

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

16  
2015*гастроэнтерология №2*

## Клинические исследования

Роль биологически активных добавок  
в коррекции ожирения

## Клиническая практика

Препараты урсодезоксихолевой кислоты  
в лечении пациентов с атерогенной  
дислипидемией, использующих статины

## Медицинский форум

Терапия ингибиторами протонной помпы:  
домыслы и факты

Применение протеазы у трудных пациентов  
с хроническим гепатитом С

Митохондриальная дисфункция  
при метаболическом синдроме

Once Daily

**SOVRIAD**  
SIMEPREVIR  
150 mg capsule

## SOVRIAD® – надежный путь к излечению хронического гепатита С, вызванного вирусом генотипа 1

Уверенность в достижении УВО по сравнению с двойной терапией (ГП), даже в группах пациентов, трудно поддающихся лечению<sup>1-5</sup>

Улучшенный профиль безопасности у пациентов с циррозом (F3-F4), по сравнению с ингибиторами протеазы ВГС первого поколения<sup>1-5</sup>

Простой режим дозирования: одна капсула один раз в сутки<sup>1-5</sup>

### ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения **SOVRIAD®** (в сокращении)

Регистрационный номер – ЛП-002384. **Торговое название препарата – Совриад®** Международное непатентованное название – симепревир. **Лекарственная форма – КАПСУЛЫ.** Фармакотерапевтическая группа – противовирусное средство. Показания к применению: Лечение хронического гепатита С генотипа 1 в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени), ранее не получавших лечение или у которых предшествующее лечение (на основе интерферона (пегилированного или непегилированного) с рибавирином или без него) было неэффективным. Препарат Совриад® нельзя применять в качестве монотерапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к симепревиру или любому вспомогательному компоненту препарата; детский возраст до 18 лет; беременность, в том числе беременность женщины-партнерши мужчины, проходящего лечение препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином; период лактации; дефицит лактазы; непереносимость лактозы; глюкозо-галактозная мальабсорбция; одновременный прием с препаратами, являющимися умеренными или мощными индукторами или ингибиторами изофермента CYP3A; противовирусные препараты (карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин), блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (астемизол, терфенадин), антибиотики (эритромицин, кларитромицин, телитромицин), противогрибковые препараты для приема внутрь (итраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол, вориконазол), противотуберкулезные препараты (рифампицин/рифампин, рифабутин, рифапентин), глюкокортикостероидные препараты (дексаметазон

при системном применении), прокинетики (цизаприд), растительные препараты (расторопша пятнистая (*Silybum marianum*), зверобой (*Hypericum perforatum*)), препараты для лечения ВИЧ-инфекции (препараты, содержащие кобицистат; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: эфавиренз, делавирдин, этравирин, невирапин; ингибиторы протеазы: комбинация дарунавир/ритонавир, ритонавир, атазанавир, фосампренавир, ампренавир, лопинавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, тирепранавир); противопоказания к терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином также применимы и к комбинированной терапии с лекарственным препаратом Совриад®: нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин), декомпенсированный цирроз печени, нарушение функции печени средней и тяжелой степени (классы В и С по Чайлд-Пью). Полный перечень противопоказаний к терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином приведен в соответствующих инструкциях по применению. С осторожностью: у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); у пожилых пациентов (возраст старше 65 лет); при одновременном приеме с препаратами, метаболизируемыми преимущественно изоферментом CYP3A4. **Применение при беременности и лактации:** Применение препарата Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином противопоказано во время беременности. **Лактация:** Из-за возможного неблагоприятного воздействия препарата Совриад® на грудных детей, необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене/отказе от терапии лекарственным препаратом Совриад® с учетом преимуществ грудного вскармливания для ребенка и положительных эффектов терапии у матери. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата Совриад® – одна капсула (150 мг) внутрь 1 раз в день во время еды. Тип пищи не влияет на фармакокинетические параметры симепревира. Капсулы следует глотать целиком. Совриад®

необходимо применять в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Информация по способу применения и дозам пэгинтерферона альфа и рибавирина приведены в соответствующих инструкциях по применению. Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином составляет 12 недель. У ранее не получавших терапию пациентов и пациентов с рецидивом в анамнезе, включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельного лечения лекарственным препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, терапия пэгинтерфероном альфа и рибавирином должна быть продолжена в течение 12 недель (общая продолжительность терапии – 24 недели). У пациентов с неэффективностью предшествующей терапии (включая отсутствие ответа или частичный ответ), включая пациентов с циррозом печени, после завершения 12-недельной терапии лекарственным препаратом Совриад® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином, терапия пэгинтерфероном альфа и рибавирином должна быть продолжена в течение 36 недель (общая продолжительность терапии – 48 недель). **Побочное действие:** Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: запор; нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение уровня билирубина в крови; нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, реакция фоточувствительности; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка; отклонения со стороны

лабораторных показателей: гипербилирубинемия; повышение активности щелочной фосфатазы. Нежелательные реакции, наблюдаемые при терапии пэгинтерфероном альфа и рибавирином, описаны в соответствующих инструкциях по применению. **Передозировка:** Информация по передозировке симепревиrom у человека ограничена. **Особые указания:** Не допускается применение лекарственного препарата Совриад® в качестве средства монотерапии. Симепревир необходимо назначать в сочетании с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** В настоящее время неизвестны какие-либо эффекты лекарственного препарата Совриад® на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 25 °С в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной версией инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения **SOVRIAD®**

ООО «Джонсон & Джонсон»  
121614, Россия, Москва, ул. Крылатская, 17/2  
Тел.: 8 (495) 755-83-57  
Факс: (495) 755-83-58  
www.janssencilag.ru

#### Литература:

1. Jacobson IM, et al. Hepatology 2013;58(Suppl1): 756A-757A. Abstract 1122.
2. Forns X, et al. Hepatology 2013;58(Suppl1): 756A-757A. Abstract 1092.
3. Zeuzem S, et al. Gastroenterology, 2014, epub.
4. Dieterich D, et al. EACS 2013, Abstract LBPS9/5.
5. Инструкция по назначению лекарственного препарата для медицинского применения **SOVRIAD®**

**Janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Министерство здравоохранения Республики Татарстан  
Казанская государственная медицинская академия  
НИИ общей патологии и патофизиологии  
Российское межрегиональное общество по изучению боли  
Российское межрегиональное общество по изучению головной боли



**XXI Российская  
научно-практическая  
конференция**  
с международным участием

**ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ:  
УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ**

**21-23 мая 2015 г.**

**КАЗАНЬ**

**[www.painrussia.ru](http://www.painrussia.ru)**

**Фундаментальные аспекты болевых синдромов**  
**Механизмы развития хронической боли**  
**Боль как неотложное состояние**  
**Головные и лицевые боли**  
**Боли в спине**  
**Скелетно-мышечные болевые синдромы**  
**Невропатические болевые синдромы**  
**Послеоперационные болевые синдромы**  
**Боль в онкологии**  
**Болевые синдромы в клинике внутренних болезней**  
**Болевые синдромы в акушерстве, гинекологии и педиатрии**  
**Психогенные болевые синдромы**  
**Методы оценки и диагностики хронической боли**  
**Профилактика, лечение и реабилитация больных с хронической болью**  
**Организация противоболевой медицинской помощи в России**

# МЕРОПРИЯТИЯ РОПИП на 2015 год

## Конференция «Гепатоцеллюлярная карцинома»

18 апреля 2015 г.

Место проведения: отель «Бородино», г. Москва, ул. Русаковская, д. 13, стр. 5.

Монотематическая конференция для клиницистов и морфологов с участием ведущих специалистов Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Научная программа включает вопросы скрининга и ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы: клинические аспекты, лучевые методы диагностики, морфологическую характеристику первичного рака печени. Программа подготовлена при поддержке компании Bayer.

Подробности на сайте [www.rsls.ru](http://www.rsls.ru)

## Гепатологическая школа Европейской ассоциации по изучению печени EASL school of Hepatology

5-6 июня 2015 г.

Клиника пропедевтики, внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Проект Европейской ассоциации по изучению печени совместно с РОПИП для молодых специалистов гепатологов из России, СНГ и Европы.

В рамках научной программы будут обсуждаться актуальные аспекты диагностики и лечения цирроза печени и его осложнений.

Участие бесплатное.

Подробнее о регистрации на мероприятие на сайте [www.easl.eu](http://www.easl.eu)

## Монотематическая конференция «Алкоголь, алкоголизм и последствия»

6 ноября 2015 г.

г. Москва, ул. Суцевский Вал, д. 74, «Холидей Инн Суцевский»

## X Монотематическая конференция «Хочу все знать о вирусных гепатитах»

27-28 ноября 2015 г., г. Москва

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



# Содержание

## Клинические исследования

И.А. НЕСИНА, А.А. ЛЮТКЕВИЧ

Гепагарт Актив: оценка эффективности в группе риска  
по развитию неалкогольной жировой болезни печени

6

## Клиническая практика

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ

Стаиновый гепатит у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени

12

Д.С. БОРДИН, О.И. БЕРЕЗИНА, О.Б. ЯНОВА, В.А. КИМ

Эффективность эзомепразола в терапии гастроэзофагеальной  
рефлюксной болезни

20

## Медицинский форум

Ингибиторы протонной помпы: от теории к практике.

Взгляд клинического фармаколога

26

Практические алгоритмы тройной терапии при хроническом гепатите С:  
от сложного к простому

32

Боцепревир: когда и кому назначать

38

Эффективность цепегинтерферона альфа в различных популяциях  
больных хроническим гепатитом С

42

Митохондриальная дисфункция при метаболическом синдроме

46

**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, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

M.D. ARDATSKAYA

I.G. BAKULIN

S.V. BELMER

I.A. BORISOV

Ye.I. BREKHOV

A.V. KALININ

Ye.A. KORNIYENKO

L.N. KOSTYUCHENKO

M.A. LIVZAN

I.D. LORANSKAYA

V.A. MAKSIMOV

Yu.V. VASILYEV

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

O. AVDEYEVA

o.avdeeva@medforum-agency.ru

# Contents

## Clinical Studies

- I.A. NESINA, A.A. LYUTKEVICH  
Hepaguard Active: Performance Evaluation in the Risk of Developing  
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease 6

## Clinical Practice

- L.A. ZVENIGORODSKAYA  
Statin Hepatitis Patient with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease 12
- D.S. BORDIN, O.I. BEREZINA, O.B. YANOVA, V.A. KIM  
Efficacy of Esomeprazole in Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease 20

## Medical Forum

- Proton Pump Inhibitors: from Theory to Practice. A View of Clinical Pharmacologist 26
- Practical Algorithms of Triple Therapy during Chronic Hepatitis C:  
from Complex to Simple 32
- Boceprevir: to Whom and When it Must Be Administered 38
- Efficacy of Cpeginterferon Alfa in Various Populations of Patients  
with Chronic Hepatitis C 42
- Mitochondrial Dysfunction during Metabolic Syndrome 46

**Нексиум**  
эзомепразол

# ОТКРОЙ ЖИЗНЬ В НОВОМ ЦВЕТЕ

## Нексиум 40 мг. Когда важен результат.

### ГЭРБ:

- Лучшее заживление эрозий пищевода<sup>1</sup>
- Более быстрое купирование изжоги<sup>2</sup>
- Надежная профилактика обострений<sup>3</sup>



ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru. NEX 672 215 011 – 4/02/2015

1. Edwards S.J. et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30(6):547–556; Эзомепразол 40 мг продемонстрировал большую эффективность в лечении тяжелых эрозивных эзофагитов по сравнению с другими ИПП (Лансопризол 30 мг, Пантопризол 40 мг, Омепразол 40 мг). 2. Richter JE et al. Am J Gastroenterol 2001;96(3):656–65. Больше количество пациентов с эрозивным эзофагитом, получавших эзомепразол 40 мг один раз в сутки отметили купирование изжоги в течение первых семи дней в сравнении с пациентами, получавшими омепразол 20 мг один раз в сутки. 3. Johnson D. et al. Am J Gastroenterol 2001;96:27–34.

**Краткая инструкция по медицинскому применению.** Регистрационный номер: П N013775/01. Торговое название: Нексиум®. Международное непатентованное название: эзомепразол. Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита, длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива, симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. В составе комбинированной терапии: лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после внутривенного применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива). Пациенты, длительно принимающие НПВП: заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП, профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска. Синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией желез желудка, в том числе, идиопатическая гиперсекреция. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам, входящим в состав препарата. Наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахарозо-изомальтазная недостаточность. Детский возраст до 12 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов) и детский возраст старше 12 лет по другим показаниям кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эзомепразол не должен приниматься совместно с атазанавиром и нелфинавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). С осторожностью – тяжелая почечная недостаточность (опыт применения ограничен). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Ниже приведены побочные эффекты, не зависящие от режима дозирования препарата, отмеченные при применении Нексиума, как в ходе клинических исследований, так и при постмаркетинговом изучении. Частота побочных эффектов приведена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ). Со стороны кожи и подкожных тканей. Нечасто: дерматит, зуд, сыпь, крапивница; Редко: алопеция, фотосенсибилизация; Очень редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани. Редко: артралгия, миалгия; Очень редко: мышечная слабость. Со стороны нервной системы. Часто: головная боль; Нечасто: головокружение, парестезии, сонливость; Редко: нарушение вкуса. Нарушения психики. Нечасто: бессонница; Редко: депрессия, возбуждение, замешательство; Очень редко: галлюцинации, агрессивное поведение. Со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота; Нечасто: сухость во рту; Редко: стоматит, кандидоз желудочно-кишечного тракта; Очень редко: микроскопический колит (подтвержденный гистологически). Со стороны печени и желчевыводящих путей. Нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов; Редко: гепатит (с желтухой или без); Очень редко: печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени. Со стороны половых органов и молочной железы. Очень редко: гинекомастия. Со стороны крови и лимфатической системы. Редко: лейкопения, тромбоцитопения; Очень редко: агранулоцитоз, панцитопения. Со стороны иммунной системы. Редко: реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок). Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Редко: бронхоспазм. Со стороны почек и мочевыводящих путей. Очень редко: интерстициальный нефрит. Со стороны органа зрения. Редко: нечеткость зрения. Со стороны обмена веществ и питания. Нечасто: периферические отеки; Редко: гипонатриемия; Очень редко: гипомagneмизм; гипокальциемия вследствие тяжелой гипомagneмизмии, гипокалиемия вследствие гипомagneмизмии. Общие расстройства. Редко: недомогание, потливость. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 20.11.2013. Материал предназначен для медицинских работников.



