% случаев в группе тройной терапии по ответу. В группе контроля УВО был достигнут только у 38% больных. Таким образом, добавление в схему лечения ХГС-1 боцепревира способствовало увеличению доли пациентов, достигших УВО, в два раза. Назначение боцепревира позволило сократить сроки терапии в случае достижения раннего вирусологического ответа на восьмой неделе терапии.

Результаты масштабных исследований свидетельствуют о высокой эффективности тройной терапевтической схемы у пациентов с ХГС-1, что открывает новые перспективы в лечении больных данной группы.

Следует отметить, что боцепревири и теллапревири эффективны только у больных, инфицированных ХГС-1, не показаны пациентам с другими генотипами и применяются только в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином в виде тройной ПВТ. Длительность лечения тремя препаратами (от 24 до 44 недель) зависит от результатов исследования РНК ВГС при проведении терапии. Тройная терапия ХГС целесообразна при частичном или нулевом ответе на предшествующую терапию, повторном лечении, отсутствии генотипа СС по нуклеотидной последовательности rs12979860ИЛ-28В, вы-

сокой вирусной нагрузке, а также показана пациентам старше 40–50 лет, с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3–F4).

Докладчик подробно остановился на лечении пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени. В США и странах Европы цирроз печени в исходе ХГС занимает первое место среди показаний к трансплантации печени.

Большим с F3–F4 показано безотлагательное противовирусное лечение, поскольку уровень смертности у них достигает высоких значений. У пациентов с циррозом печени наблюдается низкая эффективность двойной терапии, поэтому применение у них новых комбинированных схем ПВТ вполне обоснованно. Результаты применения тройной ПВТ у пациентов с компенсированным циррозом печени при ХГС-1 показали увеличение числа случаев достижения УВО при первичном лечении.

Профессор П.П. Огурцов привел данные известного масштабного французского исследования CUPIC, посвященного изучению эффективности тройной терапии ингибиторами протеаз первого поколения у больных ХГС-1 и компенсированным циррозом печени, не ответивших на предшествующую терапию¹⁰ (таблица). Отличительной чертой данного исследования стало отсутствие контрольной группы, поскольку при естественном течении компенсированного цирроза печени на фоне ХГС смертность достигает

6,2–11% в год¹¹, при тромбоцитопении (< 150 000/мм³) и ХГС – 4% в год¹², при гипоальбуминемии (< 35 г/л) – 13% за 90 дней.

Как показали результаты исследования, боцепревири по характеристикам безопасности имеет ряд преимуществ перед другим ингибитором протеаз – теллапревиrom. На фоне лечения боцепревиrom у больных реже развивались побочные эффекты ПВТ.

Кроме того, в исследовании CUPIC изучали соотношение наступления УВО на 12-й неделе терапии и риска серьезных осложнений (госпитализации, смерти, декомпенсации) у 674 пациентов с циррозом печени при терапии с включением ингибиторов протеаз в зависимости от гематологических показателей. Из 37 больных с уровнями альбумина < 35 г/л, тромбоцитов ≤ 100 000/мм³ в крови осложнения отмечены у 19 (51%), УВО был достигнут у 10 (27%) больных. При уровне тромбоцитов > 100 000/мм³ из 31 больного у пяти (16%) наблюдались осложнения, УВО – у девяти (29%). При значениях альбумина ≥ 35 г/л, тромбоцитов > 100 000/мм³ у 306 пациентов осложнения отмечены лишь у 19 (6%), УВО достигли 168 (55%) пациентов. По словам докладчика, прирост уровня риска осложнений наблюдается при декомпенсации состояния пациентов с циррозом печени, связанной с тромбоцитопенией и гипоальбуминемией.

В американском исследовании действия тройной терапии –

Таблица. Эффективность тройной терапии ингибиторами протеаз первого поколения (результаты исследования CUPIC)

Показатель	Боцепревири		P	Теллапревири		P
	n = 168, возраст < 65	n = 44, возраст ≥ 65		n = 221, возраст < 65	n = 78, возраст ≥ 65	
УВО, абс. (%)	70 (42)	10 (23)	0,02	95 (43)	37 (47)	0,51

¹⁰ Hézode C., Fontaine H., Dorival C. et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) – NCT01514890 // J. Hepatol. 2013. Vol. 59. № 3. P. 434–441.

¹¹ Gomez E.V., Rodriguez Y.S., Bertot L.C. et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study // J. Hepatol. 2013. Vol. 58. № 3. P. 434–444.

¹² Qamar A.A., Grace N.D. Abnormal hematological indices in cirrhosis // Can. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 23. № 6. P. 441–445.



ПЭГ-ИФН, рибавирин, боцепревира или теллапревира при декомпенсированном циррозе печени (балл по шкале Чайлда – Пью (Child–Pugh) (CP) \geq 6–11, тяжесть по шкале MELD (Model for End-stage Liver Disease – модель для терминальных стадий заболеваний печени) 6–20) участвовали 106 пациентов с циррозом печени и ХГС-1. Контрольную группу составили 45 пациентов с компенсированным циррозом печени (CP = 5), основную – 61 больной циррозом печени в стадии декомпенсации (CP \geq 6–11, MELD 6–20). Всем пациентам проводили тройную терапию (ПЭГ-ИФН, рибавирин, боцепревира или теллапревира). По сравнению с контрольной группой у больных с CP \geq 6 зафиксировано более частое снижение доз ПЭГ-ИФН (48 и 94% соответственно), выполнение трансфузий (17 и 21% соответственно). В ос-

новой группе отмечены более низкая частота достижения УВО, высокая частота прекращения лечения – 33% (15% из-за побочных эффектов, 18% из-за отсутствия ответа), декомпенсация (повышение по MELD \geq 2) в 50% случаев против 15% в группе контроля¹³. У больных основной группы был выявлен значимый предиктор декомпенсации – высокий уровень билирубина в сыворотке крови ($>$ 18). Таким образом, пациентам с циррозом печени в стадии декомпенсации не показано назначение ингибиторов протеаз. Исключение – пациенты, ожидающие трансплантации печени, поскольку достижение ВВО и раннего вирусологического ответа перед операцией (4–12 недель) снижает риск возвратного вирусного гепатита С. Тройная ПВТ показана всем больным с компенсированным циррозом печени независи-

мо от достижения УВО, поскольку позволяет снизить скорость прогрессирования заболевания и уровень виремии. Однако больные с сочетанием тромбоцитопении (\leq 100 000/мм³) и гипоальбуминемии ($<$ 35 г/л) не должны получать тройную терапию.

Завершая выступление, профессор П.П. Огурцов подчеркнул, что главная цель терапии – излечение пациента. Достижение этой цели напрямую зависит от эффективности комбинированной ПВТ. В каждом конкретном случае необходимо определять адекватные дозы препаратов и оптимальную продолжительность терапии. Время – невозобновляемый ресурс, поэтому необходимо своевременно применять индивидуализированную тактику лечения пациентов с ХГС, особенно при фиброзе и циррозе печени, чтобы спасти им жизнь.



К.м.н.
Э.З. Бурневич

Персонализированный подход к профилактике и лечению нежелательных явлений при противовирусной терапии хронического гепатита С с боцепревиrom

ХГС был посвящен доклад к.м.н. Эдуарда Збигневича БУРНЕВИЧА (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова).

До 1995 г. в клинической практике применялись только препараты «короткоживущего» ИФН-альфа, которые обеспечивали низкую частоту достижения УВО. После клинической апробации стали широко использовать комбинацию ИФН-альфа и рибавирин, что обеспечивало элиминацию ВГС у 38–43% больных ХГС. Дейст-

вовавший в течение последнего десятилетия стандарт лечения больных ХГС при инфицировании ВГС 1-го генотипа – комбинация ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирин позволял рассчитывать на излечение примерно половины больных. После начала применения препаратов с прямым противовирусным действием – ингибиторов протеазы, в частности боцепревира, вместе с ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином частота достижения УВО превысила 70%, у некоторых категорий больных – 90%^{14–20}.

Важным аспектом ПВТ ХГС является не только эффективность, но и безопасность лекарственных препаратов. Этому аспекту современной ПВТ

¹³ Saxena V, Yee H.S., Catalli L. et al. Protease-Inhibitor (PI) Triple Therapy (TT) in Mildly Decompensated Cirrhotics: Predictors of Treatment Discontinuation, Worsening Decompensation and Sustained Virologic Response. AASLD. 2013. Abstr. 1969.

¹⁴ Carithers R.L. Jr., Emerson S.S. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alpha-2b trials // Hepatology. 1997. Vol. 26. № 3. Suppl. 1. P. 83S–88S.

¹⁵ Zeuzem S., Feinman S.V., Rasenack J. et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. № 23. P. 1666–1672.

¹⁶ Poynard T., Marcellin P., Lee S.S. et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT) // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9138. P. 1426–1432.

¹⁷ McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 21. P. 1485–1492.

¹⁸ Lindsay K.L., Trepo C., Heintges T. et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C // Hepatology. 2001. Vol. 34. № 2. P. 395–403.

Сателлитный симпозиум компании MSD

Результаты клинических исследований и опыт применения боцепревира в составе ПВТ в клинических исследованиях и реальной клинической практике показали значительное повышение эффективности лечения. Однако особую актуальность приобретают вопросы безопасности. Основные нежелательные явления (НЯ) при ПВТ ХГС – ИФН-индуцированные эффекты, в частности общая слабость, головная боль, лихорадка, снижение массы тела, анорексия, алопеция, артралгии, депрессия²¹.

Результаты исследований SPRINT-2 (ПЭГ-ИФН-альфа, рибавирин и боцепревир у первичных больных ХГС) и RESPOND-2 (ПЭГ-ИФН-альфа, рибавирин и боцепревир в качестве повторной терапии) в целом продемонстрировали удовлетворительную переносимость тройной терапии с использованием боцепревира, однако наблюдалась повышенная частота таких НЯ, как анемия и нарушение вкусовых ощущений. Докладчик подробно остановился на таком важном НЯ, как анемия.