Новосибирский  
государственный  
медицинский  
университет

Новосибирский  
научно-  
исследовательский  
институт гигиены

# Гепагард Актив: оценка эффективности в группе риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени

И.А. Несина, А.А. Люткевич

Адрес для переписки: Ирина Алексеевна Несина, nesinairina@ngs.ru

*В статье рассматривается проблема ожирения как одного из основных факторов развития неалкогольной жировой болезни печени.*

*Проанализированы подходы к коррекции ожирения. В частности, дана оценка эффективности биологически активной добавки Гепагард Актив, в состав которой входят эссенциальные фосфолипиды, токоферола ацетат (витамин Е) и L-карнитин. Показано достоверное положительное влияние Гепагарда Актив на антропометрические показатели, данные биоимпедансного исследования, биохимические и гормональные показатели, качество жизни пациенток с ожирением 1-й степени.*

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, эссенциальные фосфолипиды, Гепагард Актив

В последние десятилетия все большую актуальность приобретает проблема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Если еще 15 лет назад это заболевание считалось редким, то сегодня статистические данные свидетельствуют о его значительном распространении. Заболеваемость НАЖБП в разных странах варьирует от 15 до 31%. Согласно результатам российских исследований, распространенность НАЖБП среди пациентов, обратившихся к врачам общей практики, достигает 27% [1]. Причем в 3–5% случаев заболевание прогрессирует сначала в стеатогепатит, затем в цирроз печени. Как правило, НАЖБП развивается у женщин после 50 лет и характеризуется бессимптомным течением. Предиктором НАЖБП является метаболический синдром. К метаболическим факторам риска развития НАЖБП относят ожире-

ние, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию и др. Особое место в формировании и прогрессировании НАЖБП занимает ожирение. В 75% случаев неалкогольное поражение печени связано именно с ожирением [2]. Многие исследователи называют ожирение эпидемией XXI века [3–5]. По данным НИИ питания РАМН, избыточный вес имеют 60% женщин и 50% мужчин старше 30 лет. Терапия НАЖБП предусматривает не только лечение патологии печени, но и коррекцию сопутствующих метаболических нарушений. Несмотря на многообразие подходов к лечению НАЖБП, ее распространенность неуклонно растет, что диктует необходимость интенсификации профилактики заболевания [6–8]. С позиций доказательной медицины эффективна модификация образа жизни у пациентов

с НАЖБП. Так, снижение массы тела за счет гипокалорийной диеты или комбинации диеты с увеличением физической активности способствует уменьшению выраженности стеатоза печени (1А) [2]. При сочетании физических нагрузок и рационального питания существенно улучшаются показатели биохимических исследований и гистологических изменений при НАЖБП [9]. Однако до настоящего времени стандартизированные терапевтические подходы к ведению пациентов с НАЖБП не разработаны. Используемые направления терапии больных НАЖБП основываются на механизмах развития заболевания, к которым прежде всего относят синдром иммунорезистентности и окислительный стресс. Именно поэтому первостепенными задачами являются коррекция метаболических нарушений и нормализация про- и антиоксидантной систем. Сейчас активно изучается возможность использования витамина Е. Патогенетически оправдано назначение больным НАЖБП эссенциальных фосфолипидов, основным действующим веществом которых 1,2-дифосфатидилхолин участвует в регуляции липидного обмена в гепатоцитах и обладает антифибротической и антиоксидантной активностью. При лечении НАЖБП у пациентов с ожирением лекарственные средства должны не только улучшать функциональное состояние печени и предупреждать развитие фиброза, но и одновременно устранять высокий атерогенный



потенциал нарушений липидного спектра [10].

У лиц с ожирением применяются биологически активные добавки (БАД), содержащие L-карнитин. Анаболическое действие карнитина связывают с его участием в обмене фосфолипидов, оптимизацией баланса ацетил-CoA/CoASH, активным использованием в качестве источника энергии жира, улучшением нейротрансмиссии [11].

Имеются отдельные исследования БАД Гепагард Актив, в состав которой входят эссенциальные фосфолипиды, токоферола ацетат (витамин E) и L-карнитин [12–14].

По данным клинических исследований [13], курсовое применение БАД Гепагард Актив обеспечивает существенное уменьшение цитолиза гепатоцитов и холестаза у пациентов с токсическими гепатитами и жировыми гепатозами.

Лечение абдоминального ожирения и связанных с ним метаболических нарушений препаратами, включающими L-карнитин, считается перспективным направлением и требует патогенетического обоснования их применения. Однако научных работ, обосновывающих применение L-карнитин-содержащих препаратов в лечении ожирения и связанных с ним метаболических синдромов, недостаточно. В связи с этим представляется актуальным изучение эффективности БАД Гепагард Актив у лиц, входящих в группу риска по развитию НАЖБП.

### Материал и методы исследования

В условиях поликлинического отделения Областного клинического госпиталя ветеранов войн наблюдалось 64 пациентки с ожирением 1-й степени. Больные отбирались в исследование исходя из критериев включения и исключения.

Критерии включения:

- ✓ женщины в возрасте от 42 до 65 лет с алиментарно-конституциональным ожирением 1-й степени;
- ✓ отсутствие острых и обостренных хронических сопутствующих заболеваний;

✓ письменное информированное согласие;

✓ возможность осуществления медицинского контроля за лечением в амбулаторных условиях по месту жительства.

Критерии исключения:

- ✓ несоответствие критериям включения;
- ✓ наличие эндокринных форм ожирения, прием лекарственных препаратов, влияющих на обмен веществ;
- ✓ одновременное участие в другом исследовании;
- ✓ наличие психических заболеваний;
- ✓ злоупотребление алкоголем, наркотическая зависимость;
- ✓ индивидуальная непереносимость препарата.

Для оценки эффективности курса метаболической коррекции 64 пациентки с ожирением 1-й степени были рандомизированы случайным образом на две равные группы – основную и группу сравнения. Рандомизация проводилась в первый день исследования. Результаты наблюдения фиксировались в форме стандартного протокола до начала лечения и через 60 дней после его завершения. Основную группу составили 32 пациентки (средний возраст  $53,2 \pm 3,1$  года), которые получали Гепагард Актив. В группу сравнения вошли 32 пациентки (средний возраст  $52,6 \pm 3,8$  года), которые не получали Гепагард Актив.

В обеих исследуемых группах в рамках школы для пациентов с алиментарно-зависимыми заболеваниями были даны рекомендации по низкокалорийному питанию (1800 ккал/сут) с ограничением жиров и легкоусвояемых углеводов и увеличению двигательной активности (утренняя гимнастика, дозированная ходьба, занятия по 45–60 мин не менее пяти раз в неделю). Длительность курса – не менее двух месяцев. Пациентки основной группы с первого дня лечения принимали Гепагард Актив по одной капсуле три раза в день во время еды на протяжении 60 дней.

Группа контроля для сравнения антропометрических и гормо-

нально-метаболических маркеров ожирения состояла из 42 практически здоровых женщин (средний возраст  $51,9 \pm 0,31$  года) с нормальной массой тела (индекс массы тела (ИМТ)  $18,5\text{--}24,9$  кг/м<sup>2</sup>) и объемом талии (ОТ) < 80 см.

Исследование проводилось методом непосредственного клинического обследования больных, программа которого включала клинические методы – сбор анамнеза, изучение жалоб, объективный осмотр, заполнение индивидуальных карт наблюдения. В протокол исследования были включены антропометрические исследования, биоимпедансные исследования на анализаторе жировой массы Tanita BC-601, биохимическое и гормональное исследование. Для оценки качества жизни больных использовали опросник Nottingham Health Profil (Ноттингемский профиль здоровья).

Эффективность метаболической коррекции БАД Гепагард Актив определяли по динамике показателей антропометрических, биоимпедансных, гормональных исследований и параметрам качества жизни.

Полученные результаты обработаны с помощью статистического пакета PASW Statistics 18, версия 18.0.0 (SPSS Inc., USA). Гипотезу нормального распределения проверяли на основании теста Колмогорова – Смирнова. Различия между связанными выборками определяли по T-критерию Вилкоксона, между независимыми выборками – по критерию Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05. Данные представлены как среднее  $\pm$  среднее квадратичное отклонение ( $M \pm \sigma$ ).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный университет» Минздрава России.

### Результаты исследования

При первичном обследовании пациенток с ожирением 1-й степени проведено биоимпедансное и био-

гастроэнтерология



химическое исследование (табл. 1). В данной группе больных наблюдались достоверные изменения показателей биоимпедансного статуса: повышение показателей процента жировой ткани, уровня висцерального жира (по сравнению с группой контроля) и снижение костной массы ( $p < 0,05$ ). Установлено, что для пациенток с ожирением 1-й степени характерно статистически значимое повышение в сыворотке крови концентрации триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сравнении с группой контроля и оптимальными значениями. Уровень концентрации лептина и иммунореактивного инсулина

в сыворотке крови у 30 пациенток исследуемых групп был достоверно выше, чем в группе контроля:  $15,2 \pm 0,78$  нг/мл и  $6,23 \pm 0,66$  мЕ/мл против  $5,21 \pm 0,15$  нг/мл и  $3,16 \pm 0,12$  мЕ/мл соответственно.

У пациенток с ожирением 1-й степени выявлены и другие компоненты метаболического синдрома, такие как атерогенная дислипидемия, гиперинсулинемия. Методом биоимпедансометрии установлено повышение жировой массы и висцерального жира.

После проведенного курса метаболической терапии БАД Гепагард Актив в основной группе достоверно снизились показатели массы тела, ОТ и ИМТ (табл. 2): масса тела – на 4,8%, ОТ – на 5,3%, ИМТ – на 18% относительно исходных

показателей. В группе сравнения наблюдались менее выраженные изменения рассматриваемых антропометрических показателей: вес снизился на 2,0%, ОТ – на 1,5%, ИМТ – на 5,3%.

Результаты биоимпедансного исследования показали, что после курса коррекции БАД Гепагард Актив у пациенток основной группы статистически значимо снизился процент жировой ткани и уровень висцерального жира. В группе пациенток, не принимавших БАД Гепагард Актив, отмечалась лишь тенденция к снижению процента жировой ткани и уровня висцерального жира. Другие показатели биоимпедансного статуса в группах существенно не изменились (табл. 3).

Таблица 1. Сравнительная оценка показателей в исследуемых группах

Показатели	Ожирение 1-й степени (n = 64)	Контрольная группа (n = 42)
ОХС, ммоль/л	$6,32 \pm 0,37^*$	$4,70 \pm 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,41 \pm 0,07^*$	$1,28 \pm 0,04$
ЛПНП, мг/мл	$129,4 \pm 4,12^*$	$103,96 \pm 3,33$
ЛПВП, мг/мл	$37,12 \pm 1,92^*$	$43,94 \pm 1,61$
Костная масса, кг	$2,9 \pm 0,41^*$	$3,6 \pm 0,16$
Жировая масса, %	$47,6 \pm 2,81^*$	$32,4 \pm 1,23$

\* Статистическая значимость различий относительно результатов контрольной группы ( $p < 0,005$ ).

Таблица 2. Сравнительная оценка антропометрических показателей в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n = 32)	Группа сравнения (n = 32)
Масса тела, кг	$89,2 \pm 1,71$	$88,91 \pm 0,96$
	$85,1 \pm 0,93^*$	$87,2 \pm 0,98$
ОТ, см	$94,9 \pm 1,81$	$93,40 \pm 1,22$
	$90,1 \pm 0,96^*$	$92,1 \pm 1,05$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$33,21 \pm 0,53$	$31,82 \pm 0,61$
	$28,04 \pm 0,68^*$	$30,22 \pm 1,08$

\* Статистическая значимость различий по отношению к результатам до применения БАД Гепагард Актив ( $p < 0,005$ ).

Таблица 3. Показатели биоимпедансного исследования в динамике применения БАД Гепагард Актив

Показатели	Основная группа (n = 32)	Группа сравнения (n = 32)
Костная масса, кг	$2,78 \pm 0,81$	$2,75 \pm 0,2$
	$2,81 \pm 0,13$	$2,91 \pm 0,19$
Жировая масса, %	$47,6 \pm 2,81$	$38,02 \pm 1,56$
	$38,1 \pm 1,96^*$	$39,41 \pm 2,0$
Содержание воды, %	$44,2 \pm 2,03$	$39,3 \pm 1,31$
	$45,6 \pm 1,68$	$41,2 \pm 1,78$
Уровень висцерального жира	$15,21 \pm 1,93$	13,42
	$12,41 \pm 1,18^*$	$11,61 \pm 0,95$

\* Достоверность различий по отношению к результатам до применения БАД Гепагард Актив ( $p < 0,005$ ).



Таблица 4. Показатели биохимических тестов в динамике применения БАД Гепагард Актив

Показатели	Основная группа (n = 32)	Группа сравнения (n = 32)
ОХС, ммоль/л	6,5 ± 0,37 5,12 ± 0,34*	5,62 ± 0,34 5,43 ± 0,32
ТГ, ммоль/л	1,41 ± 0,07 1,20 ± 0,06*	1,35 ± 0,06 1,33 ± 0,09
ЛПНП, мг/мл	129,8 ± 4,96 103,88 ± 4,14*	127,2 ± 5,78 117,2 ± 4,72
ЛПВП, мг/мл	37,02 ± 2,54 40,2 ± 2,75	37,31 ± 2,43 38,5 ± 2,45

\* Статистическая значимость различий по отношению к результатам до применения БАД Гепагард Актив (p < 0,005).

Таблица 5. Показатели качества жизни в динамике применения БАД Гепагард Актив

Показатели	Основная группа (n = 32)	Группа сравнения (n = 32)
Энергичность	31,22 ± 2,12 21,01 ± 0,9*	29,21 ± 1,6 26,01 ± 1,4
Болевые ощущения	12,40 ± 1,20 14,62 ± 0,81	11,14 ± 1,1 10,72 ± 0,7
Социальная изоляция	11,4 ± 1,01 9,9 ± 0,70	10,9 ± 0,81 8,86 ± 0,62
Физическая активность	13,45 ± 1,22 11,44 ± 0,76	20,22 ± 1,1 18,01 ± 0,67
Эмоциональные реакции	28,25 ± 1,90 20,32 ± 1,01*	27,47 ± 1,12 23,52 ± 1,21
Сон	30,98 ± 2,55 20,52 ± 0,81*	32,18 ± 2,1 28,52 ± 1,25

\* Статистическая значимость различий по отношению к результатам до применения БАД Гепагард Актив (p < 0,005).