Развитие анемии существенно сказывается на качестве жизни больных и на их приверженности лечению, приводит к нарастанию астенического синдрома, снижению когнитивной функции. Анемия обусловлена индуцированным рибавирином гемолизом и супрессией костномозгового кроветворения ПЭГ-ИФН-альфа и боцепревиrom: в исследовании RESPOND-2 в группах боцепревира частота анемии с уровнем гемоглобина (Hb) 85–100 г/л составила 45–41%, с уровнем Hb < 85 г/л – 5–9%²².

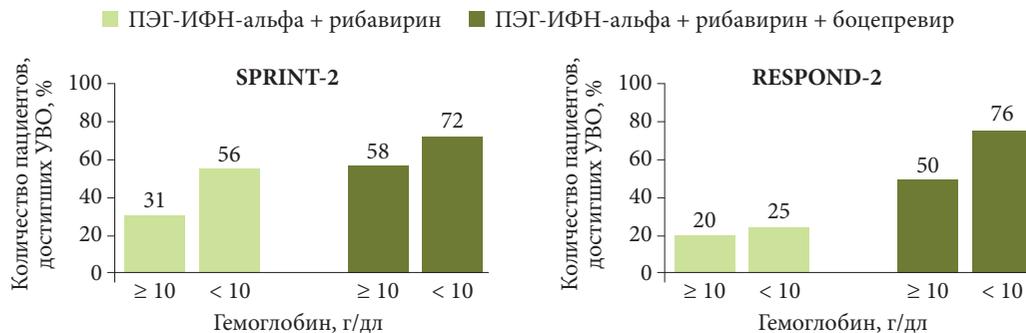


Рис. 4. Анемия как положительный прогностический фактор ответа на тройную ПВТ с использованием боцепревира у больных ХГС

В продолжающемся в настоящее время исследовании CUPIC также изучается безопасность применения, в частности, боцепревира в комбинации с ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином в программе раннего доступа во Франции к ингибиторам протеазы первого поколения у больных циррозом печени в исходе ХГС с неэффективной стандартной ПВТ. Согласно промежуточным данным при применении боцепревира анемия 2-й степени (Hb 80–100 г/л) имела место в 22,6% случаев, 3–4-й степени (Hb < 80 г/л) – в 10,1%, частота использования эритропоэтина-альфа составила 66%, гемотрансфузий – 10,7%. Таким образом, анемия при применении боцепревира в составе тройной ПВТ ХГС развивается примерно у половины больных, однако частота тяжелой анемии относительно невелика. Объединенный анализ результатов исследований SPRINT-1, SPRINT-2 и RESPOND-2 демонстрирует, что добавление боцепревира к ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирину приводит к дополнительному (по сравнению с двойной терапией) снижению уровня Hb в среднем на 10 г/л, что делает

целесообразным критическое отношение к стартовому уровню Hb. Хотя ПВТ с использованием боцепревира снижает уровень Hb у больных ХГС, анемия является положительным прогностическим фактором ответа на лечение. Так, при ПВТ ПЭГ-ИФН-альфа, рибавирином и боцепревиrom в исследованиях SPRINT-2 и RESPOND-2 показано, что при снижении уровня Hb < 100 г/л возрастает частота достижения УВО (72 и 76% соответственно). В то же время частота УВО у больных без анемии достигает только 58 и 50% соответственно (рис. 4). Положительное прогностическое значение анемии было показано еще при двойной ПВТ ХГС в комбинации ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирина – исследование IDEAL (рис. 5). В этом же исследовании впервые у большой когорты больных было показано, что назначение эритропоэтина-альфа для коррекции анемии не повышает частоту УВО²³.

При тройной ПВТ с боцепревиrom применение эритропоэтина-альфа оказалось равнозначным по частоте УВО с другими методами коррекции анемии как у первичных больных ХГС (ис-

¹⁹ Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. № 13. P. 975–982.

²⁰ Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet. 2001. Vol. 358. № 9286. P. 958–965.

²¹ Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet. 2001. Vol. 358. № 9286. P. 958–965.

²² Poordad F., McCone J., Bacon B.R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 13. P. 1195–1206.

²³ Sulkowski M.S. et al. Final results of the IDEAL (Individualized Dosing Efficacy versus Flat Dosing to Assess Optimal Pegylated Interferon Therapy) phase IIIb study // J. Hepatol. 2008. Vol. 48. Suppl. 2. Abstr. 991.



XIX ежегодный конгресс «Гепатология сегодня»

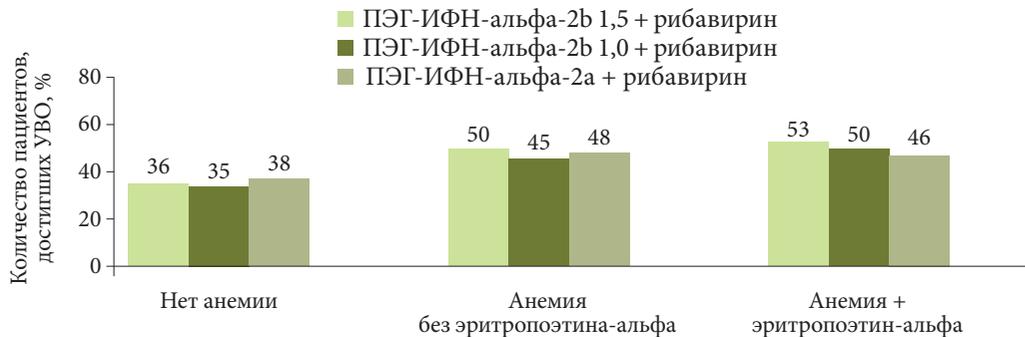


Рис. 5. Применение эритропоэтина-альфа при двойной ПВТ не влияет на частоту достижения УВО

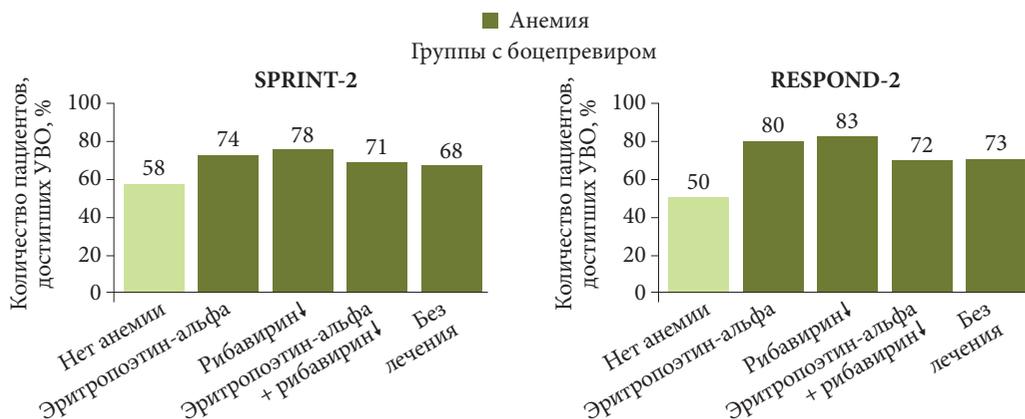


Рис. 6. Влияние различных вариантов лечения анемии при тройной ПВТ с боцепревиrom на частоту достижения УВО



Рис. 7. Алгоритм коррекции анемии при тройной ПВТ ХГС с боцепревиrom

ную стратегию лечения анемии у больных ХГС, получающих тройную ПВТ с боцепревиrom. Докладчик предложил алгоритм коррекции анемии (рис. 7).

В заключение Э.З. Бурневич обобщил тактику ведения анемии при тройной терапии с боцепревиrom у больных ХГС, инфицированных ВГС 1-го генотипа.

Во-первых, требуется критическое отношение к стартовому уровню гемоглобина.

Во-вторых, во время ПВТ необходим тщательный мониторинг уровня гемоглобина для максимально ранней диагностики анемии.

В-третьих, развитие анемии – благоприятный прогностический признак достижения УВО.

В-четвертых, наиболее оправданной стратегией лечения анемии является пошаговое снижение дозы рибавирина.

Заключение

Новым этапом в лечении больных ХГС, инфицированных ВГС 1-го генотипа, является внедрение в клиническую практику в комбинации с ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином новых препаратов – ингибиторов вирусной протеазы – боцепревира и телапревира. Эти препараты обладают специфическим действием на ВГС и обеспечивают высокоэффективную терапию ХГС, способствуя значимому повышению частоты развития УВО как у первичных больных ХГС, так и у пациентов, не ответивших на предыдущую двойную терапию.

В ряде крупномасштабных клинических исследований доказана высокая эффективность боцепревира в комбинации с ПЭГ-ИФН-альфа и рибавирином на основании достижения УВО у большинства больных ХГС. Введение в схему ПВТ боцепревира и персонализированный подход как к ПВТ, так и к профилактике и коррекции НЯ во время лечения способствуют улучшению качества и продолжительности жизни больных ХГС. ●

следование SPRINT-2), так и при повторном лечении (исследование RESPOND-2) (рис. 6).