Принимая во внимание данные литературы о том, что одним из важных показателей метаболических нарушений при ожирении является развитие дислипидемии, было изучено состояние липидного спектра сыворотки крови у пациенток в динамике курсового приема БАД Гепагард Актив (табл. 4). У пациенток основной группы достоверно снизился уровень ОХС, ЛПВП и ТГ. В группе сравнения данные показатели существенно не изменились. В основной группе наблюдалась более отчетливая тенденция к повышению уровня антиатерогенных ЛПВП (уровень ЛПВП увеличился на 9% в сравнении с 4,1% в группе без метаболической коррекции).

Феномен инсулинорезистентности и лептинорезистентности вносит существенный вклад в формирование и прогрессирование таких проявлений метаболического синдрома, как ожирение, гипертензия и дислипидемия. Оценка гормональных тестов в исследуе-

мых группах показала, что уровень лептина и иммунореактивного инсулина статистически достоверно снизился в основной группе, и значения данных показателей после курса метаболической терапии составили 10,2 ± 0,2 нг/мл и 5,5 ± 0,4 мЕ/мл соответственно. В группе сравнения достоверного снижения уровня рассматриваемых гормональных показателей не отмечено, их значения составили 13,8 ± 0,15 нг/мл и 6,4 ± 0,32 мЕ/мл.

Для оценки эффективности проведенного лечения в рамках заданного алгоритма оценивали показатели качества жизни с использованием Ноттингемского профиля здоровья (табл. 5). В обеих группах пациенток статистически достоверно было снижено качество жизни по таким параметрам, как энергичность, эмоциональные реакции, сон, по сравнению с группой контроля.

После курсового приема БАД Гепагард Актив отмечалась положительная динамика по ряду показателей

качества жизни в основной группе. У пациенток данной группы статистически значимо повысилось качество жизни по шкалам «энергичность», «эмоциональные реакции» и «сон». В группе сравнения по рассматриваемым шкалам существенного изменения качества жизни не наблюдалось.

### Выводы

В исследуемой группе пациенток с ожирением 1-й степени выявлен ряд метаболических симптомов, таких как гиперлипидемия, инсулинорезистентность. Таким образом, в данной группе наряду с ожирением имели место и другие предикторы НАЖБП.

Применение БАД Гепагард Актив, в состав которой входят эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и DL-альфа-токоферол, оказало ряд позитивных эффектов в коррекции ожирения и других метаболических нарушений.

Данные биоимпедансного исследования состава тела показали,

гастроэнтерология



что метаболическая коррекция БАД Гепегард Актив у пациенток с ожирением позволила достоверно снизить процент жировой ткани и висцерального жира. Отмечалось модулирующее влияние курсового приема БАД Гепегард Актив на показатели липидного обмена. У пациенток с ожирением 1-й степени достоверно снизились показатели уровня ТГ, ХС, ЛПНП. Наблюдалось статистически значимое снижение уровня лептина и концентрации инсулина в сыворотке крови после курсового применения БАД Гепегард Актив.

При оценке качества жизни у пациенток, прошедших программу реабилитации с включением БАД Гепегард Актив, зафиксировано выраженное благоприятное влияние на такие параметры, как энергичность, эмоциональные реакции, сон. Это свидетельствовало о значимом повышении жизнеспособности и благоприятного эмоционального фона.

### Рекомендации

Сбалансированный комплекс веществ, входящих в состав БАД Гепегард Актив и обладающих цитопро-

тективным, антиоксидантным, антилипидемическими и анаболическими свойствами, обуславливает достоверный положительный эффект препарата на антропометрические показатели, данные биоимпедансного, биохимического, гормонального исследования, качество жизни пациенток с ожирением. Полученные результаты позволяют рекомендовать комплекс Гепегард Актив в качестве БАД к пище с целью оптимизации программ метаболической коррекции у пациенток с ожирением 1-й степени и профилактики НАЖБП. ●

### Литература

1. Дранкина О.М., Ивашкин В.Т. Компоненты метаболического синдрома: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени // Справочник поликлинического врача. 2009. № 10. С. 64–67.
2. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Hepatology. 2012. Vol. 55. № 6. P. 2005–2023.
3. Вознюк Н.Е., Иванов В.Б., Лосев А.В., Прилепа С.А. Ожирение – хроническая неинфекционная эпидемия // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13. № 2. С. 94–96.
4. Фишман М.Б., Седов В.М. Ожирение и здоровье женщин Северо-Западного региона РФ // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI. № 4. С. 3–10.
5. Lois K., Young J., Kumar S. Obesity; epiphenomenon or cause of metabolic syndrome? // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62. № 6. P. 932–938.
6. Бардымова Т.П., Михалева О.Г., Березина М.В. Современный взгляд на проблему ожирения // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2011. № 5. С. 203–206.

7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Современные методы лечения ожирения // Врач. 2008. № 8. С. 5–8.
8. Ekelund U., Särnblad S., Brage S. et al. Does physical activity equally predict gain in fat mass among obese and nonobese young adults? // Int. J. Obes. (Lond.). 2007. Vol. 31. № 1. P. 65–71.
9. Houmard J.A., Tanner C.J., Slentz C.A. et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity // J. Appl. Physiol. (1985). 2004. Vol. 96. № 1. P. 101–106.
10. Дранкина О.М. Когда ожирение становится гастроэнтерологической проблемой? // Эффективная фармакология. Гастроэнтерология. 2012. № 6. С. 42–44.
11. Seim H., Eichler K., Kleber H. L(-)-carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine // Nutraceuticals in Health and Disease Prevention. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001. P. 217–256.
12. Несина И.А., Люткевич А.А., Белая Н.Г. Ожирение как фактор риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Подходы к коррекции избыточной массы и ожирения // Медицинский совет. 2014. № 17. С. 33–37.
13. Гепатопротективное действие композиций, содержащих фосфолипиды. Токоферол и левокарнитин на модели токсического гепатита. СПб., 2009.
14. Описание изобретения к Евразийскому патенту «Комбинированное средство, обладающее гепатопротективным действием». М., 2014.

### Hepaguard Active: Performance Evaluation in the Risk of Developing Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

I.A. Nesina, A.A. Lyutkevich  
Novosibirsk State Medical University  
Novosibirsk Research Institute of Hygiene

Contact person: Irina Alekseyevna Nesina, nesinairina@ngs.ru

*The problem of obesity as a major factor in the development of non-alcoholic fatty liver disease. Approaches to the correction of obesity. In particular, evaluate the effectiveness of dietary supplement Hepaguard Active, consisting of essential phospholipids, tocopherol acetate (vitamin E), L-carnitine. Showed a significant positive effect of Hepaguard Active to anthropometric data, bioimpedance study, biochemical and hormonal parameters, the quality of life of patients with obesity 1<sup>st</sup> degree.*

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, obesity, essential phospholipids, Hepaguard Active



# АКТИВНАЯ ПЕЧЕНЬ БЕЗ ЛИШНЕГО ЖИРА!



## Гепагард АКТИВ<sup>®</sup> с L-карнитином

- способствует защите печени от лишнего жира
- способствует снижению уровня холестерина
- улучшает функции печени



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



Реклама. БАД. СоГР № RU.77.99.11.003.E.012482.08.12 от 13.08.2012

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



# Статиновый гепатит у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени

Л.А. Звенигородская

Адрес для переписки: Лариса Арсентьевна Звенигородская, msl@rambler.ru

*Клиническое наблюдение, представленное в данной статье, показало, что больным атерогенной дислипидемией, применяющим статины, из-за выраженного цитолитического синдрома следует назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты. Урсодезоксихолевая кислота способствует нормализации показателей биохимических проб печени и положительной динамике в структуре печени.*

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, статиновый гепатит, окислительный стресс, урсодезоксихолевая кислота

## Введение

В группе токсических поражений печени особое положение занимают лекарственные гепатиты. Об этом следует помнить при установлении этиологии любого острого или хронического заболевания печени.

На сегодняшний день известно свыше 1000 лекарственных средств, способных вызывать предсказуемые и непредсказуемые поражения печени. Непредсказуемые поражения обычно развиваются на фоне своевременно не диагностированного заболевания у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [1, 2].

Выявить НАСГ достаточно сложно, поскольку отсутствуют специфические диагностические маркеры, нередко болезнь протекает бессимптомно и реализуется

на фоне применения препаратов с гепатотоксическим эффектом, в ряде случаев при использовании препаратов, которые не должны вызывать токсическое поражение печени при ее нормальном функционировании.

Неблагоприятный эффект может быть обусловлен как прямым токсическим воздействием лекарственных средств или их метаболитов, так и идиосинкразией на них [3]. Последняя проявляется метаболическими либо иммунологическими нарушениями. Следовательно, лекарственный хронический гепатит можно сравнить с вирусным или аутоиммунным гепатитом с антиядерными и антиминосомальными антителами. При аутоиммунном варианте заболевания воспалительный процесс в печени прекращается после отмены препарата. Морфологичес-

кие проявления указанного вида гепатита разнообразны: фокальный некроз гепатоцитов, гранулематоз, мононуклеарно-эозинофильная инфильтрация, холестаз и др. [2, 4].

Известно несколько путей гепатотоксических реакций лекарственных средств. В частности, они могут выступать в качестве гепатотоксинов опосредованного действия. Различают цитотоксические, холестатические и канцерогенные гепатотоксины.

К цитотоксическим веществам относят некоторые антибактериальные препараты, в том числе противотуберкулезные, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиаритмики, холестатические – анаболические стероиды, пероральные контрацептивы, противосудорожные препараты, антидепрессанты, литохолевую кислоту. Эти вещества вызывают поражение печени посредством избирательного нарушения секреции в желчные каналцы. В свою очередь во второй группе гепатотоксинов выделяют вещества, вызывающие поражение печени вследствие:

✓ аллергических реакций по типу гиперчувствительности (с развитием гранулематозного поражения печени с наличием очагов эозинофилии, лихорадки, сыпи, повышением количества эозинофилов в крови);



✓ воздействия токсических метаболитов лекарственных средств при снижении активности глутатионовой системы гепатоцита, цитохрома Р450, оксидазной активности микросомальной фракции гепатоцитов [2–7].

При этом нарушаются детоксикационная, белковосинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны из-за снижения их резистентности на фоне истощения антиоксидантной системы, прежде всего ее глутатионзависимого звена.

Токсические метаболиты лекарственных средств могут выступать в роли гаптенных и полугаптенных, связывающихся со специфическими молекулами мембран клеток. В результате образуются антигены, тропные к гепатоцитам. Последние разрушаются с образованием аутоантигенов, на которых формируются антитела к собственным гепатоцитам [8–10]. Таким образом, процесс способен приобретать аутоиммунный характер.

В 1995 г. Л.И. Аруин выделил три степени активности гепатита. При первой (минимальной) ступенчатые некрозы ограничены небольшими сегментами только перипортальной зоны, поражается лишь часть портальных трактов. При второй (умеренной) ступенчатые некрозы также ограничены перипортальными зонами, но в процесс вовлечены почти все портальные тракты. При третьей (выраженной) степени некрозы проникают в глубь долек, имеют место перисептальные сливающиеся мостовидные некрозы [4].

Сегодня для классификации хронического гепатита рекомендуют не ограничиваться качественной характеристикой трех степеней активности, а проводить также полуколичественный анализ – определять индекс гистологической активности (ИГА). Для этого оценивают морфологические компоненты хронического гепатита:

- 1) перипортальные некрозы гепатоцитов, включая мостовидные, – от 0 до 10 баллов;
- 2) внутривольковые фокальные некрозы и дистрофию гепатоцитов – от 0 до 4 баллов;

Таблица 1. Индекс гистологической активности (ИГА) и диагноз хронического гепатита

ИГА (учитываются первые три компонента), баллы	Диагноз	Диагноз в соответствии с принятой морфологической номенклатурой
1–3	Хронический гепатит с минимальной активностью процесса	Хронический лобулярный гепатит, хронический персистирующий гепатит
4–8	Слабовыраженный хронический гепатит	Тяжелый хронический лобулярный гепатит, хронический персистирующий гепатит, слабовыраженный хронический активный гепатит
9–12	Умеренный хронический гепатит	Умеренный хронический активный гепатит
13–18	Тяжелый хронический гепатит	Тяжелый хронический активный гепатит с мостовидными некрозами

3) воспалительный инфильтрат в портальных трактах – от 0 до 4 баллов;

4) фиброз – от 0 до 4 баллов.

ИГА от 1 до 3 баллов свидетельствует о минимальном хроническом гепатите, от 4 до 8 баллов – о мягком, от 9 до 12 баллов – умеренном, от 13 до 18 баллов – тяжелом хроническом гепатите [2] (табл. 1). Рассмотрим клинический случай развития лекарственного гепатита как результат гепатотоксического воздействия статинов и способы его лечения [1, 2].

### Клинический случай

Больной М., 43 года, поступил в отделение эндокринных и метаболических заболеваний органов пищеварения Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) 5 июня 2014 г. Пациент жаловался на общую слабость, повышенную утомляемость, увеличение массы тела на 10 кг с марта 2008 г., боли в поясничном отделе.

Из анамнеза известно, что больной 20 декабря 2013 г. был госпитализирован в кардиологическое отделение клинической больницы с сильной давящей болью за грудиной, иррадиирующей в левую половину грудной клетки. По результатам клинических и лабораторно-инструментальных исследований установлен диагноз: ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый крупноочаговый задне-диафрагмальный инфаркт миокарда, состояние после тромболитической терапии Стрептазой, недостаточ-

ность кровообращения стадии IIА, эпизод сердечной астмы, гипертоническая болезнь стадии III, 2-я степень, гиперлипидемия типа IIБ, алиментарно-конституциональное ожирение 3-й степени, мочекаменная болезнь.

Биохимический анализ крови показал повышение уровня общего холестерина – 8,5 ммоль/л, триглицеридов – 4,52 ммоль/л, ультразвуковое исследование – увеличение размеров печени, диффузные изменения печени и поджелудочной железы, микролиты в обеих почках. На фоне проведенной терапии зафиксирована положительная динамика инфаркта миокарда.