Для решения вопроса о наиболее эффективном и безопасном методе коррекции анемии при тройной ПВТ с боцепревиrom F. Poordad и соавт. провели дополнительное исследование. В исследовании изучали два подхода к лечению анемии – пошаговое снижение дозы рибавирина и применение эритропоэтина-альфа. Оказалось, что частота УВО не зависит от метода лечения анемии (71 и 71% соответственно). Таким образом, для коррекции клинически значимой анемии (Hb < 100 г/л) можно использовать оба метода. Однако, по мнению докладчика, применение эритропоэтина-альфа неоправданно в силу высокой стоимости и НЯ. Снижение дозы рибавирина представляет собой наиболее безопасную, экономически выгод-

ВИКТРЕЛИС[™]
боцепревир, MSD



Искусство побеждать! В борьбе против хронического гепатита С первого генотипа¹⁻³



ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИКТРЕЛИСА® в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином

Краткая информация по применению препарата ВИКТРЕЛИС®

ВИКТРЕЛИС (боцепревир) – ингибитор NS3 протеазы вируса гепатита С (ВГС). Боцепревир ковалентно, но обратимо связывается с альфа-кетоимидной функциональной группой активного центра сериновой протеазы NS3 (Ser 139), что приводит к ингибированию репликации вируса в инфицированных вирусом гепатита С клетках хозяина.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

ВИКТРЕЛИС показан для лечения хронического вирусного гепатита С (генотип 1 вируса гепатита С) в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином у взрослых пациентов (18 лет и старше) с компенсированным заболеванием печени, которые ранее не получали противовирусную терапию, либо пациентам, у которых предшествующее противовирусное лечение оказалось неэффективным.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь. Рекомендуемая доза препарата Виктрелис® составляет 800 мг внутрь три раза в день вместе с приемом пищи. Максимальная суточная доза препарата Виктрелис® составляет 2400 мг.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к боцепревиру или любому другому компоненту препарата; аутоиммунный гепатит; печеночная недостаточность [функциональный класс В и С по системе Чайлд-Пью более 6 баллов]; комбинированное применение лекарственных препаратов, клиренс которых опосредован действием изоферментов CYP3A4/5 и для которых повышенные плазменные концентрации связаны с серьезными и/или опасными для жизни побочными реакциями; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены); беременность.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Сообщалось о случаях развития анемии при лечении пегинтерфероном альфа/рибавирином. В ходе клинических исследований фаз II и III концентрация нейтрофилов составила менее 0,5 x 10⁹ клеток/л у 7% пациентов, получавших лечение комбинацией препарата Виктрелис® с пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином, по сравнению с 4 % пациентов, получавших лечение только пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Виктрелис® у пациентов, принимающих препараты, содержащие дроспиренон, и пациентов, принимающих калиевые диуретики умеренного действия, поскольку возможен риск развития гиперкалиемии. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных методов контрацепции. Не рекомендуется одновременное применение препарата Виктрелис® с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицином, карбамазепином, фенobarбиталом и фенитоином). Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, врожденная лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, не следует принимать препарат Виктрелис®.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Наиболее частыми нежелательными реакциями были повышенная утомляемость, анемия, тошнота, головная боль и дисгевзия. Наиболее распространенной причиной снижения доз препаратов была анемия, которая чаще развивалась у пациентов, получавших терапию препаратом Виктрелис® в комбинации с пегинтерфероном альфа-2b и рибавирином, чем у пациентов, получавших только пегинтерферон альфа-2b и рибавирин.

Ссылки:

1. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011; 364(13): 1207–1217.

2. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011; 364(13): 1195–1206.

3. Инструкция по медицинскому применению препарата Виктрелис (боцепревир)

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО "МСД Фармасьютикалс",
Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916 71 00, Факс: +7 (495) 916 70 94,
www.mscs.com
ИФС-1084910-0015, 07.2013
На правах рекламы
Регистрационное удостоверение РК-ЛС-5№019011





Бускопан в алгоритмах ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Рассмотрению современных представлений о патогенезе синдрома раздраженного кишечника был посвящен симпозиум «Приближаемся ли мы к пониманию патогенеза синдрома раздраженного кишечника?», организованный при поддержке компании «Берингер Ингельхайм» и состоявшийся в рамках 16-го Международного Славяно-Балтийского научного форума (Санкт-Петербург, 19–21 мая 2014 г.). На симпозиуме обсуждались вопросы взаимосвязи между микробиотой и моторикой желудочно-кишечного тракта, значение билиарной составляющей в формировании микробно-тканевого комплекса, роль нарушений микробиоты в патофизиологических механизмах развития синдрома раздраженного кишечника, а также способность препарата Бускопан воздействовать на основные звенья патогенеза заболевания.



Профессор
Э. Квигли

По мнению профессора Методистской больницы Хьюстона, США (Houston Methodist Hospital), д-ра Эмона КВИГЛИ (Eamonn QUIGLEY), симбиотические и патогенные взаимодействия микробиоты кишечника с хозяином – одна из самых интересных областей медицинской науки. В последнее время появляется все больше данных о многоплановой роли микробиоты в развитии и течении заболеваний в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Например, установлено, что выраженное изменение процессов

Влияние кишечной микробиоты на моторику желудочно-кишечного тракта. Ведущие клинические проявления и их коррекция

ферментации в толстой кишке способны провоцировать возникновение транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и гастроэзофагеального рефлюкса. В ходе исследований выявлены специфические типы микробиома дистальных отделов пищевода, ассоциированные с кишечной метаплазией и эзофагитом¹.

Как известно, моторика ЖКТ влияет на микробиоту кишечника, а ее нарушения часто сопровождаются синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Существует определенная взаимосвязь между микробиотой и моторикой кишечника: нарушения моторики вызывают изменения микробиоты, которые в свою очередь оказывают выраженное действие на развитие сенсорно-моторной дисфункции кишки. Наглядный пример взаимодействия микробиоты и моторики кишечника – такое распространенное

заболевание, как синдром раздраженного кишечника (СРК).

СРК рассматривается как функциональное заболевание, в клинической картине которого боль в животе или эквивалентный ей дискомфорт связаны с дефекацией или изменением стула. В мире симптомы СРК отмечаются у 11% людей в возрасте младше 50 лет. Причем женщины страдают СРК в два раза чаще мужчин².

Изменения моторики, висцеральная гиперчувствительность, нарушения психики, характерные для СРК, свидетельствуют о взаимодействии между головным мозгом и ЖКТ на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях. В результате взаимодействия между микробиотой и иммунной системой кишечника выделяются нейроактивные вещества, вызывающие локальные и системные мышечные расстройства, которые лежат в основе проявлений СРК.

¹ Yang L., Lu X., Nossa C.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome // Gastroenterology. 2009. Vol. 137. № 2. P. 588–597.

² Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. № 7. P. 712–721.

Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

Роль микробиоты в патогенезе СРК не вызывает сомнений. И подтверждение тому – развитие СРК после эпизодов гастроэнтерита. Риск развития СРК после гастроэнтерита возрастает в пять раз, особенно когда гастроэнтерит сопровождается тревогой и депрессией.

По мнению докладчика, диагностика СРК требует дифференцированного подхода. Диагноз СРК считается диагнозом исключения. Зачастую СРК сочетается с абдоминальной болью, пищевой непереносимостью. Последнее, по словам д-ра Э. Квигли, является хорошим диагностическим симптомом заболевания: «Мы в нашей клинике провели исследование, в ходе которого 90% больных СРК отметили ухудшение самочувствия в связи с употреблением фруктов, овощей, острой пищи, молока».

Действительно, существует определенная группа пациентов, у которых на фоне развития СРК формируется пищевая непереносимость. Доказано, что потребление пациентами с СРК FODMAP-содержащих продуктов (Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols – олигосахариды, дисахариды, моносахариды и близкие по строению сахароспирты – полиолы) приводит к усилению газообразования, абдоминальной боли, а FODMAP-диета благоприятно влияет на выраженность симптоматики, уменьшая боль и способствуя нормализации стула³. Нивелировать симптоматику у больных с СРК в определенной степени помогает и антиглютеновая диета⁴.

В настоящее время развитие СРК рассматривается как результат вза-

имодействия многих биологических и психосоциальных факторов. Поэтому подход к его лечению должен быть комплексным, при котором особая роль отводится спазмолитической терапии. По словам д-ра Э. Квигли, предпочтение

следует отдавать эффективным, быстро купирующим боль современным спазмолитикам, например Бускопану (рис. 1^{5,6}). Он относится к высокоселективным холиноблокаторам и способен быстро устранять спазм, боль, дискомфорт

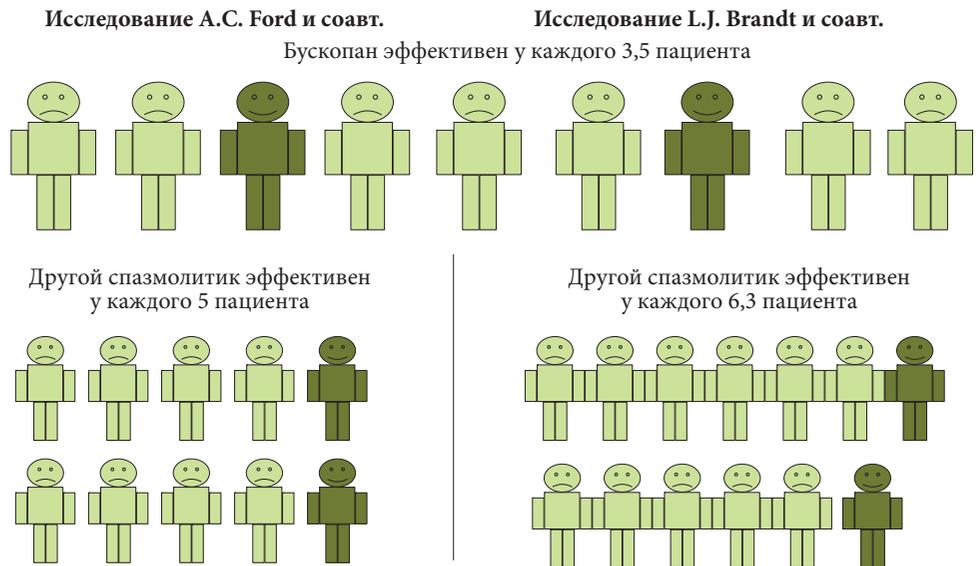
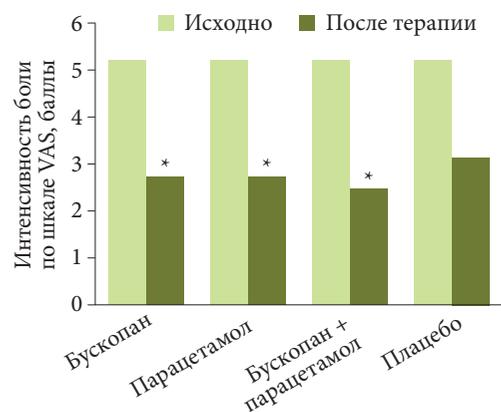
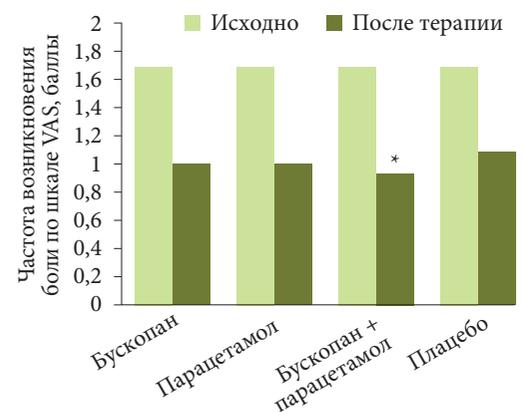


Рис. 1. Спазмолитики в лечении боли при СРК



* $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо.

Рис. 2. Эффективность Бускопана в уменьшении интенсивности боли в животе



* $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо.

Рис. 3. Эффективность Бускопана в уменьшении частоты возникновения боли в животе

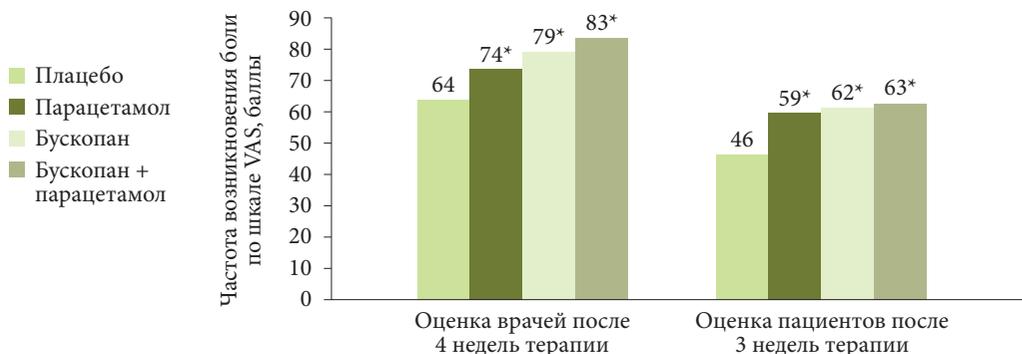
³ Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J. et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 1. P. 67–75.

⁴ Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 3. P. 508–514.

⁵ Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2008. № 337. P. a2313.

⁶ Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. Suppl. 1. P. S1–35.

⁷ Mueller-Lissner S., Tytgat G.N., Paulo L.G. et al. Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. № 12. P. 1741–1748.



* $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

Рис. 4. Эффективность Бускопана в снижении абдоминальной боли

в области ЖКТ. Согласно данным рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, 80% пациентов с СРК отвечают на терапию Бускопаном (рис. 2–4)⁷. Завершая выступление, д-р Э. Квингли подчеркнул, что СРК, являясь широко распространенным заболеванием, требует дифференцированной диагностики и комплексного подхода к лечению. Споспособность Бускопана быстро купировать спастическую абдоминальную боль делает его препаратом выбора в лечении СРК.



Профессор
В.Б. Гриневич

Роль билиарной недостаточности в формировании нарушений микробно-тканевого комплекса кишечника

По словам заведующего 2-й кафедрой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессора Владимира Борисовича ГРИНЕВИЧА, микробно-тканевый комплекс (МТК) кишечника является своеобразной плацентой. По его словам, вполне закономерно, что нарушение функционирования клеток диффузионной нейроэндокринной системы МТК кишечника, особенно на фоне гиперсекреции соляной кислоты, сопровождается дисбалансом эндокринной регуляции холереза и холекинеза. Он также отметил, что на современном этапе желчные кислоты (ЖК) расцениваются как гормоны, роль которых не ограничивается солюбилизацией холестерина в желчном пузыре, ак-

тивацией панкреатических липаз, стимуляцией абсорбции холестерина, жирорастворимых витаминов, липидов и жирных кислот в тонкой кишке.

ЖК регулируют все виды обмена веществ, контролируют эпителиальную тканевую составляющую МТК кишечника, формируют и модулируют воспалительный ответ, определяют резистентность к росту патогенных бактерий. Системные сигнальные функции ЖК основаны на их химических превращениях в кишечнике и напрямую модулируются активностью кишечной микробиоты.

Давно доказано, что МТК здорового человека формирует в полном объеме весь спектр ЖК. Именно поэтому первостепенное значение имеет соотношение ЖК, определяемое МТК кишечника. В связи с этим стойкое улучшение реологических свойств желчи и оптимизация спектра ЖК возможны только при восстановлении функционирования МТК кишечника. Негативное влияние на состояние МТК кишечника оказывают заболевания билиарной системы, нарушение которой начинается с длительных функциональных

расстройств с формированием дискинезии, дисхолии, холелитиаза или снижения бактерицидных свойств желчи с последующим инфицированием и развитием хронического холецистита. Прогрессирование нарушений сопровождается билиарной гипертензией, что чревато сокращением секреции желчи. Так, при повышении давления в билиарной системе до 280–300 мм водн. ст. секреция желчи печенью прекращается⁸. Между тем ЖК участвуют в секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в энтероэндокринных клетках двенадцатиперстной кишки (ДПК), а ГПП-1 способствует ослаблению сфинктера Одди и снижению давления в ДПК⁹.

Комплексное медикаментозное лечение больных с билиарной патологией и болевым абдоминальным синдромом предполагает назначение секретолитических и спазмолитических препаратов, проведение коррекции билиарной дисфункции, полиферментной заместительной терапии и коррекции МТК кишечника. Профессор В.Б. Гриневич акцентировал внимание участников симпозиума на неоднократно апробированном

⁸ Corazzari E., Shaffer E.A., Hogan W.J. et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas // Gut. 1999. Vol. 45. Suppl. 2. P. II48–54.

⁹ Gribble F., Habib A., Parker H. et al. Stimulus-secretion Coupling Mechanisms in Intestinal Enteroendocrine Cells. Cambridge Institute for Medical Research, UK Digestive Disease Week 2012.



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

терапевтическом подходе, который заключается в использовании МЗ-холинолитика Бускопана (гисцина бутилбромида) в качестве спазмолитического средства и для коррекции билиарного сладжа и билиарной недостаточности.

Что касается миоэлектрической активности ЖКТ, назначение Бускопана три раза в день способствует статистически значимому снижению тонуса желудка, ДПК и тощей кишки. Как следствие – увеличение функционального объема желудка и тощей кишки (рис. 5).

Бускопан существенно уменьшает симптомы дисфункции сфинктера Одди, причем частота и амплитуда сокращений значимо снижаются уже через 30 секунд после его приема.

Кроме того, Бускопан, обладая одномоментным ганглиоблокирующим эффектом за счет связывания с никотиновыми рецепторами, оказывает физиологическое воздействие на секреторную функцию ЖКТ и селективно устраняет моторные нарушения его верхних отделов – ДПК и тощей кишки.

«Результаты наших исследований демонстрируют, что Бускопан работает на всем протяжении ЖКТ, оказывая секретолитическое и спазмолитическое воздействие, приводя к коррекции билиарного сладжа и билиарной недостаточности. Назначение Бускопана позволяет нормализовать микробно-тканевый комплекс кишечника», – пояснил профессор В.Б. Гриневич. Билиарная недостаточность приводит к существенному качественному и количественному изменению кишечной микробиоты. В свою очередь нарушения функционального состояния МТК кишечника способствуют развитию и прогрессии билиарной недостаточности. По словам профессора В.Б. Гриневича, это означает, что практикующий врач должен использовать те методы воздействия на организм человека, которые «оптимально дружат» с микробно-тканевым комплексом ЖКТ.

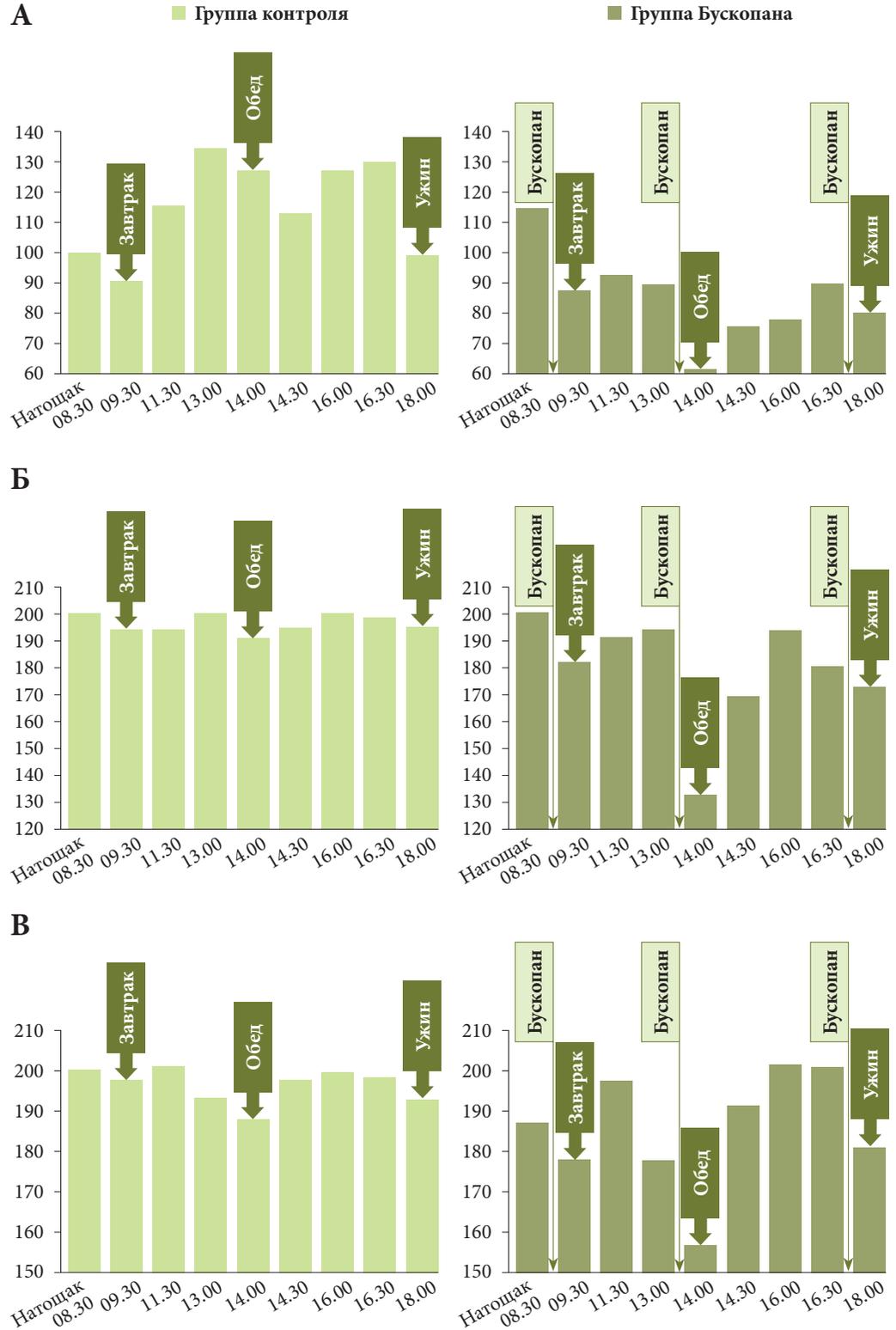
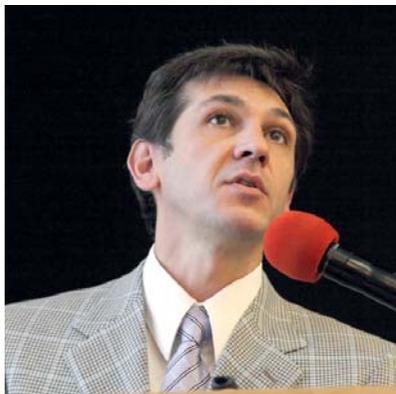