При выписке больному рекомендован прием антиагрегантов, антикоагулянтов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, а также статинов (Липримар 40 мг/сут).

Несмотря на прием назначенных препаратов, пациента по-прежнему беспокоили ноющие боли за грудиной при быстрой ходьбе. Больной был госпитализирован в Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии. При обследовании выявлены повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) – три нормы, нормализация показателей холестерина и его фракций, уплотнение стенок и створок аорты, нарушение локальной сократимости левого желудочка, фракция выброса – 56% (по результатам эхокардиографии), частота сердечных сокращений (ЧСС) – 37 в минуту (по результатам суточного мони-



Рис. 1. Правая коронарная артерия на границе среднего и дистального сегментов стенозирована на 90% на изгибе

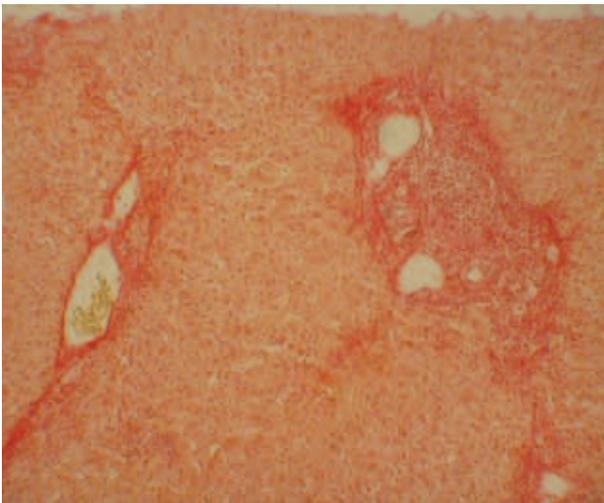


Рис. 2. Лимфоцитарная инфильтрация и фиброз портальных трактов

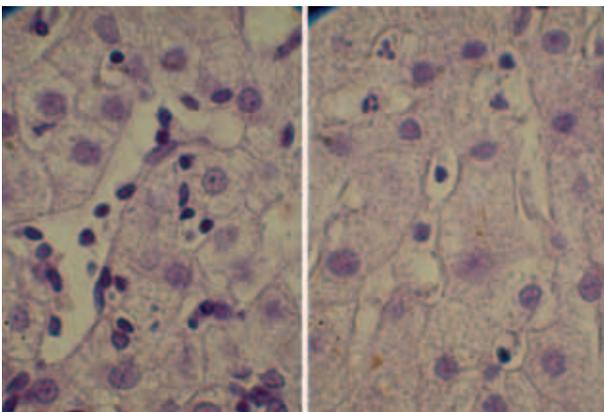


Рис. 3. Плазматические клетки и лимфоциты в просвете синусоидов

торирования электрокардиограммы). Другой существенной патологии (так же, как и при пробе с физической нагрузкой) не установлено.

С учетом полученных данных и сохраняющегося болевого синдрома проведена коронарная ангиография (рис. 1). Выявлены стеноз промежуточной ветви на 70% (диаметр 2 мм), правой коронарной артерии (ПКА) на границе среднего и дистального сегментов – на 90% на изгибе. Принято решение о стентировании ПКА. Во время оперативного вмешательства произошла диссекция артерии, в связи с чем в экстренном порядке было проведено аутовенозное аортокоронарное шунтирование ПКА без искусственного кровообращения.

В послеоперационный период развился плеврит, перикардит. Длительное время сохранялась температура до 38,5 °С. Это свидетельствовало о раннем проявлении синдрома Дресслера. Клинический анализ крови показал лейкоцитоз (уровень лейкоцитов  $15 \times 10^9/\text{л}$ ) без сдвига лейкоцитарной формулы, уровень эозинофилов – 3%, скорость оседания эритроцитов – 27 мм/ч.

На фоне проведенной терапии состояние больного стабилизировалось, проявления перикардита нивелировались, в левой плевральной полости оставалось незначительное количество осумкованной жидкости.

При выписке рекомендован прием блокаторов кальциевых каналов, антикоагулянтов с последующим переходом на антиагреганты, бета-блокаторов, курсовая метаболическая терапия, прием статинов (Аторис 20 мг/сут).

В январе 2014 г. по результатам биохимического анализа крови выявлено повышение уровня трансаминаз: АЛТ – три нормы, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – две нормы. Больному назначили эссенциальные фосфолипиды по две капсулы в сутки курсами.

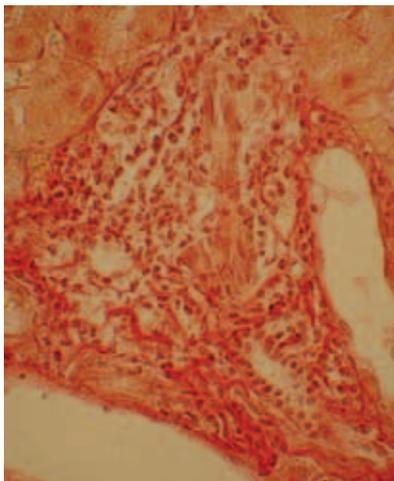
В феврале 2014 г. анализ крови показал повышение уровней трансаминаз (АЛТ – шесть норм, АСТ – три нормы), а также при-

знаки холестаза (гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТП) – четыре нормы). Прием аторвастатина был отменен. Через два месяца уровень АЛТ снизился до двух норм, уровень АСТ практически нормализовался.

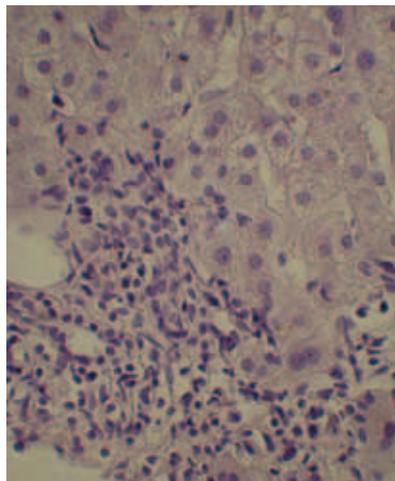
Из-за повторного повышения холестерина прием аторвастатина (20 мг/сут) был возобновлен. Через два месяца уровень АЛТ достиг 17 норм, АСТ – 10 норм. С указанными показателями больной поступил в МКНЦ для обследования и лечения.

Состояние пациента характеризовалось как удовлетворительное. Телосложение гиперстеническое (рост – 160 см, вес – 92 кг, индекс массы тела (ИМТ) –  $35 \text{ кг}/\text{м}^2$ ). Кожные покровы смуглые, чистые, склеры и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Периферических отеков нет. Дыхание везикулярное, побочные шумы в легких отсутствовали. Частота дыхания – 16 в минуту. Левая граница относительной тупости сердца смещена на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. При аускультации тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет. ЧСС – 64 в минуту, артериальное давление – 120/70 мм рт. ст. Живот увеличен за счет подкожной жировой клетчатки, при пальпации мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень при спокойном дыхании из-под реберной дуги не выступала, при форсированном дыхании край печени доступен для пальпации. Край печени плотный, ровный, гладкий. Границы печени по Курлову –  $13 \times 11 \times 9$  см. Селезенка не пальпировалась. Область почек не изменена, почки также не пальпировались. Симптом поколачивания с обеих сторон отрицательный.

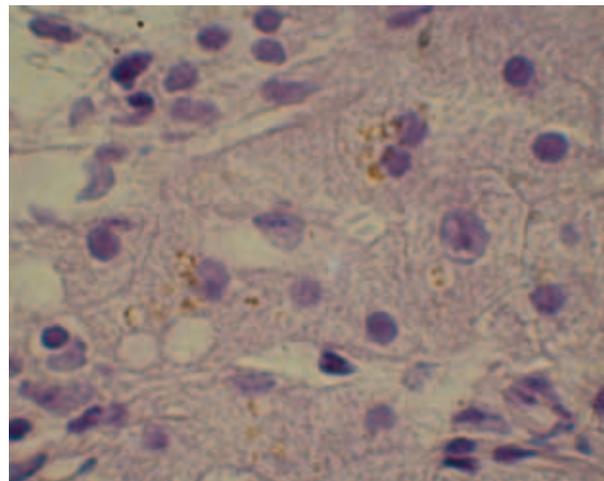
В клиническом анализе крови патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови показал гипертрансаминаземию (АЛТ – 8,5 нормы, АСТ – 3,5 нормы), лабораторный синдром холестаза (повышение уровня билирубина до  $30,4 \text{ мкмоль}/\text{л}$  за счет непрямой фракции, прямой билирубин –  $5,7 \text{ мкмоль}/\text{л}$ ),



*Рис. 4. Деструкция мелких желчных протоков и пролиферация клеток эпителия*



*Рис. 5. Нарушение целостности пограничной пластинки пролиферирующими клетками желчных протоков*



*Рис. 6. Внутриклеточный холестаз в отдельных гепатоцитах*

ГГТП – 1,5 нормы, общий холестерин до 5,64 ммоль/л, дислипидемию (триглицериды – 1,9 ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) – 3,91 ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) – 0,87 ммоль/л).

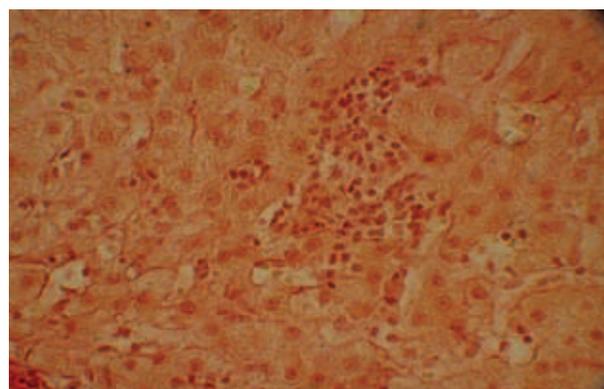
Отказ больного от употребления алкоголя (в течение трех лет) позволил исключить заболевание печени алиментарной этиологии. Однако, учитывая перенесенные оперативные вмешательства (аортокоронарное шунтирование, аппендэктомия, операцию по поводу грыжи белой линии живота), исключить вирусное поражение не представлялось возможным. Именно поэтому было проведено исследование крови на наличие маркеров гепатитов В, С, G, ТТ. Результат отрицательный.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало увеличение (за счет правой доли – 156 мм) и диффузные изменения печени, повышение эхогенности ее ткани и обеднение сосудистого рисунка, диффузные изменения поджелудочной железы, сетчатую форму холестероза желчного пузыря, каликоэктазию левой почки. Поскольку пациент длительно принимал антиагреганты, антикоагулянты, НПВП (из-за боли в поясничном отделе, связанной с межпозвоночными грыжами), была выполнена коагулограмма

(показатели в пределах нормы), а также эзофагогастроуденоскопия, по результатам которой диагностированы недостаточность кардии, поверхностный гастрит с хроническими эрозиями в антральном отделе.

Из-за наличия признаков метаболического синдрома, а также риска развития аутоиммунного заболевания (в том числе с поражением щитовидной железы) пациента направили на консультацию к эндокринологу. Установлено: щитовидная железа пальпируется (1-я степень), имеет неоднородную структуру, ИМТ – 35 кг/м<sup>2</sup>, уровень холестерина повышен, уровень глюкозы – 5,2 ммоль/л (норма), тиреотропного гормона – 1,89 мМЕ/л (норма). Заключение: экзогенно-конституциональное ожирение 2-й степени.

Для изучения структуры паренхимы печени проведена ультразвуковая эластометрия, однако исследование оказалось неинформативным из-за узких и ригидных межреберных промежутков и избыточности подкожной жировой клетчатки. Потребовалось выполнение пункционной биопсии печени. Результат: портальные тракты расширены, умеренно инфильтрованы лимфоцитами (рис. 2) с небольшой примесью плазматических клеток (рис. 3). Некоторые портальные тракты сильно фиб-



*Рис. 7. Внутридольковый лимфоцитарный инфильтрат*

розированы. Гиперплазия мелких желчных протоков (рис. 4), часть протоков разрушена и окружена лимфоцитарным инфильтратом. В клетках эпителия желчных протоков – дистрофические изменения. Целостность пограничной пластинки в отдельных портальных трактах нарушена, и лимфоцитарный инфильтрат распространился между гепатоцитами (рис. 5). В отдельных перипортальных гепатоцитах выявлены участки внутриклеточного холестаза (рис. 6), мелкие внутридольковые лимфоцитарные инфильтраты (рис. 7), выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. В просвете расширенных синусоидов лимфоциты (рис. 3). ИГА – 8 баллов. Заключение: хронический портальный и лобулярный гепатит низкой степени активности, аутоиммунный холангит.