Рис. 5. Влияние бускопана на миоэлектрическую активность желудка (А), двенадцатиперстной кишки (Б), тощей кишки (В)



Профессор
Е.И. Сас

Как отметил профессор 2-й кафедры терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. Евгений Иванович САС, ДНК клеток нашего организма на 90% совпадает с микробной ДНК, а количество генетического кода микробной ДНК в 200 раз превышает таковое в человеческой ДНК. Поэтому нельзя исключать влияние микробиоты на формирование и течение патологических процессов в организме.

Согласно современным представлениям СРК – биопсихосоциальное заболевание, в основе развития которого лежат центральные и периферические патофизиологические механизмы, где одна из ключевых ролей принадлежит изменению кишечного микробиома. В центре внимания исследователей находятся выраженные нейроэндокринно-иммунные повреждения, которые возникают после инфекционных заболеваний и приводят к развитию рецепторно-двигательной дисфункции. Как известно, СРК начинает формироваться еще в детском возрасте. У детей, перенесших какие-либо кишечные инфекции, СРК развивается в два раза чаще, чем у тех, кто подобными заболеваниями не страдал.

По словам докладчика, у пациентов с СРК микробиота отличается от микробиоты здорового чело-

Приближаемся ли мы к пониманию патогенеза СРК?

века прежде всего функциональной активностью. Изменение кишечного микробиома реализуется повышенной проницаемостью слизистой оболочки кишечника, повышением уровня провоспалительных цитокинов и развитием хронического системного воспаления в собственной пластине слизистой оболочки толстой кишки. Изменение кишечной микробиоты приводит к изменению спектра ЖК: повышается уровень первичных ЖК (коррелирующих с частотой стула) и снижается уровень вторичных ЖК. Таким образом, дисбиотические изменения способствуют нарушению гепатоэнтеральной циркуляции ЖК, что в свою очередь усиливает выраженность дисбиотических нарушений.

Профессор Е.И. Сас привел последние данные о влиянии изменений кишечной микробиоты на сенсibilизацию энтеральной нервной системы, пищевую непереносимость и пищевые отравления. В целом изменение кишечного микробиома, повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, изменение спектра ЖК в кале, сенсibilизация энтеральной нервной системы, пищевая непереносимость и пищевые отравления формируют комплекс периферических патофизиологических механизмов развития СРК.

Основу центральных механизмов развития СРК составляет хронический стресс. Его следует рассматривать не как совокупность исключительно внешних воздействий, а как значимое нарушение гомеостаза организма. В то же время СРК считается независимым фактором риска, существенно повышающим вероятность развития состояния тревожности и депрессии. В настоящее время расшифрованы ме-

ханизмы реализации церебральной морфокинетической функции микрофлоры кишечника: участие в метаболизме триптофана и синтезе нейротрансмиттеров, выработка нейротоксинов патогенной микрофлорой, воздействие метаболитов микрофлоры на развитие головного мозга.

Таким образом, изменение кишечного микробиома играет одну из значимых ролей в периферических и центральных патофизиологических механизмах формирования СРК.

Какими должны быть наиболее оптимальные подходы к ведению больных с СРК? Согласно методу так называемой терапевтической пирамиды (Treatment Pyramid) воздействие на периферические звенья с помощью спазмолитической терапии позволяет добиться положительного ответа у 40% пациентов с СРК, а в комбинации с антидепрессантами или поведенческими подходами – у 95%.

В соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения и клинического мастерства Великобритании 2008 г. (National Institute for Clinical Excellence – NICE) препарат Бускопан, эффективность которого в уменьшении симптомов боли доказана в ходе многочисленных исследований, считается препаратом первой линии в контроле симптомов у больных с СРК.

Лечение пациентов с СРК предусматривает длительный прием лекарственных средств. Именно поэтому важен их профиль безопасности. Бускопан характеризуется высоким профилем безопасности: частота побочных эффектов при терапии Бускопаном в рекомендованной дозе не превышает частоту побочных эффектов при приеме плацебо (таблица)¹⁰. По данным профессора Е.И. Саса, с 1992 г. в

¹⁰ Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // Drugs. 2007. Vol. 67. № 9. P. 1343–1357.



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

Таблица. Анализ результатов двух плацебоконтролируемых исследований в отношении частоты возникновения побочных эффектов

Нежелательные явления	Плацебо (n = 592), абс. (%)	Бускопан (n = 597), абс. (%)
Любые неблагоприятные явления	51 (86)	75 (12,6)
Расстройства ЖКТ:	14 (2,3)	29 (4,9)
■ тошнота	4 (0,7)	9 (1,5)
■ запор	1 (0,2)	1 (0,2)
■ сухость во рту	1 (0,2)	0
Ухудшение общего состояния	17 (2,9)	16 (2,7)
Нарушения в функционировании органов дыхания:	9 (1,5)	11 (1,8)
■ бронхит	2 (0,3)	6 (1)
Скелетно-мышечные нарушения	3 (0,5)	9 (1,5)
Психические расстройства	3 (0,5)	9 (1,5)
Заболевания кожи	1 (0,2)	8 (1,4)
Расстройства центральной и периферической нервной системы:	5 (0,8)	7 (1,2)
■ головокружение	1 (0,2)	6 (1,0)
Сердечно-сосудистые осложнения	1 (0,2)	6 (1,0)
Расстройства мочевыделительной системы:	0	3 (0,5)
■ ноктурия	0	1 (0,2)
■ инфекции мочевыводящих путей	0	1 (0,2)
■ затруднение мочеиспускания	0	1 (0,2)
Нарушение зрения:	0	2 (0,3)
■ боль в глазах	0	1 (0,2)
■ искажение зрительного восприятия	0	1 (0,2)

периодически обновляемых отчетах по безопасности (Periodic Safety Update Reporte) зафиксировано 194 млн эпизодов приема таблетированного Бускопана (в среднем в течение трех дней) и только в 48 случаях имели место побочные эффекты антихолинергической природы¹⁰. Высокая эффективность и безопасность делают Бускопан препаратом выбора при лечении СРК.

В свете детализации патогенеза СРК изменение кишечного микробиома является новой мишенью для традиционных групп препаратов. Коррекция нарушений микробиома предусматривает помимо гармонизации эмоционально-волевой сферы нивелирование секреторных и моторно-эвакуаторных расстройств всех органов пищеварения и воздействие на микрофлору кишечника, то есть комплексный подход к лече-

нию пациентов с СРК. «В настоящее время в значительной степени необходимо пересмотреть традиционные терапевтические подходы к лечению пациентов с СРК. Предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим доказан-

ной эффективностью воздействия на все основные звенья патогенеза, в частности селективному М3-холинолитику Бускопану. Необходимо использовать и пребиотические средства», – пояснил профессор Е.И. Сас, завершая выступление.

Заключение

Согласно современным представлениям о патогенезе СРК в основе патофизиологических механизмов его развития лежит изменение кишечной микробиоты. В свете детализации патогенеза СРК предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим доказанной эффективностью воздействия на все основные звенья патогенеза. К таким препаратам относится селективный М3-холинолитик Бускопан. Докладчики

с позиции доказательной медицины продемонстрировали способность Бускопана статистически значимо снижать тонус желудка, ДПК и тощей кишки, быстро уменьшать симптомы дисфункции сфинктера Одди. Препарат характеризуется не только выраженным спазмолитическим, но и секретолитическим действием. Высокая эффективность и безопасность Бускопана делают его препаратом выбора в лечении пациентов с СРК. ●

гастроэнтерология



Анализ международных исследований по препаратам группы А05 «Лекарственные средства для лечения заболеваний печени»

В настоящее время в диагностике и лечении заболеваний печени различного генеза достигнуты определенные успехи. Тем не менее рост заболеваемости и смертности сохраняется. При хроническом поражении печени развивается фиброз. Патологический процесс при неадекватной терапии или ее отсутствии может стать необратимым и привести к циррозу. В ходе симпозиума «Анализ международных исследований по препаратам группы А05» (Санкт-Петербург, 19–21 мая 2014 г.) ведущие специалисты страны проанализировали новые направления в терапии хронических заболеваний печени и рассмотрели механизм действия и эффективность стандартизированного препарата силимарин (Легалон) в лечении фиброза и профилактике цирроза.