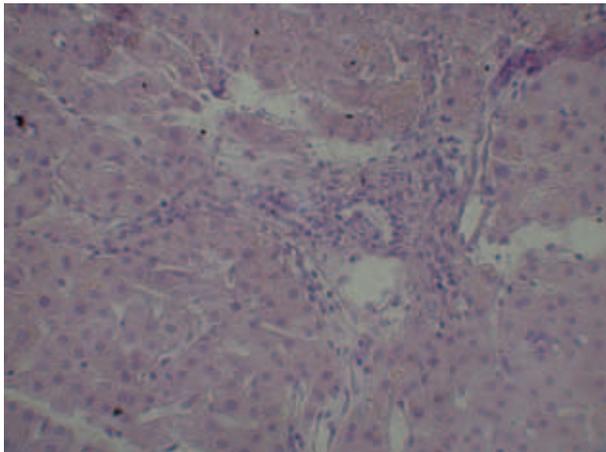


Рис. 8. Отек портального тракта и слабая гиперплазия дуктул

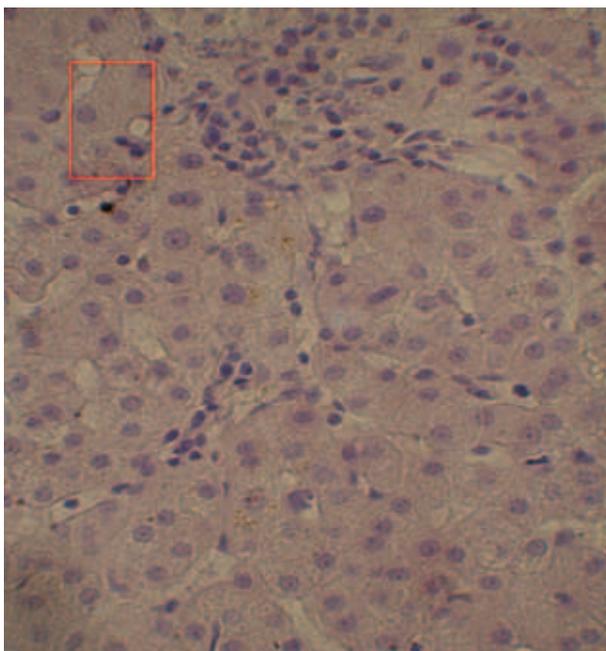


Рис. 9. Внутриклеточный холестаз в отдельных перипортальных гепатоцитах

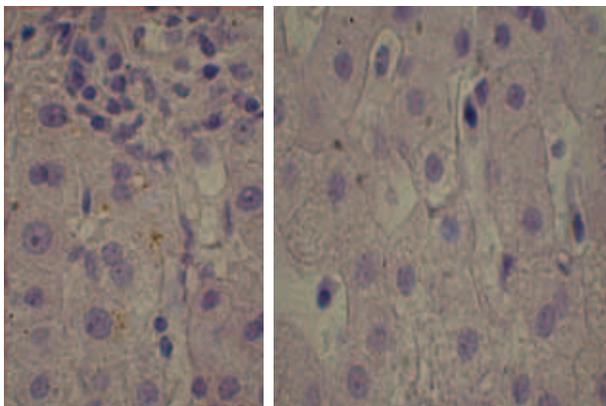


Рис. 10. Плазматические клетки в просвете синусоидов

На основании жалоб, собранного анамнеза, осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, а также данных предыдущих исследований (по выпискам из стационаров) установлен следующий диагноз:

- **основное заболевание:** ИБС, стенокардия напряжения функционального класса II, постинфарктный кардиосклероз, аортокоронарное шунтирование, недостаточность кровообращения стадии I, гипертоническая болезнь стадии III 2-й степени 4-й степени риска, атерогенная дислипидемия типа IIБ. Экзогенно-конституциональное ожирение 2-й степени;
- **осложнение терапии:** лекарственный (статиновый) гепатит;
- **сопутствующие заболевания:** хронический гастрит с эрозией в стадии обострения, недостаточность кардии, холестероз желчного пузыря (сетчатая форма), хронический панкреатит в процессе ремиссии, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит вне обострения.

Назначено лечение: гиполипидемическая диета, гепатопротекторы (Урсосан 1000 мг/сут), ферменты (Мезим форте), пентоксифиллин внутривенно капельно № 10.

На фоне проведенной терапии нормализовались уровни трансаминаз, билирубина, ГГТП. Однако из-за отмены статинов в биохимическом анализе крови зафиксировано повышение уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов. Поскольку у больного диагностирована атерогенная дислипидемия, проведено аортокоронарное шунтирование, существует высокий коронарный риск, рекомендован прием статинов (симвастатин 20 мг/сут). С учетом гепатотоксического действия препаратов данной группы назначен Урсосан 1000 мг/сут.

Через пять месяцев для динамического наблюдения пациента госпитализировали в МКНЦ. При обследовании выявлены снижение уровня общего холестерина, нормализация триглицеридов, высокий уровень ЛПНП – 4 ммоль/л. Учитывая литогенный

эффект гиперхолестеринемии и дислипидемии, проведено контрольное ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по результатам которого выявлены признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы, холестероза желчного пузыря, подтверждена мочекаменная болезнь. Повторная эзофагогастро-дуоденоскопия показала хронические эрозии желудка.

Для оценки гепатопротективного действия препарата урсодезокси-холевой кислоты (УДХК) проведена повторная биопсия печени – материал сильно фрагментирован и представлен мелкими кусочками печеночной ткани. Портальные тракты не расширены, некоторые слабо инфильтрированы лимфоцитами и слабо фиброзированы (рис. 8). Портальные тракты содержат один-два мелких желчных протока. Эпителий желчных протоков не изменен. Обнаружены участки внутриклеточного холестаза в отдельных перипортальных гепатоцитах (рис. 9), умеренная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. В просвете расширенных синусоидов – единичные лимфоциты и плазматические клетки (рис. 10). ИГА – 2 балла. Заключение: хронический очаговый портальный гепатит минимальной степени активности.

Таким образом, на фоне комбинированной терапии статином и Урсосаном дислипидемия приобрела менее атерогенную степень (тип IА), снизился ИГА, нормализовался диаметр портальных трактов, уменьшились фиброз и инфильтрация лимфоцитами, исчезли перипортальные некрозы, гиперплазия ретикулоэндотелиальной системы, уменьшились признаки холестаза.

Поскольку целевой уровень общего холестерина и ЛПНП не был достигнут, при выписке больному рекомендовано двойное ингибирование холестерина (статины 10 мг + эзетимиб 10 мг) и прием гепатопротекторов (Урсосан 750 мг/сут).

Через две недели получены следующие результаты: уровни АЛТ –



69,4 Ед/л, АСТ – 39,1 Ед/л, холестерина – 5,75 ммоль/л, ЛПНП – 3,8 ммоль/л, триглицеридов – 1,38 ммоль/л. Несмотря на умеренное повышение уровня трансаминаз, отказаться от статинов не представлялось возможным из-за высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (табл. 2). Именно поэтому на данном этапе продолжена терапия ингибирования холестерина одновременно с приемом препаратов УДХК в дозе 750 мг в сутки.

### Обсуждение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что пациентам с гиперлипидемией, которым показана гиполипидемическая терапия, необходим контроль функционального состояния печени.

С одной стороны, прием статинов приводит к значительному и стабильному снижению уровня общего холестерина на 22–42%, ЛПНП – на 27–60% (в зависимости от суточной дозы препарата) [2]. Установлено, что каждое удвоение дозы снижает уровень ЛПНП лишь на 6% (правило шести). В результате риск сердечно-сосудистых осложнений уменьшается на 18%. С другой – назначение любого лекарственного препарата может привести к развитию побочных эффектов. Так, на фоне применения статинов чаще наблюдаются диспепсические расстройства (метеоризм, тошнота, боли в животе), редко (у 0,1–1,0% больных) – кожная сыпь, зуд. Возможны расстройства сна, снижение концентрации внимания.

Наиболее неблагоприятным побочным эффектом статинов является поражение печени. Повышение активности печеночных ферментов АЛТ и АСТ отмечено у 1–5% больных. Гипертрансаминаземия считается дозозависимым эффектом статинов [2]. Если уровень хотя бы одного из перечисленных ферментов при двух последовательных измерениях в три раза превышает верхние границы нормы, прием статинов следует прекратить. Если показатели трансаминаз увеличены не более

чем в полтора раза и клинические симптомы не наблюдаются, прием статинов может быть продолжен. При умеренном повышении уровня ферментов достаточно снизить дозу препаратов [2].

Итак, увеличение дозы статинов приводит к прогрессированию НАЖБП, что в свою очередь является одной из причин увеличения атерогенной дислипидемии, а также развития НАСГ. Образовавшийся замкнутый круг (рис. 11) обуславливает низкую эффективность стандартной терапии статинами, а сохраняющийся высокий сердечно-сосудистый риск – необходимость увеличения дозы статина, что чревато развитием лекарственного гепатита с более чем трехкратным повышением уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови (примерно у 1% больных). При этом у пациентов отмечаются слабость, отсутствие аппетита, снижение массы тела.

В случае своевременной диагностики и отмены препаратов симп-

Таблица 2. Показатели сердечно-сосудистого риска

Показатель	Норма	Больной М.
Артериальное давление, мм рт. ст.	< 140/90	150/90
Общий холестерин, ммоль/л	< 5,0	5,75
ЛПНП, ммоль/л	< 3,0	3,8
ЛПВП, ммоль/л	> 1,0	0,97
Глюкоза, ммоль/л	< 6,1	6,4
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	< 25	35
Окружность талии, см	< 102 (для мужчин) < 88 (для женщин)	120

томы гепатита исчезают в течение нескольких дней. Вместе с тем высокие показатели трансаминаз могут сохраняться еще несколько недель [2].

Из-за побочных эффектов статинов возник вопрос о более безопасной гиполипидемической терапии. Один из вариантов – двойное ингибирование холестерина (статин + эзетимиб). Данная низкодозовая комбинация позволяет уменьшить частоту развития

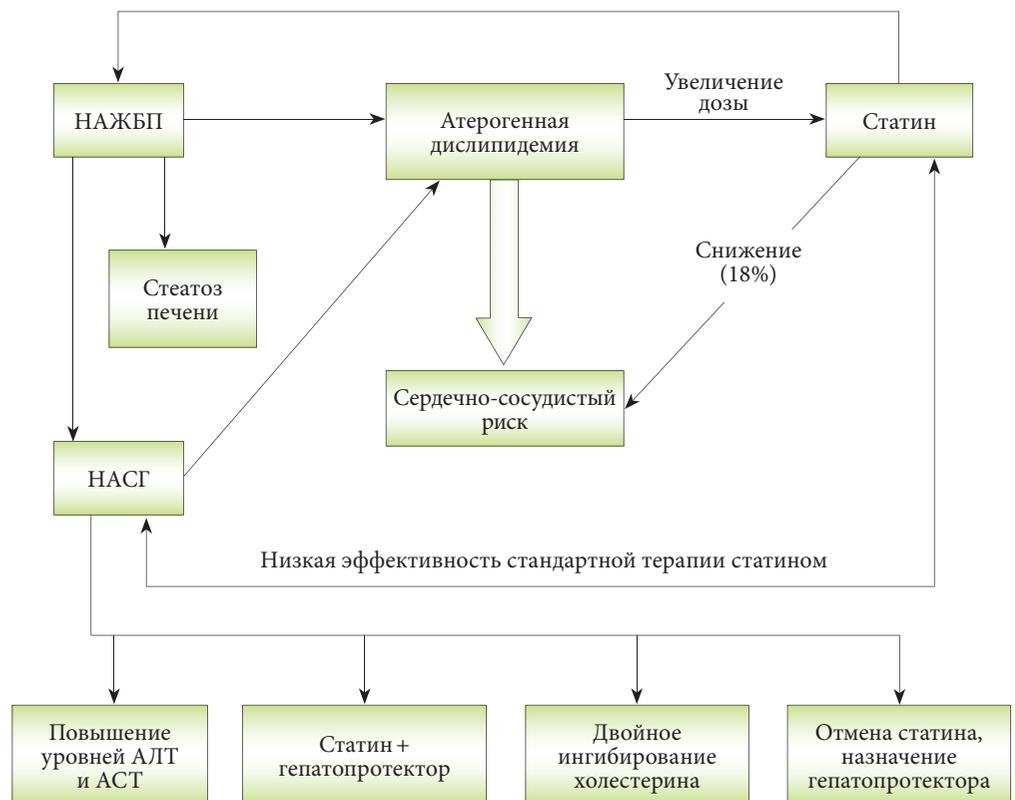


Рис. 11. Алгоритм лечения атерогенной дислипидемии, ассоциированной с НАЖБП



побочных эффектов, уровень холестерина и выраженность дислипидемии.

Представленное клиническое наблюдение показывает, что при назначении статинов больным с атерогенной дислипидемией в связи с выраженным цитолитическим синдромом необходимо также назначать препараты УДХК. Это способствует нормализации показателей биохимических проб печени и положительной динамике в структуре печени.

**Заключение**

Препараты УДХК широко применяются в лечении НАЖБП у пациентов с ожирением, сахарным диабетом и другими метаболическими заболеваниями печени. В настоящее время выявлены новые механизмы их действия.

Так, установлена базисная связь молекулы УДХК с метаболизмом липидов и углеводным гомеостазом, что позволяет применять УДХК в лечении инсулинорезистентности.

Кроме того, УДХК (Урсосан):

- нормализует показатели окислительного стресса;
- влияет через рецепторный путь на MDR – белок множественной лекарственной устойчивости;
- активирует протеинкиназы А и С;
- является лигандом для G-протеин-желчнокислотного связанного рецептора;
- активирует ядерный фарнезидный X-рецептор FXRNR1H4, играющий ключевую роль в липогенезе, транспорте холестерина на липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, повышает чувствительность к инсулину;

- восстанавливает чувствительность пероксисомальных рецепторов (PPRAG), рецепторов к инсулину, лептину, грелину, адипонектину, ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензину II;
- снижает уровень фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 6.

УДХК обладает также выраженным апоптоз-ингибирующим действием. Как известно, апоптоз – характерный признак НАЖБП, а выраженность апоптоза коррелирует с тяжестью НАЖБП.

Липоапоптоз – ключевой фактор развития и прогрессирования НАЖБП, при этом свободные жирные кислоты являются индукторами апоптоза гепатоцитов.

Таким образом, назначение препаратов УДХК патогенетически обосновано и эффективно. ☺

**Литература**

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009.
2. Звенигородская Л.А. Атеросклероз и органы пищеварения. М.: Медпрактика-М, 2011.
3. Серов В.В. Современная классификация хронических гепатитов // Русский медицинский журнал. 1996. Т. 4. № 3.
4. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.
5. Dart A., Jerums G., Nicholson G. et al. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia // Am. J. Cardiol. 1997. Vol. 80. № 1. P. 39–44.
6. Illingworth D.R., Erkelens D.W., Keller U. et al. Defined daily doses in relation to hypolipidaemic efficacy of lovastatin, pravastatin, and simvastatin // Lancet. 1994. Vol. 343. № 8912. P. 1554–1555.
7. Jones P., Kafonek S., Laurora I., Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study) // Am. J. Cardiol. 1998. Vol. 81. № 5. P. 582–587.
8. Marz W., Wollschlager H., Klein G. et al. Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the TARGET TANGIBLE trial) // Am. J. Cardiol. 1999. Vol. 84. № 1. P. 7–13.
9. Nawrocki J.W., Weiss S.R., Davidson M.H. et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1995. Vol. 15. № 5. P. 678–682.
10. Roberts W.C. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs // Am. J. Cardiol. 1997. Vol. 80. № 1. P. 106–107.