Профессор
Е.Ю. Плотникова

Доктор медицинских наук, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии Кемеровской государственной медицинской академии Екатерина Юрьевна ПЛОТНИКОВА посвятила свой доклад профилактике фиброза печени.

Фиброз печени – это накопление в печени соединительной (коллагеновой) ткани в ответ на гепатоцеллюлярное поражение любой этиологии. Процесс, приводящий к фиброзу печени, включает три стадии – воспаление (гепатит), синтез коллагенов и других компонентов экстрацеллюлярного

Можно ли предотвратить фиброз печени?

матрикса и ремоделирование ткани. Развитию фиброза могут способствовать вирусные гепатиты (В, С, D), токсический гепатит, неалкогольный стеатогепатит, бруцеллез, шистосоматоз, нарушения липидного обмена (болезнь Гоше), иммунные нарушения (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз).

Хронические поражения печени – одна из распространенных причин фиброза. В тяжелых случаях в результате неэффективного лечения хронический гепатит приводит к фиброзу и циррозу печени. В ответ на инфекцию вирусами гепатитов возникает воспаление печеночных клеток. Лечение хронического гепатита заключается прежде всего в устранении этиологического фактора, дезинтоксикации, санации кишечника. Тактика лечения зависит от варианта хронического гепатита. При вирусных гепатитах применяют альфа-интерфероны, глюкостероиды (ГКС), цитостатики, проводят симптоматическую терапию. Аутоиммунные гепатиты требуют иммуносупрессивной терапии. В тяжелых случаях

прибегают к трансплантации печени. Лечение токсических гепатитов основано на прекращении воздействия токсического фактора. Больным хроническим гепатитом назначают противовоспалительное неспецифическое лечение – прием ГКС, пентоксифиллина, поливитаминов, гепатопротекторов (силимарина, урсодезоксихолевой кислоты, адеметионина). Сегодня эта группа препаратов вызывает особый интерес у врачей-гастроэнтерологов, поскольку патология печени занимает ведущее место среди заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Все чаще встречаются заболевания печени у лиц с сопутствующей соматической, токсикологической и хирургической патологией, что требует применения гепатопротекторов. Их основная функция – предохранение клеток печени от повреждающего воздействия различных факторов.

Профессор Е.Ю. Плотникова подробно остановилась на гепатопротективных свойствах силимарина, который сегодня считается одним из препаратов выбора.



Сателлитный симпозиум компании Rottapharm

Силимарин характеризуется антифибротическим, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и цитопротективным эффектами. Он блокирует захват токсинов, подавляет образование лейкотриенов из полиненасыщенных жирных кислот в печени, стимулирует синтез протеина в гепатоцитах, модулирует иммунные функции. Лечебные свойства расторопши известны с античных времен. Тогда ее применяли при заболеваниях печени и желчного пузыря, в качестве антидота при отравлениях. Расторопша пятнистая – одно из наиболее изученных лекарственных средств растительного происхождения, применяемых в гепатологии. Индикатором значимости силимарина и его компонентов для медицины служит экспоненциальное увеличение количества научных публикаций – более чем на 800 за 2002–2007 гг.

Препараты силимарина принимают до 30–40% пациентов с заболеваниями печени в большинстве стран мира. Показания к применению силимарина, подтвержденные результатами клинических исследований и рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения, – острый или хронический гепатит, цирроз печени, индуцированные алкоголем, лекарственными средствами или токсинами. Препарат назначают пациентам в качестве поддерживающей терапии.

Эффективность силимарина как гепатопротектора доказана в ряде международных экспериментальных (*in vitro* и *in vivo*) и клинических исследований. В 2001 г. было проведено 16 клинических испытаний терапевтического действия препарата, в частности его противовирусной активности, в отношении различных заболеваний. После терапии силимарином наблюдались положительная дина-

мика уровня качества жизни пациентов с декомпенсированным циррозом, вирусными гепатитами, увеличение продолжительности жизни пациентов с циррозом, улучшение биохимических показателей крови.

Силимарин оказывает антиоксидантный, антигепатотоксический, противовоспалительный и антиаллергический эффекты.

Антигепатотоксический эффект заключается в способности препятствовать проникновению токсинов в гепатоциты путем блокирования их мест связывания и ингибирования транспортных протеинов в мембране. Силимарин оказывает регуляторное влияние на проницаемость клеточной и митохондриальной мембраны и мембраностабилизирующий эффект в ответ на повреждающее действие ксенобиотиков. Препарат способен непосредственно взаимодействовать с компонентами клеточной мембраны (инкорпорироваться в мембрану), предупреждая возникновение нарушений в липидных фракциях, ответственных за поддержание нормальной текучести мембраны. В экспериментальных исследованиях доказана способность силимарина снижать степень ишемического поражения непаренхиматозных клеток печени и улучшать ее постшемическую функцию.

Антиоксидантный эффект силимарина проявляется в способности вступать в реакции со свободными радикалами, выступать в качестве «уборщика» (scavenging) свободных радикалов, разрушающих клеточные мембраны печени. Препарат ингибирует цАМФ-зависимую фосфодиэстеразу, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), стабилизирует клеточную мембрану и снижает расход запасов глутатиона. Силимарин

достоверно повышает в сыворотке крови уровень мощных антиоксидантов – каротиноидов и восстановленного глутатиона, который осуществляет детоксикацию перекиси водорода и гидроперекисей, возникающих при реакции активных форм кислорода с ненасыщенными жирными кислотами мембран.

Противовоспалительное и антиаллергическое действие силимарина состоит в угнетении активности липоксигеназы и простагландинсинтазы, выраженном подавлении образования лейкотриенов, в частности B_4 , и простагландинов. Силимарин ингибирует ядерный фактор каппа В (nuclear factor kappa B, NF- κ B) – ключевой регулятор воспаления и иммунных реакций. Препарат оказывает выраженное противовоспалительное действие в ткани печени, которое реализуется посредством различных механизмов, таких как стабилизация мастоцитов (тучных клеток), торможение миграции нейтрофильных гранулоцитов, угнетение активности клеток Купфера¹.

Лечебные эффекты силимарина были продемонстрированы в клинических исследованиях (1977–2008) у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени (включая цирроз) и сопутствующими иммунологическими нарушениями. У пациентов, получавших терапию силимарином, выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) повышения выживаемости, положительные изменения в отношении гистологической картины, пролиферации лимфоцитов и ПОЛ, снижение уровня билирубина и печеночных ферментов по сравнению с исходными показателями. В сыворотке крови пациентов отмечено достоверное повышение уровня каротиноидов и восстановленного глутатиона².

гастроэнтерология

¹ Pradhan S.C., Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine // Indian J. Med. Res. 2006. Vol. 124. № 5. P. 491–504.

² Deak G., Muzes G., Lang I. et al. Immunomodulator effect of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases // Orv. Hetil. 1990. Vol. 131. № 24. P. 1291–1292, 1295–1296.

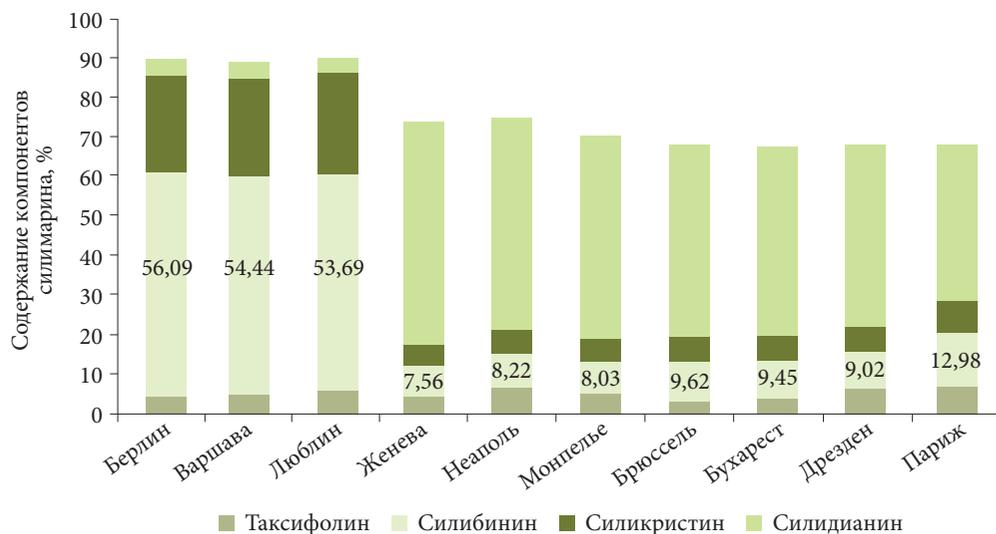


Рисунок. Компоненты силимарина, извлеченные из семян расторопши пятнистой, полученных из ботанических садов Европы

Изучению действия силимарина при вирусных гепатитах посвящены многочисленные клинические и экспериментальные исследования. У больных хроническим гепатитом С при применении силимарина отмечалось достоверное повышение в сыворотке крови каротиноидов и восстановленного глутатиона, а концентрация малонового диальдегида (продукта перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот) значительно снижалась. В анализах крови пациентов отмечалось снижение уровня аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и общего билирубина по сравнению с исходными показателями. У больных, принимавших силимарин, отмечены улучшение гистологической картины печени в отношении мезенхимальной реакции и более низкая частота возникновения цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В ходе исследований отмечалась тенденция к повышению уровня выживаемости в подгруппе пациентов с выявленными антителами к гепатиту С, уменьшение выра-

женности симптомов заболевания и улучшение показателей качества жизни.

В клинических исследованиях также подтверждены безопасность и хорошая переносимость силимарина. Доказано отсутствие токсичности силимарина даже при применении в высоких дозах (> 1500 мг/сут)³, продемонстрирована безопасность применения препарата в дозах до 2,1 г/сут⁴.