**Statin Hepatitis Patient with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease**

L.A. Zvenigorodskaya  
Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department

Contact person: Larisa Arsentyevna Zvenigorodskaya, msl@rambler.ru

*Clinical observation presented in this article has shown that the appointment of statins in patients with atherogenous dyslipidemia in connection with a pronounced cytolytic syndrome should prescribe ursodeoxycholic acid. It promotes normalization of indicators of biochemical tests of a liver and positive dynamics in structure of a liver.*

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, statin hepatitis, oxidative stress, ursodeoxycholic acid

# УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

*Звезда гепатологии*

**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА  
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный препарат УДХК в России, представленный европейской компанией-производителем, аттестованной по GMP
- Гепатопротектор с доказанным гиполипидемическим эффектом (исследование РАКУРС)



Московский  
клинический научно-  
практический центр  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

# Эффективность эзомепразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Д.С. Бордин, О.И. Березина, О.Б. Янова, В.А. Ким

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, d.bordin@mknc.ru

*В целом эффективность всех ингибиторов протонной помпы при длительном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни одинакова. Тем не менее эзомепразол (Нексиум) имеет преимущества в тех случаях, когда требуется более выраженное подавление кислотопродукции. На примере пациентки с эрозивным рефлюкс-эзофагитом степени С по Лос-Анджелесской классификации рассмотрена эффективность эзомепразола.*

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта, омепразол, Нексиум

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это состояние, при котором рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений [1]. ГЭРБ характеризуется широким спектром как пищеводных (изжога, регургитация, загрудинная боль), так и внепищеводных симптомов (ассоциированные с рефлюксом бронхиальная астма, кашель, ларингит и др.). У трети больных заболевание осложняется рефлюкс-эзофагитом, длительное существование которого приводит к развитию стриктуры, пищевода Барретта, аденокарциномы пищевода [2]. Согласно результатам исследования МЭГРЕ, распространенность ГЭРБ в Москве до-

стигает 23,6%, в других городах России – 13,3% [3].

В основе патогенеза ГЭРБ лежит гастроэзофагеальный рефлюкс. К основным механизмам его формирования относятся неэффективность антирефлюксного барьера (снижение давления и транзиторные расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС)), повышение внутрибрюшного давления, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Источником рефлюкса является «кислотный карман», образующийся после приема пищи [4].

Медикаментозное лечение направлено на устранение и контроль симптомов ГЭРБ, лечение и профилактику ее осложнений [5]. Препаратами скорой помощи

при изжоге считаются антациды и альгинаты [6, 7]. Наиболее эффективными лекарственными средствами для контроля симптомов и лечения рефлюкс-эзофагита признаны ингибиторы протонной помпы (ИПП) [8]. Они уменьшают объем и повышают рН (снижают агрессивность) «кислотного кармана» за счет снижения кислотопродукции желудка [9, 10]. Доказано преимущество ИПП перед блокаторами  $H_2$ -рецепторов и прокинетиками в контроле изжоги (относительный риск (ОР) изжоги при использовании прокинетиков 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73–1,01; при использовании блокаторов  $H_2$ -рецепторов ОР 0,77; 95% ДИ 0,60–0,99; при назначении ИПП ОР 0,37; 95% ДИ 0,32–0,44) [11]. Четырехнедельный прием ИПП обеспечивает заживление рефлюкс-эзофагита у 90% больных [12]. Тем не менее у 10–40% больных ГЭРБ не удается полностью купировать или уменьшить выраженность симптомов при использовании стандартной дозы ИПП [13]. Неэффективность ИПП у пациентов с ГЭРБ обусловлена влиянием множества факторов. Среди них недостаточное подавление кислотопродукции, связанное с особенностями фармакокинетики



препарата, и несоблюдение большими рекомендацией врача (доза и время приема ИПП) [14, 15]. По нашим данным, у 154 больных ГЭРБ, получавших ИПП в стандартной суточной дозе, в 13,6% случаев терапия оказалась неэффективной. Причинами сохранения изжоги в 4,5% случаев стали индивидуальные особенности фармакокинетики препарата, в 9,1% – нерефлюксные механизмы формирования симптомов на фоне психической дезадаптации [16]. Эффективность ИПП при ГЭРБ определяется их способностью устранять «кислотный карман». Следовательно, при большем его объеме требуется более выраженное подавление секреции желудка – увеличение дозы или кратности приема ИПП либо его замена на более эффективный препарат.

#### Клинический случай

Больная Х. 32 лет обратилась в Московский клинический научно-практический центр (МКНЦ) в феврале 2014 г. с жалобами на выраженную изжогу после приема пищи, усиливающуюся при наклоне тела вперед и в положении лежа, «пекуще-жгучие» ощущения в эпигастральной области через 10–15 минут после еды. Периодически возникало ощущение кома за грудиной при глотании.

Изжога при погрешностях в диете беспокоила с 2002 г., однако больная к врачам не обращалась, самостоятельно принимала антациды и ферменты. Со временем эпизоды изжоги участились. В конце 2012 г. выраженность изжоги усилилась, появились «пекуще-жгучие» ощущения в эпигастральной области после еды, в связи с чем пациентка самостоятельно курсами по две-три недели принимала ИПП. На фоне терапии самочувствие улучшалось, при отмене препаратов спустя какое-то время снова ухудшалось (последний прием ИПП в ноябре 2013 г.). Значительное ухудшение состояния отмечалось в январе 2014 г. – изжога приобрела постоянный

характер. Тогда возобновились «пекуще-жгучие» боли в эпигастрии, возникло ощущение кома за грудиной при глотании пищи. Пациентка обратилась в МКНЦ для обследования и назначения терапии.

Из анамнеза известно, что больная росла и развивалась нормально. Сопутствующих заболеваний нет. Работает бухгалтером, ведет малоподвижный образ жизни (работа связана с компьютером). Курит (полпачки или пачка в день) на протяжении 12 лет. Применение алкогольных и наркотических веществ отрицает. Аллергические реакции на лекарственные средства отсутствуют.

При осмотре: нормостеническое телосложение, умеренное питание (индекс массы тела 21,5 кг/м<sup>2</sup>). Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы без патологии. Живот правильной формы, симметричный, при пальпации болезненный в эпигастральной области. Печень и селезенка не увеличены.

Результаты эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС): эрозивный рефлюкс-эзофагит степени С по Лос-Анджелесской классификации (рис. 1; в нижней трети пищевода слизистая оболочка отечная, гиперемирована, определяются эрозии неправильной



Рис. 1. Рефлюкс-эзофагит

формы, распространяющиеся на две и более складки, охватывают менее 75% окружности пищевода, дно покрыто фибрином), хронический гастрит с наличием эрозий, дуоденит. Для диагностики *Helicobacter pylori* при ЭГДС выполнен быстрый уреазный тест, а также анализ крови на антитела иммуноглобулина класса G к *H. pylori*. Оба метода дали отрицательный результат.

С целью определения причины дисфагии выполнена манометрия пищевода. Диагностирован сегментарный дистальный эзофагоспазм (рис. 2; давление покая НПС 17,7 мм рт. ст. (норма),

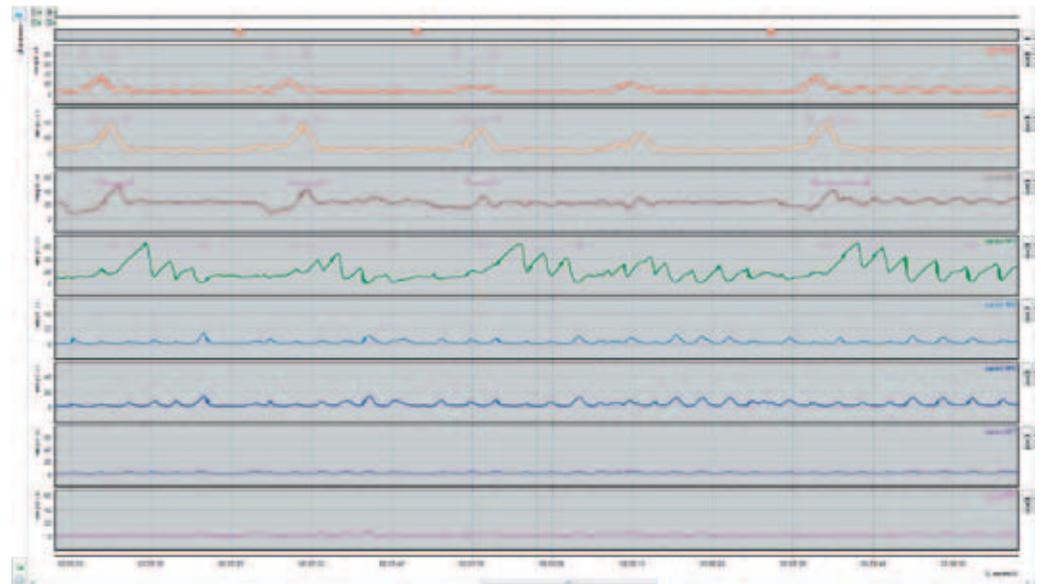


Рис. 2. Сегментарный дистальный эзофагоспазм

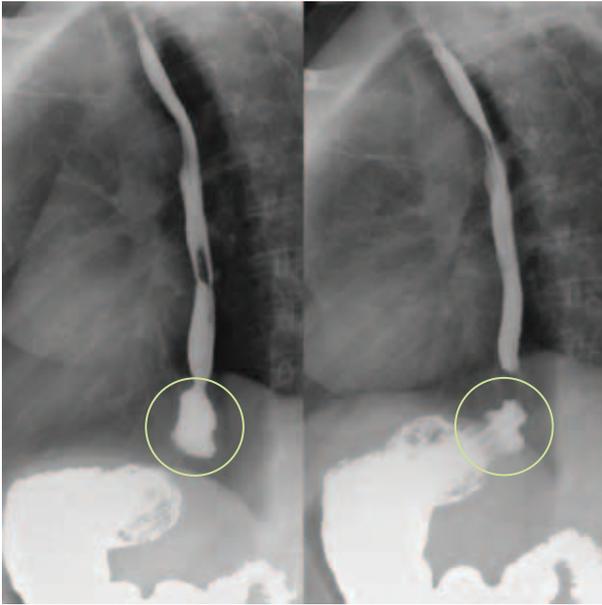


Рис. 3. Маленькая нефиксированная аксиальная кардиальная ГПОД

остаточное давление 4,6 мм рт. ст. (норма), расслабление в пределах нормы. Все сокращения в теле пищевода перистальтические с нормальной амплитудой волны, в дистальном отделе тела пищевода (на 3 см от уровня НПС) сокращения длительные (15,2 с),

многопиковые). Рентгенологическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с контрастным веществом (рис. 3) показало наличие скользящей ГПОД малых размеров. В проведении суточного рН-мониторирования необходимости не было, поскольку при наличии рефлюкс-эзофагита сомнений в диагнозе ГЭРБ нет. На основании клинико-инструментальных данных установлен эрозивный рефлюкс-эзофагит, степень С по Лос-Анджелесской классификации. ГПОД. Хронический гастрит с наличием эрозий, не ассоциированный с *H. pylori*, обострение.

В течение 20 дней больная получала омепразол 20 мг два раза в день за 30 минут до завтрака и ужина. На фоне лечения боли в эпигастральной области были купированы, что способствовало незначительному улучшению самочувствия. Изжога, ощущение кома при глотании сохранялись. Чтобы установить причины неэффективности терапии омепразолом 40 мг/сут, была проведена суточная рН-метрия (пищевод-

ный датчик установлен на 5 см выше НПС) (рис. 4). Выявлены нормоацидные значения рН желудка (среднее значение в течение суток 2,3), признаки кислых гастроэзофагеальных рефлюксов (индекс DeMeester 15,69 (норма < 14,72)). На этом основании констатирован недостаточный антисекреторный эффект омепразола. Больной назначили Нексиум 40 мг утром за 30 минут до приема пищи. В течение недели изжога была купирована.

Пациентке был рекомендован основной курс терапии продолжительностью восемь недель. Изжога не беспокоила, исчезло ощущение кома за грудиной при глотании. При контрольной ЭГДС через восемь недель терапии эрозии в пищеводе эпителизированы, достигнута эндоскопическая ремиссия ГЭРБ (рис. 5). При контрольной манометрии пищевода отмечалась положительная динамика: признаков сегментарного дистального эзофагоспазма не выявлено, картина соответствовала нормальной моторике пищевода (все сокращения в теле пищевода перистальтические с нормальной

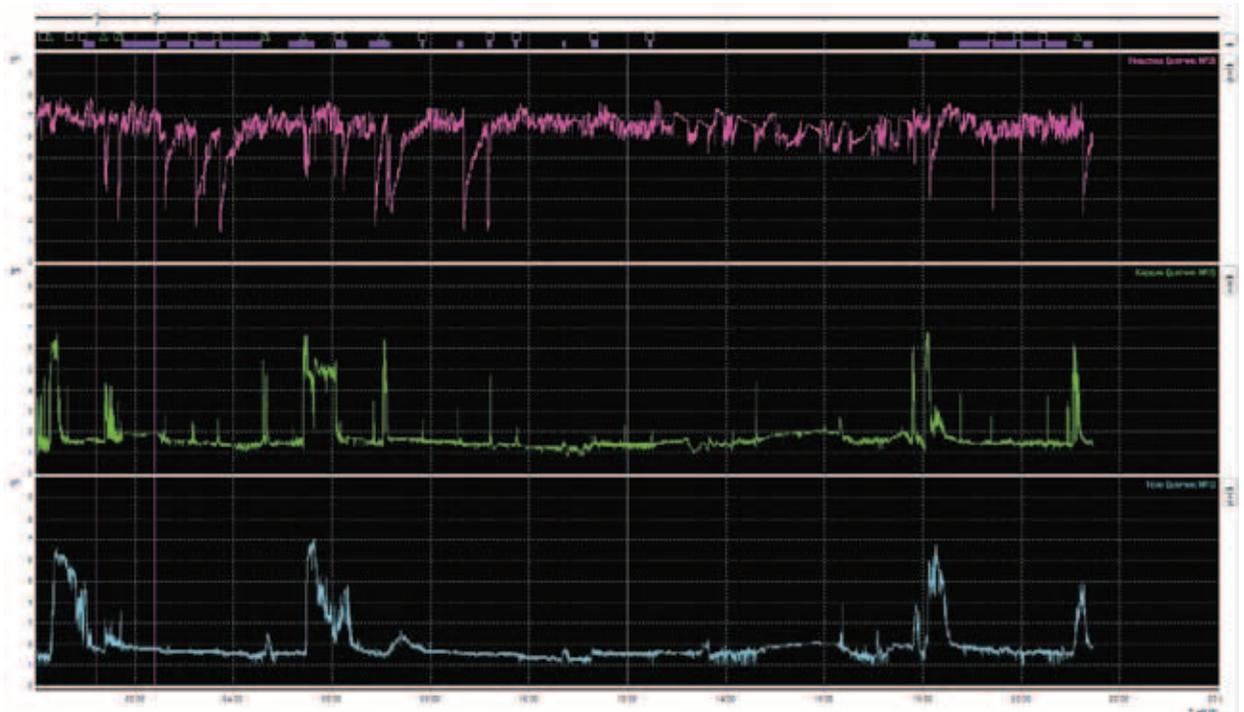


Рис. 4. Нормоацидные значения рН желудка (средний и нижний графики), кислые гастроэзофагеальные рефлюксы (верхний график)



амплитудой и длительностью волн) (рис. 6).