Эксперты комитета Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) провели анализ выявления побочных эффектов при использовании силимарина за период 2004–2012 гг. у пациентов с хроническим гепатитом. Выяснилось, что при приеме препарата в высоких дозах возникает легкий слабительный эффект. В клинических исследованиях наблюдались побочные эффекты, сопоставимые с таковыми при приеме плацебо. Концентрация силибинина в экстракте расторопши зависит от географических и фармацевтических факторов (см. рисунок). До-

кладчик отметила, что до сих пор исследования свойств экстракта расторопши пятнистой проводятся на препаратах разных производителей. Результаты исследований основаны на данных, полученных при использовании препаратов силимарина с различным составом и разной фармакокинетикой. Эталоном препарата силимарин считается Легалон (Rottapharm/Madaus). Новая форма препарата содержит высокоэкстрактивную субстанцию силимарина. Биодоступность стандартизированного силимарина составляет 85% (для сравнения: 35% – другие силимаринины). Стандартизированный силимарин позволяет достигать высокого терапевтического эффекта.

Доказано, что эффективная доза Легалона в терапии гепатита – 140 мг три раза в день. Величина суточной дозы и кратность приема препарата обусловлены его фармакодинамикой и фармакокинетикой. Дозы и продолжительность терапии Легалоном определяются элиминацией или блокированием действия повреждающего агента. При ликвидации или блокировании действия этиологического фактора продолжительность терапии составляет три месяца. В случае сохранения действия этиологического фактора или развития цирроза печени пациентам показан более длительный прием препарата Легалон – 6–12 месяцев и более.

В заключение профессор Е.Ю. Плотникова подчеркнула, что интерес фармацевтов и клиницистов к силимарину постоянно возрастает благодаря его уникальным природным свойствам. В перспективе – применение силимарина у пациентов с онкологическими заболеваниями (в качестве противоопухолевого средства и адъювантной терапии), сахарным диабетом, гиперхолестеринемией, бронхиальной астмой, патологией почек.

³ Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease // Altern. Med. Rev. 1998. Vol. 3. № 6. P. 410–421.

⁴ Hawke R.L., Schrieber S.J., Soule T.A. et al. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C // J. Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 50. № 4. P. 434–449.

Сателлитный симпозиум компании Rottapharm

Новое в фармакодинамике силимарина

По словам к.м.н., доцента кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского Александра Васильевича МАТВЕЕВА, исследования свойств и механизмов действия силимарина продолжаются во многих странах.

NF-κB – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, и одна из основных мишеней молекулы силимарина.

NF-κB представляет семейство цитоплазматических белков, которые при стимуляции переходят в свободное состояние, перемещаются в ядро, где проявляют активность, связываясь с промоторными участками генов, ответственных за индуктивный гомеостаз.

У млекопитающих семейство NF-κB состоит из пяти членов: RelA (p65), RelB и c-Rel, NF-κB₁ (p50 и предшественник p105), NF-κB₂ (p52 и предшественник p100). Нарушение регуляции NF-κB вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и рака. NF-κB играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, воспалительной и аутоиммунной реакциях, поскольку регулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы. NF-κB активируется рядом стимулов, в том числе цитокинами (фактором некроза опухоли альфа – ФНО-альфа и интерлейкином (ИЛ) 1), T- и B-клеточными митогенами, бактериальными и вирусными продуктами и факторами стресса. В цитоплазме клетки NF-κB находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκB. Под действием киназы IKK (IκB-киназа) IκB фосфорилируется, что приводит к деградации IκB в результате действия 26S-протеасомы. При этом NF-κB высвобождается из ингибиру-

ющего комплекса, транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов.

Противовоспалительная активность силимарина обусловлена блокированием активации NF-κB, который регулирует продукцию ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО-альфа лимфотоксина, колонистимулирующих факторов (GM-CSF), простагландинов, интерферонов (ИФН) и других цитокинов, играющих особую роль в реализации воспаления. Силимарин способен предотвращать активацию NF-κB эндотоксинами, оксидом азота, липополисахаридами, ФНО-альфа, ИЛ-1-бета и в меньшей степени свободными радикалами. Через ядерные механизмы силимарин предотвращает продукцию оксида азота, стимулированную цитокинами (ИФН-гамма, ИЛ-1-бета). Он уменьшает высвобождение цитохрома из митохондрий и усиливает экспрессию гена, кодирующего антиапоптотические белки семейств Bcl-2 и Bax.

Силимарин угнетает активацию NF-κB дозозависимо. Назначаемый одновременно или после экспозиции с ФНО-альфа, он блокирует активацию NF-κB хуже, чем в случае предварительного назначения. Силимарин тормозит активацию NF-κB независимо от концентрации ФНО-альфа. Он угнетает транслокацию субъединицы p65 из цитоплазмы в ядро.

Силимарин через NF-κB тормозит ИЛ-1-бета-стимулированную продукцию ИЛ-8 и моноцитарный хемотрактантный протеин-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) в печени. Таким образом, реализация противовирусного эффекта силимарина, основного компонента силимарина, в печени связана с влиянием на NF-κB. Эксперименты со стимуляцией гепатоцитов BK-1-бета демонстрируют выраженное снижение продукции BK-8 и MCP-1. При этом комбинация силимарина с фосфотидилхолином не показала



К.м.н.
А.В. Матвеев

статистически значимого отличия от монопрепарата силибинина.

Еще одним подтверждением механизма действия силибинина является угнетение продукции ИЛ-6 и ИЛ-8. Использование силибинина уменьшает как экспрессию mPINK, так и тканевые концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 независимо от причины воспаления:

- ✓ в клетках плодных оболочек при стимуляции LPS (бактериальное воспаление);
- ✓ в первичных клетках амниона человека при стимуляции ИЛ-1-бета;
- ✓ в клетках миоэпителии при стимуляции ИЛ-1-бета⁵.

В исследованиях показано взаимодействие силимарина и продукции молекул адгезии. Одним из механизмов развития воспаления не только в печени, но и в других органах является продукция адгезионных молекул, отвечающих за адгезию моноцитов к эндотелию и способствующих дифференцированию моноцитов в макрофаги. В свою очередь продукция провоспалительных молекул адгезии регулируется NF-κB.

Докладчик отметил, что угнетение только NF-κB не может объяснить эффекты силибинина. Кроме того, полная блокада NF-κB нежелательна, поскольку этот фактор способствует выживанию гепатоцитов. Силибинин блокирует NF-κB не полностью. На первый план в механизме предотвращения фиброза выходит угнетение киназ и блокирование миграции лейкоцитов.

⁵ Lim R., Morwood C.J., Barker G. et al. Effect of silibinin in reducing inflammatory pathways in in vitro and in vivo models of infection-induced preterm birth // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 3. P. e92505.



Силимарин угнетает высвобождение гистамина из тканевых базофилов в зависимости от дозы. Гистамин увеличивает проницаемость капилляров, обеспечивая проникновение лейкоцитов и белков в ткани. Одновременное угнетение продукции ИЛ-8 приводит к угнетению активации нейтрофилов, эозинофилов, Т-лимфоцитов, угнетение ИЛ-6 – к уменьшению продукции иммуноглобулина Е, активации Т-лимфоцитов, ингибирование ФНО-альфа – к угнетению адгезии лейкоцитов и другим эффектам. Комплексное воздействие силимарина на гистамин и упомянутые выше цитокины позволяет значительно уменьшить аллергическое воспаление⁶.

В экспериментальных исследованиях установлена способность силимарина индуцировать апоптоз активных звездчатых клеток печени и трансформацию их в миофибробласты, а также замедлять развитие фиброза печени. Силимарин влияет на процессы апоптоза, ангиогенез, инвазивности и метастазирования. Доказана его способность блокировать синтез фактора роста сосудистого эндотелия VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) и его рецептора⁷. Силимарин угнетает активность матриксной металлопротеиназы (MMP-2) и урокиназоподобного активатора плазминогена (u-PA) за счет активации синтеза регуляторных и ингибиторных белков (TIMP-2, PAI-1, ERK 1/2).

Механизм действия силимарина вряд ли можно свести только к антиоксидантному эффекту. В настоящее время среди механизмов, не связанных с антиоксидантным эффектом препарата, изучены блокада активации NF-κB и связывания его с ДНК, блокада MEK 1/2, iNOS, блокирование связывания EGF и EGFR, а также димеризация EGFR и др. Это открывает новые перспективы в повышении эффективности терапии гепатитов, цирроза печени и опухолей с помощью силимарина как адьюванта. Полученные знания о свойствах и механизмах силимарина стимулируют поиск новых эффективных препаратов с принципиально иными механизмами действия.



Профессор
Э.П. Яковенко

Патогенез фиброза печени

и эластических волокон, покрывает наружную поверхность органа. Внутренняя поверхность капсулы тесно соединена с внутрипеченочной соединительной тканью. Периваскулярная фиброзная капсула, окружающая портальную вену и печеночную артерию, при входе в ворота печени распадается на множество ветвей, располагаясь по ходу их разветвлений, а также окружает центральную вену, мелкие стволы печеночных вен. Эта периваскулярная соединительная ткань (капсула Глиссона) тонкими трабекулами проникает в печеночную паренхиму. Соединительная ткань портального тракта располагается периваскулярно, формирует интерстициальную оболочку сосудов, включая их мельчайшие разветвления, достигает пограничной пластинки – группы гепатоцитов, отделяющих печеночную дольку от портального тракта. Внутрипеченочная соединительная ткань представляет собой экстрацеллюлярный матрикс печени, который локализуется в печеночных дольках

по ходу синусоидов в пространствах Диссе. Он состоит из двух компонентов – фибриллярного матрикса, представленного коллагеном I, III и V типов, а также матрикса, свойственного базальной мембране кровеносного сосуда, основными компонентами которого являются коллаген IV, VI, XIV и XVIII типов, ряд гликопротеинов и протеогликанов. Основным продуцентом экстрацеллюлярного матрикса печени являются три типа клеток, входящих в структуру стенки синусоидов: звездчатые клетки, гепатоциты и эндотелиоциты. Звездчатые клетки экспрессируют все компоненты матрикса, в том числе коллагены, гликопротеины и протеогликаны. Звездчатым клеткам принадлежит ведущая роль как в синтезе, так и в деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса печени. Формированию фиброза предшествует активация звездчатых клеток. При повреждениях ткани печени (алкоголь, вирусная инфекция, холестаза) начинается типичный процесс репаративной регенерации при заживле-

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Эмилия Прохорова ЯКОВЕНКО рассказала о механизмах формирования и прогрессирования фиброза. Соединительная ткань печени (строма) представлена четырьмя типами тканевых структур. Это капсула, периваскулярная соединительная ткань, портальные тракты, экстрацеллюлярный матрикс. Капсула печени, состоящая из коллагеновых

⁶ Kim B.R., Seo H.S., Ku J.M. et al. Silibinin inhibits the production of pro-inflammatory cytokines through inhibition of NF-κB signaling pathway in HMC-1 human mast cells // *Inflamm. Res.* 2013. Vol. 62. № 11. P. 941–950.