Следовательно, эзофагоспазм носил вторичный характер на фоне воспаления. Об этом свидетельствовало и исчезновение жалоб на ощущение кома за грудиной при глотании на фоне антисекреторной терапии.

Рекомендовано поддерживающее лечение Нексиумом 20 мг за 30 минут до завтрака длительно, при возникновении изжоги дозу увеличивать до 40 мг/сут.

### Обсуждение

Сохранение изжоги, несмотря на прием стандартной дозы ИПП, становится все более распространенной проблемой в клинической практике. Причины неэффективности ИПП принято подразделять на две группы:

- ✓ у больного подтвержден диагноз ГЭРБ, но прием ИПП не устраняет симптомов;
- ✓ у больного не ГЭРБ, поэтому ИПП не имеют точки приложения.

В первом случае симптомы обусловлены [14]:

- сохранением патологического кислотного рефлюкса (из-

за снижения биодоступности и ускоренного метаболизма ИПП, низкого комплаенса больного, неправильного назначения ИПП относительно приема пищи);

- повышенной чувствительностью пищевода, вследствие которой «нормальный» кислый рефлюкс вызывает симптомы (гиперсенситивный пищевод);
- некислотным рефлюксом (дуоденогастральный рефлюкс, желчный рефлюкс).

Другие патологии, не связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом [17]:

- функциональная изжога;
- моторные нарушения пищевода (ахалазия, эзофагоспазм, склеродермия);
- эозинофильный, лекарственный, инфекционный эзофагит;
- заболевания соседних органов (желчнокаменная болезнь, онкологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, нейромышечные заболевания и др.).

Выявление у больной Х. типичного рефлюкс-эзофагита при ЭГДС не оставляло сомнений в диагнозе ГЭРБ. Одной из наи-



Рис. 5. После восьминедельной терапии Нексиумом воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода не отмечалось

более частых причин сохранения изжоги при ГЭРБ является неправильный режим приема ИПП относительно приема пищи. Большинство ИПП следует назначать за 30 минут до завтрака, что позволяет обеспечить максимальную концентрацию препарата в плазме крови в период максимальной стимуляции кислотопродукции принятой пищей [18]. Такой режим приема ИПП

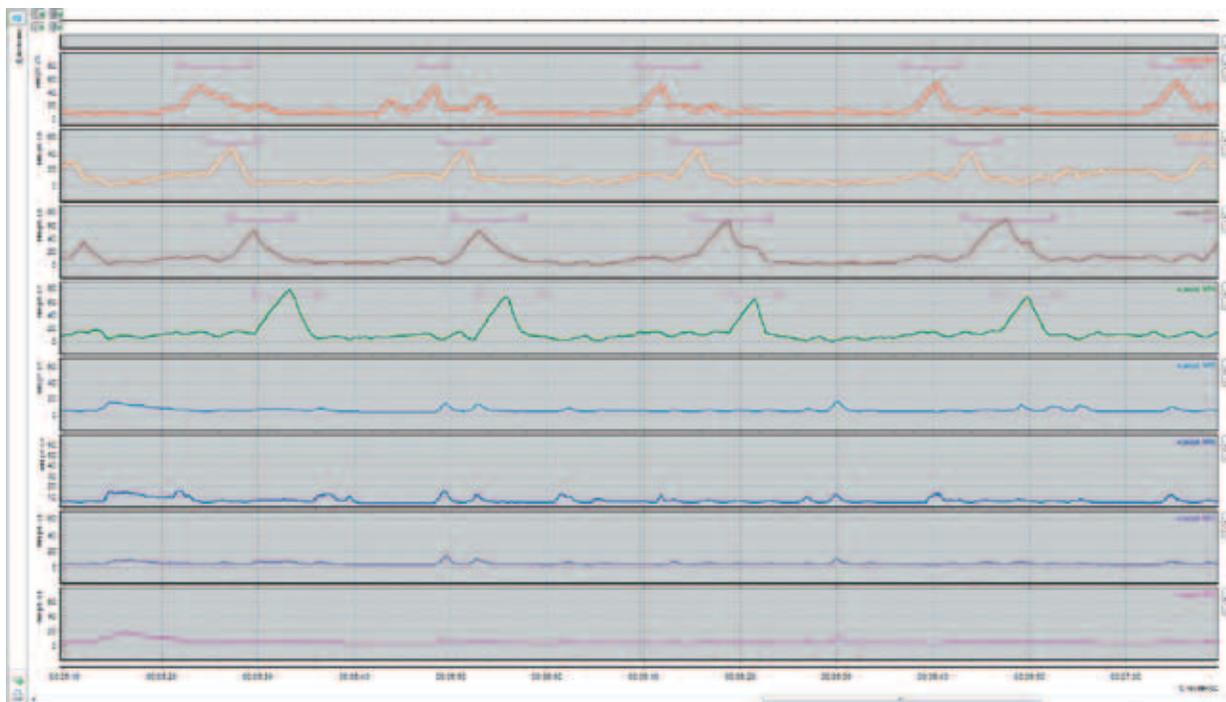


Рис. 6. Манометрия пищевода после восьминедельной терапии Нексиумом



соблюдают лишь 46% больных. 39% принимают лекарственное средство более чем за час до еды, 30% – после еды, 28% – перед сном, 3% – по необходимости, что снижает эффективность лечения [19]. Больная Х. получала омепразол за 30 минут до приема пищи два раза в день.

Если причиной сохранения симптомов является недостаточное подавление кислотопродукции и сохранение кислотного рефлюкса, следует увеличить дозу или заменить ИПП [20]. Показано, что на терапию стандартными дозами ИПП отвечает 80–90% больных ГЭРБ с рефлюкс-эзофагитом степеней А и В по Лос-Анджелесской классификации, а на удвоенные дозы – такое же число больных со степенями С и D. Среди пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью стандартные дозы ИПП эффективны у 50–60%, из оставшихся 40% на удвоенные дозы ИПП отвечают около 60–70%. Таким образом, остается примерно 10% больных, которые требуют либо другого лечения, либо пересмотра диагноза [21].

Одной из причин сохранения симптомов на фоне лечения являются особенности метаболизма ИПП. У больных с ускоренным метаболизмом концентрация препарата может не достигать значений, достаточных для обеспечения адекватного антисекреторного эффекта [22]. Эзомепразол (S-изомер омепразола) в меньшей степени

метаболизируется системой цитохромов P450 печени по сравнению с R-изомером омепразола, что снижает вариабельность его клинических эффектов [23].

По данным многоцентрового исследования, включавшего 99 больных ГЭРБ, у которых, несмотря на прием стандартной дозы ИПП в течение восьми недель, сохранялись симптомы, при замене ИПП на эзомепразол (Нексиум) в дозе 40 мг наблюдалось достоверное уменьшение частоты возникновения и выраженности изжоги, регургитации и боли в эпигастрии [24].

Особое внимание было уделено диагностике *H. pylori*, отсутствие которого подтверждено двумя методами. Необходимость его диагностики и лечения у пациентов, которым планируется длительное лечение ИПП (как правило, при эрозивном рефлюкс-эзофагите), связана с тем, что длительное подавление кислотопродукции у больных, инфицированных *H. pylori*, без эрадикации способствует прогрессированию атрофии слизистой оболочки желудка [25]. Метаанализ рандомизированных клинических исследований (десять исследований, 15 316 пациентов) показал преимущество эзомепразола перед другими ИПП в заживлении рефлюкс-эзофагита. Через четыре недели его эффективность была выше на 10% (ОР 1,1; 95% ДИ 1,05–1,15), через восемь недель терапии – на 5% (ОР 1,05; 95% ДИ 1,02–1,08). Наибольшее преимущество эзо-

мепразола отмечалось у больных с тяжелым рефлюкс-эзофагитом: показатель NNT (number needed to treat, количество больных, которых необходимо пролечить для достижения одного хорошего результата) составил 50 при степени А по Лос-Анджелесской классификации, 33 – при степени В, 14 – при степени С, 8 – при степени D [26].

У 1391 больного с рефлюкс-эзофагитом и изжогой было продемонстрировано преимущество эзомепразола 20 мг/сут перед лансопразолом 15 мг/сут в поддержании клинико-эндоскопической ремиссии в течение шести месяцев (83% (95% ДИ, 80–86% против 74% (95% ДИ, 70–78%),  $p < 0,0001$ ). При анализе в зависимости от исходной степени рефлюкс-эзофагита отмечалось нарастание преимущества эзомепразола по мере увеличения тяжести рефлюкс-эзофагита [27].

## Заключение

При длительном лечении ГЭРБ эффективность всех ИПП сходна [5]. Вместе с тем эзомепразол (Нексиум) имеет преимущества в ситуациях, требующих более выраженного подавления кислотопродукции, – при неэффективности контроля симптомов на фоне применения стандартной дозы других ИПП, а также для достижения и поддержания эндоскопической ремиссии заболевания у больных рефлюкс-эзофагитом степеней С и D по Лос-Анджелесской классификации. ●

## Литература

1. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.
2. Parasa S., Sharma P. Complications of gastro-oesophageal reflux disease // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013. Vol. 27. № 3. P. 433–442.
3. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕфлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // *Терапевтический архив.* 2011. Т. 83. № 1. С. 45–50.
4. Бордин Д.С. «Кислотный карман» как патогенетическая основа и терапевтическая мишень при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Терапевтический архив.* 2014. Т. 86. № 2. С. 76–81.
5. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013. № 5. С. 3–11.
6. Бордин Д.С., Машарова А.А. Эффективность маалокса при длительной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Русский медицинский журнал.* 2008. Т. 16. № 5. С. 349–352.
7. Бордин Д.С., Машарова А.А., Фирсова Л.Д. и др. Оценка эффективности альгинат-рафтового барьера в лечении



- гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. № 6. С. 77–81.
8. *Donnellan C., Preston C., Moayyedi P., Sharma N.* WITHDRAWN: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 2. CD003245.
  9. *Rohof W.O., Bennink R.J., Boeckxstaens G.E.* Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the acid pocket in the stomach // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12. № 7. P. 1101–1107.
  10. *Sifrim D., Penagini R.* Закрытие кислотного кармана в желудке для предотвращения рефлюкса после еды // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* 2014. Т. 7. № 2. С. 69–71.
  11. *Van Pinxteren B., Numan M.E., Bonis P.A. et al.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Vol. 4. CD002095.
  12. *Holtmann G., Adam B., Liebrechts T.* Review article: the patient with gastro-oesophageal reflux disease – lifestyle advice and medication // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. Suppl. 8. P. 24–27.
  13. *Fass R., Shapiro M., Dekel R., Sewell J.* Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease – where next? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22. № 2. P. 79–94.
  14. *Fass R.* Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 6. № 4. P. 393–400.
  15. *Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Константинов В.И.* Комплайнс: определяющие факторы и пути оптимизации приверженности к лечению // *Сибирское медицинское обозрение.* 2010. № 5 (65). С. 94–97.
  16. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А. и др.* Факторы, влияющие на эффективность лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ингибиторами протонного насоса // *Терапевтический архив.* 2012. Т. 84. № 2. С. 16–20.
  17. *Dellon E.S., Shaheen N.J.* Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 139. № 1. P. 7–13.
  18. *Robinson M.* Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors – overview and clinical implications // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. Suppl. 6. P. 1–10.
  19. *Gunaratnam N.T., Jessup T.P., Inadomi J., Lascewski D.P.* Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. № 10. P. 1473–1477.
  20. *Морозов С.В., Цодикова О.М., Исаков В.А. и др.* Влияние эзомепразола и рабепразола на закисление пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, интенсивно метаболизирующих ингибиторы протонного насоса // *Терапевтический архив.* 2005. Т. 77. № 2. С. 21–25.
  21. *Исаков В.А.* НЭРБ и ЭРБ: две стороны одной медали? // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* 2008. Т. 1. № 3. С. 166–168.
  22. *Klotz U.* Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors (PPIs) // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 65. № 1. P. 1–2.
  23. *Johnson D.A.* Review of esomeprazole in the treatment of acid disorders // *Expert Opin. Pharmacother.* 2003. Vol. 4. № 2. P. 253–264.
  24. *Jones R., Patrikios T.* The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro-oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor // *Int. J. Clin. Pract.* 2008. Vol. 62. № 12. P. 1844–1850.
  25. *Malfertheiner P., Megraud F., O’Morain C.A. et al.* Management of Helicobacter pylori infection – the Maas-tricht IV/ Florence Consensus Report // *Gut.* 2012. Vol. 61. № 5. P. 646–664.
  26. *Gralnek I.M., Dulai G.S., Fennerty M.B., Spiegel B.M.* Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4. № 12. P. 1452–1458.
  27. *Lauritsen K., Devière J., Bigard M.A. et al.* Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17. № 3. P. 333–341.