⁷ Gallo D., Giacomelli S., Ferlini C. et al. Antitumour activity of the silybin-phosphatidylcholine complex, IdB 1016, against human ovarian cancer // *Eur. J. Cancer.* 2003. Vol. 39. № 16. P. 2403–2410.

Оригинальный усовершенствованный

силимарин + селективное

действие на гепатоциты + *АНТИТОКСИЧЕСКИЕ*

СВОЙСТВА + **препятствует**

фиброзированию ткани +

предотвращает развитие жирового гепатоза +

останавливает прогрессирование

заболеваний печени + доказательства

эффективности в многочисленных РКИ +

одобрен FDA



Полную информацию о препарате можно прочитать в инструкции по применению.

Регистрационное удостоверение П №011358/01 от 26.06.2009 и П №011359/02 от 24.06.2009

117198, г. Москва, Ленинский пр-кт, 113/1, оф. 404 В. Тел.: +7 (495) 933-67-94

www.rottapharm-madaus.ru



нии эпителиальной ткани. Происходит активация звездчатых клеток и их трансформация в миофибробласты, пролиферация, миграция в зоны повреждения и увеличение продукции фибриллярных компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Активаторами звездчатых клеток, концентрация которых резко возрастает при некрозах гепатоцитов любого генеза, являются:

- трансформирующий фактор роста бета-1;
- тромбоцитарный фактор роста;
- фактор роста фибробластов;
- эпидермальный фактор роста;
- ИЛ-1;
- ФНО-альфа;
- тромбин;
- продукты ПОЛ (окислительного стресса);
- ацетальдегид.

Таким образом, фиброз печени – это локальное или диффузное увеличение соединительной ткани внеклеточного матрикса (коллагеновой волокнистой ткани в перисинусоидном пространстве) без перестройки структуры органа. Фиброз – основной путь прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени независимо от этиологического фактора, приводящего к повреждению печени.

1. Фиброз печени – обратимый процесс, если удастся удалить или контролировать этиологический фактор.
2. Фиброз становится необратимым при запуске окислительного стресса в печени, трансформируется в цирроз при хронических вирусных гепатитах В, С, D, аутоиммунном гепатите, жировой болезни печени (алкогольном и неалкогольном стеатозе и стеатогепатите), лекарственных поражениях печени, холестатических заболеваниях, гемохроматозе, болезни Вильсона – Коновалова, врожденном фиброзе печени.

В зависимости от механизма действия выделяют четыре группы препаратов, влияющих на ведущие звенья патогенеза фиброза:

- иммуномодуляторы;
- ингибиторы активации звездчатых клеток;

- модуляторы синтеза и деградации коллагена;
- специфические антиоксиданты/цитопротекторы.

При выборе терапевтической стратегии следует прежде всего учитывать этиологию и особенности развития заболевания.

Сегодня в терапии фиброза широко используются препараты, обладающие антиоксидантными и цитопротективными эффектами. Одним из наиболее изученных препаратов данной группы является стандартизированный эталонный силимарин. Его антифибротический эффект подтвержден результатами многочисленных исследований. При хронических повреждениях печени стандартизированный силимарин (Легалон) предупреждает формирование и прогрессирование фиброза и воздействует на его обратное развитие. Он угнетает образование и/или связывает субстанции, ответственные за трансформацию звездчатых клеток в миофибробласты, – продукты перекисидации липидов, свободные радикалы, альдегиды, провоспалительные лейкотриены, трансформирующий фактор роста бета-1.

В основе прямого фибролитического действия препарата Легалон лежат два процесса:

- ✓ индукция апоптоза миофибробластов, приводящая к прекращению избыточного синтеза экстрацеллюлярного матрикса печени (фибриллярного компонента);
- ✓ подавление активности ингибиторов тканевых металлопротеиназ, вследствие чего повышается его протеолитическая деградация.

Терапевтический эффект силимарина (Легалона) доказан в клинических исследованиях. Пациенты с хроническими заболеваниями печени, стеатозом, циррозом печени, сердечной декомпенсацией, в течение 12 недель получавшие Легалон в дозе 140 мг два-три раза в день, отмечали улучшение состояния. К моменту окончания терапии у 95,7% пациентов наблюдались существенное улучшение или клиническая и биохимическая ремиссия сывороточного маркера фиброза, что свидетельствовало

о положительном влиянии Легалона на процессы фиброгенеза в печени.

В заключение профессор Э.П. Яковенко отметила, что фиброз печени, занимая промежуточное положение между гепатитом и циррозом и являясь обратимым процессом, следует рассматривать как абсолютный показатель для проведения антифибротической терапии. Из группы препаратов, используемых для лечения и профилактики развития фиброза, необходимо выделить стандартизированный препарат силимарин (Легалон), обладающий как прямым, так и опосредованным антифибротическим действием. Эффективность и безопасность Легалона подтверждены результатами многочисленных международных клинических и экспериментальных исследований.

Заключение

Поиск новых терапевтических средств для лечения заболеваний печени остается актуальной задачей современной гепатологии. Один из препаратов силимарина в новой капсулированной форме Легалон оказывает благоприятное терапевтическое действие на течение таких заболеваний, как алкогольный и неалкогольный стеатоз, стеогепатит, вирусные хронические гепатиты, а также лекарственные поражения печени. Клинический эффект Легалона проявляется при предотвращении окислительного стресса в печени. Улучшается общее состояние пациентов с хроническими заболеваниями печени, уменьшаются субъективные жалобы, повышается качество жизни. Улучшаются лабораторные показатели: снижается активность трансаминаз (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы), гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы и уровень билирубина в плазме крови. Длительное применение Легалона (три месяца и более), эффективность и безопасность которого доказана международными исследованиями, достоверно увеличивает процент выживаемости больных циррозом печени. ●

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Союз реабилитологов России, Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов
при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Федерального медико-биологического агентства,
Клуба инвесторов фармацевтической и медицинской промышленности



XII Международный конгресс «РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ» ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ

Основные направления работы конгресса

- Развитие системы медицинской помощи, организационно-методические основы разработки и внедрения инновационных технологий в медицинскую реабилитацию
- Применение клеточных и биотехнологий в медицинской реабилитации
- Использование виртуальной реальности в медицинской реабилитации
- Нормативно-правовое регулирование медицинской помощи по медицинской реабилитации
- Актуальные вопросы кардиореабилитации
- Медицинская реабилитация лиц с заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта
- Современные технологии медицинской реабилитации при гинекологических и урологических заболеваниях
- Мультидисциплинарный подход в реабилитации онкологических больных
- Актуальные вопросы медицинской реабилитации детей и подростков
- Подготовка кадров для совершенствования системы оказания медицинской помощи по медицинской реабилитации
- Презентация новых медицинских технологий медицинской реабилитации

Оргкомитет конгресса

E-mail: expo.ieu@gmail.com

Тел: (495) 617-36-43/44; (499) 758-36-44/43

Тел./факс: (495) 617-36-44; (499) 758-36-79

Технический организатор:



г. Москва

**25-26 сентября
2014 года**

Место проведения конгресса: **Москва, здание мэрии г. Москвы (ул. Новый Арбат, 36)**
Проезд до ст. метро «Арбатская», «Смоленская», «Краснопресненская»

фосфолипиды (76% фосфатидилхолина) ®

Резалют®



Современный гепатопротектор

Оригинальная технология производства позволяет:

- Максимально сохранить активность действующего вещества.*
- Не использовать в составе препарата красители, стабилизаторы и консерванты.**
- Оптимизировать состав полиненасыщенных жирных кислот для нормализации липидного обмена.***



Резалют® – помогает печени утром, днем и вечером!

Сокращенная информация по применению препарата Резалют®:

Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Показания к применению: жировая дегенерация печени различной этиологии; хронические гепатиты; токсические поражения печени, цирроз печени; гиперхолестеринемия, при неэффективности диеты и других немедикаментозных мер (физической активности и мероприятий по снижению массы тела). Противопоказания: повышенная чувствительность к фосфолипидам, арахису, сое и другим компонентам препарата; антифосфолипидный синдром. С осторожностью: детский возраст до 12 лет. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: со стороны желудочно-кишечного тракта: иногда может иметь место дискомфорт в эпигастриальной области, диарея.

*Ю.П.Успенский, И.Г.Лахомова, СПбГМА им. И.И.Мечникова. Эссенциальные фосфолипиды: новые технологии производства лекарственных препаратов на основе классических природных субстанций. Справочник поликлинического врача. № 10. 2009

**Инструкция по применению препарата Резалют® Про.

***И.Г. Бакулин, Ю.Г.Сандлер. Гиполипидемическая терапия и печень. Российские Медицинские Вести. 2012, Том XVII, № 1

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10 БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 09.08

Отпускается без рецепта. Информация для специалистов здравоохранения

rez.mod. утв. в печать 09.10.13