### Efficacy of Esomeprazole in Therapy of Gastroesophageal Reflux Disease

D.S. Bordin, O.I. Berezina, O.B. Yanova, V.A. Kim

*Moscow Clinical Research and Practical Center of the Moscow Healthcare Department*

Contact person: Dmitry Stanislavovich Bordin, d.bordin@mknc.ru

*Overall, efficacy of all proton pump inhibitors during a long term administration is considered to be the same. Nonetheless, esomeprazole (Nexium) has advantages in case a more pronounced inhibition of acid production is required. Efficacy of esomeprazole was evaluated in female patient having grade C reflux esophagitis according to the Los Angeles classification.*

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis, Barrett's esophagus, omeprazole, Nexium

гастроэзофагеальная



# Ингибиторы протонной помпы: от теории к практике. Взгляд клинического фармаколога

*Ингибиторы протонной помпы (ИПП) занимают лидирующее положение среди препаратов для лечения заболеваний, ассоциированных с высокой желудочной кислотопродукцией. Рассмотрению ряда аспектов, касающихся особенностей представителей ИПП, был посвящен симпозиум, организованный в рамках IX Национального конгресса терапевтов (Москва, 12 ноября 2014 г.). На симпозиуме также обсуждались клинико-фармакологические преимущества препарата омепразола в решении проблемы контроля желудочной кислотопродукции.*



Профессор  
Е.Н. Карева

**К**ак отметила профессор кафедры молекулярной фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и кафедры фармакологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Елена Николаевна КАРЕВА, гиперпродукция соляной кислоты лежит в основе патогенеза многих заболеваний желудочно-кишеч-

## Вокруг протонной помпы за 15 минут

ного тракта (ЖКТ). Желудочные кровотечения обусловлены высокой кислотностью в желудке. Поэтому любые мероприятия по снижению кислотности в ЖКТ будут направлены, в частности, на профилактику кровотечений из его верхних отделов.

Активация протонной помпы – последний этап в цепи биохимических событий внутри париетальной клетки, продуцирующей соляную кислоту, основными активаторами которой являются гастрин, ацетилхолин и гистамин. «Если заблокировать с помощью антигистаминных препаратов  $H_2$ -гистаминовые рецепторы, можно затормозить лишь 1/3 сигнальных путей, поскольку на фоне блокаторов гистаминовых рецепторов будет продолжаться работать ацетилхолин и гастрин. То же будет происходить и при блокаде ацетилхолиновых рецепторов. Только заблокировав протонную помпу, можно реально

контролировать ситуацию с кислотностью в желудке», – пояснила докладчик.

Таким образом, воздействие на кислотообразование путем торможения функции протонного насоса считается наиболее эффективным. Подобным механизмом обладают ингибиторы протонной помпы (ИПП). По словам профессора Е.Н. Каревой, с фармакологической точки зрения это идеальные лекарственные средства. Дело в том, что ИПП являются пролекарствами и циркулируют в плазме крови в неактивном виде. Активируются молекулы лекарства исключительно в суперкислой среде – при рН 1–2, а значит, практически только в протоках париетальных клеток желудка, там, где и находится мишень их действия. К тому же они действуют быстро и необратимо (ковалентное связывание), выводя из строя активированные протоновые насосы.



IX Национальный конгресс терапевтов

Таблица 1. Официально зарегистрированные случаи лекарственного взаимодействия

Лекарственное средство	Количество проданных в мире упаковок, абс.	Официально зарегистрированные случаи лекарственного взаимодействия (по данным FDA, США)			
		антагонисты витамина К		бензодиазепины, абс.	фенитоин, абс.
		абс.	частота на 1 млн проданных упаковок		
Омепразол	950 100 000	81	0,09	5 (0,005)	3 (0,003)
Лансопразол	195 400 000	21	0,11	8 (0,04)	2 (0,01)
Пантопразол	79 600 000	9	0,11	1 (0,01)	1 (0,01)

Чтобы восстановить продукцию соляной кислоты, необходимо время для синтеза новых белковых молекул, входящих в состав протонной помпы. Этим объясняется длительный эффект однократного приема такого недолго живущего препарата, как ИПП.

На сегодняшний день ИПП остаются единственным классом антисекреторных лекарственных средств, способных удерживать pH ≥ 4 в желудке в течение 18 часов на протяжении суток при различных дозах. Разные представители ИПП обладают сопоставимым кислотоснижающим эффектом. Подтверждение тому – обзор 137 рандомизированных клинических исследований с участием 37 000 пациентов<sup>1</sup>.

ИПП считаются наиболее безопасным классом лекарственных средств с хорошим профилем переносимости. Так, при длительном поддерживающем лечении пациентов с тяжелой формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) омепразолом 20–40 мг/сут (средний срок наблюдения – 6,5 года, максимальный – 12 лет) средняя частота нежелательных явлений в год лечения составила 0,52% при высокой эффективности сохранения ремиссии. Это позволило сделать вывод, что длительная поддерживающая терапия омепразолом безопасна.

Все ИПП проходят интенсивный метаболизм в печени и выводятся с мочой и желчью. Частота взаимодействия ИПП с лекарственными средствами зависит от количества изоформ цитохрома P450, с которыми происходит связывание ИПП<sup>2</sup>. На сегодняшний день официально зарегистрированы лишь единичные клинически значимые случаи лекарственного взаимодействия на миллион выписанных рецептов ИПП. По данным FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), их частота на миллион проданных упаковок омепразола – 0,09 случая, лансопразола и пантопразола – 0,11 случая (табл. 1).

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены:

- ✓ оригинальные лекарственные средства, выпускаемые по оригинальной технологии, запатентованной компанией-разработчиком;
- ✓ me-too-препараты, выпускаемые компанией, имеющей патент на молекулу, близкую по структуре к оригинальному препарату;
- ✓ дженерики, являющиеся копией оригинального препарата, выпускаемой по истечении срока патентной защиты.

Дженерик дешевле оригинального препарата и должен обладать

доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом. В США дженерики разделены на группы А и В. Код А присваивается дженерикам, прошедшим исследования терапевтической эквивалентности. Сведения о статусе лекарственных препаратов содержатся в Orange Book (Оранжевая книга) FDA.

По словам профессора Е.Н. Каревой, среди дженериков омепразола, являющегося первым соединением в классе антисекреторных препаратов – производных бензимидазола, доказанной эквивалентностью характеризуется препарат Омез®. Он включен в Оранжевую книгу FDA как препарат с доказанной биоэквивалентностью категории А<sup>3</sup>. На российском фармацевтическом рынке препарат Омез® представлен в виде кишечнорастворимых капсул, содержащих 10, 20 и 40 мг, и лиофилизата для приготовления раствора для инфузий, а также в виде порошка для приготовления суспензии (Омез® Инста). Один саше-пакет Омез® Инста содержит 20 мг омепразола, 1,68 мг натрия бикарбоната и другие вспомогательные вещества. Разнообразие лекарственных форм, удобство применения и терапевтическая эффективность позволяют рекомендовать препарат для широкого применения в клинической практике.

гастроэзофагеальная

<sup>1</sup> Maradey-Romero C., Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease // J. Neurogastroenterol. Motil. 2014. Vol. 20. № 1. P. 6–16.

<sup>2</sup> Коновалов М.Р., Тябут Г.Д. Ингибиторы протонной помпы: свойства и применение // Медицинские новости. 2011. № 9. С. 58–62.

<sup>3</sup> [cardiadrug.ru/pages/terapevticheskaya-ekvivalentnost-1.html](http://cardiadrug.ru/pages/terapevticheskaya-ekvivalentnost-1.html) (по состоянию на 11.07.2014).



Профессор  
С.Ю. Сереброва

По мнению д.м.н., профессора кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Светланы Юрьевны СЕРЕБРОВОЙ, высокая эффективность ИПП обусловлена их способностью концентрироваться в секреторных канальцах париетальной клетки, а также высокой селективностью в отношении конечного звена кислотопродукции – молекул протонной помпы, встроенных в мембрану секреторных канальцев. Высокая безопасность ИПП объясняется прежде всего тем, что они являются пролекарством, способны активизироваться в непосредственной близости от протонной помпы и имеют короткий период полувыведения (1,5–2 часа). Перечень современных ИПП включает омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзо-

**Риски терапии ингибиторами протонной помпы: домыслы и факты**

мепразол. Омепразол появился на фармацевтическом рынке в 1988 г. – на три года раньше лансопразола и пантопразола. Между тем омепразол отличается от последних наименьшей частотой лекарственных взаимодействий. Вообще, по словам докладчика, к данным о лекарственных взаимодействиях ИПП и препаратов-субстратов следует относиться аналитически, поскольку они могут быть противоречивы – содержать противоположные выводы, иметь ссылки на давние публикации. Наиболее достоверным и доступным источником информации о лекарственных взаимодействиях препаратов, в том числе ИПП, является фармацевтическая энциклопедия, размещенная на сайте [www.drugs.com](http://www.drugs.com) (США). Согласно материалам сайта, омепразол и пантопразол могут с одинаковой клинической значимостью взаимодействовать с противовирусными препаратами, метотрексатом, диуретиками и другими лекарственными средствами, а незначительное преимущество пантопразола имеет место лишь при совместном применении с клопидогрелом или циталопрамом. Вопрос взаимодействия ИПП с клопидогрелом остается спорным. ИПП часто назначают одновременно с клопидогрелом для профилак-

тики повреждений слизистых оболочек и гастроинтестинального кровотечения. К тому же блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов имеют доказанную низкую эффективность, хотя и существуют соответствующие рекомендации по их применению. В метаболизме клопидогрела и ИПП участвуют такие изоферменты цитохрома P450, как CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. При этом омепразол сильнее подавляет изофермент CYP2C19, а пантопразол – CYP2C9, CYP3A4. Таким образом, все ИПП взаимодействуют с клопидогрелом на уровне разных изоферментов цитохрома P450 и на разных этапах биотрансформации этого антиагреганта. Чем ниже значение константы ингибирования ИПП, тем выше его ингибиторная активность в отношении соответствующего изофермента<sup>4</sup>. Из всех ИПП пантопразол считается наиболее мощным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4. В силу этого он обладает наибольшим потенциалом лекарственного взаимодействия с препаратами, которые метаболизируются CYP2C9, CYP3A4 или обоими изоферментами (табл. 2). Речь идет о статинах, антикоагулянтах, антагонистах рецепторов ангиотензина II, альфа- и бета-блокаторах, нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), антидепрессантах, гипогликемических и противосудорожных препаратах<sup>4,5</sup>. «Поскольку клопидогрел метаболизируется не только с помощью CYP2C19, но и с помощью CYP2C9, CYP 3A4, говорить о преимуществах пантопразола перед омепразолом исключительно на основании его более ингибирующего эффекта в отношении CYP2C19 некорректно», – пояснила профессор С.Ю. Сереброва.

Таблица 2. Препараты, которые метаболизируются CYP2C9, CYP3A4 или обоими изоферментами

Субстраты CYP2C9	Субстраты CYP3A4	Субстраты CYP2C9 и CYP3A4
Фенитоин, S-варфарин, толбутамид, лозартан, нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, диклофенак, пироксикам), ирбесартан, карведилол и т.д.	Амиодарон, амлодипин, аторвастатин, буспирон, верапамил, винкристин, гидрокортизон, дексаметазон, диазепам, дизопирамид, итраконазол, карбамазепин, кетоконазол, кларитромицин, ловастатин, лозартан, прогестерон, пропafenон, рифампицин, салметерол, симвастатин, фентанил, флуконазол, хинидин, циклоспорин, циметидин, эритромицин и т.д.	Глибенкламид, амитриптилин, имипрамин и др.

<sup>4</sup> Сереброва С.Ю. Омепразол или пантопразол: острые моменты дискуссии // Лечащий врач. 2013. № 2. С. 104–108.

<sup>5</sup> Сереброва С.Ю., Соколов А.В., Смирнов В.В., Красных Л.М. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики современных ингибиторов протонной помпы // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013. № 4. С. 26–30.



## IX Национальный конгресс терапевтов

Ассоциация между применением ИПП и сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, которым назначался клопидогрел, отсутствует, а право принятия решения делегируется лечащему врачу с необходимостью оценки риска в конкретном случае. На это указано в руководстве Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) и Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology – ACC) по лечению больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В руководстве Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC) также говорится о том, что нет прямых доказательств возникновения клинически значимых исходов при фармакокинетическом взаимодействии клопидогрела с некоторыми ИПП<sup>6</sup>.

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов

2011 г. сказано, что данные фармакодинамических и небольших клинических исследований возможного взаимодействия между клопидогрелом и ИПП противоречивы. Пациентам с повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения при проведении двойной антиагрегантной терапии показано одновременное назначение ИПП, в частности омепразола<sup>7</sup>. В проекте национальных рекомендаций «Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, с подъемом сегмента ST» Российского кардиологического общества, представленном на Российском национальном конгрессе в сентябре 2014 г., указано, что у больных, получающих двойную антиагрегантную терапию или комбинацию антиагрегантов и антикоагулянтов, имеется повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения, особенно при язвенной болезни.

Это служит основанием для рассмотрения возможности длительного использования ИПП (класс рекомендаций I, уровень доказательности A)<sup>8</sup>. По словам докладчика, не все дженерики омепразола одинаково безопасны. Подтверждение тому – распоряжение Минздрава России о проведении контроля за изъятием из обращения с последующим уничтожением недоброкачественного омепразола 20 мг ряда отечественных производителей. «Безопасность препарата есть отсутствие недопустимого риска, связанного с развитием побочных эффектов. При лечении препаратом Омез® не отмечалось ни одной серьезной нежелательной реакции, поэтому он считается наиболее качественным дженериком омепразола. Мы вполне можем ему доверять и не ожидать повышенных рисков при его применении», – констатировала профессор С.Ю. Сереброва.

### Индивидуализация антисекреторной терапии

Профессор кафедры терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Наталья Валерьевна ЗАХАРОВА посвятила свой доклад оптимальному выбору варианта терапии кислотозависимых заболеваний, в основе патогенеза которых лежит продукция соляной кислоты, в основе клинической картины – диспепсический синдром, а в основе лечения – антисекреторные препараты. По словам докладчика, к кислотозависимым заболеваниям относятся ГЭРБ, хронический гастрит, язвенная болезнь, симптоматические язвы, НПВП-гастропатия, панкреатит и функциональная диспепсия.

Точки приложения лекарственных средств при кислотозависимых заболеваниях различны: прокинетики регулируют и нормализуют моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, воздействуя на нижний пищеводный сфинктер и координируя антродуоденальную моторику, антациды нейтрализуют соляную кислоту, альгинаты образуют антирефлюксный плот-рафт, антибиотики и препараты висмута используются для эрадикации *Helicobacter pylori*, ИПП и блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов – для блокировки выработки кислоты и уменьшения объема желудочного секрета. «Кислотозависимыми заболеваниями, особенно ухудшением ГЭРБ, часто страдают беременные. При упорной изжоге в ряде случаев эф-



Профессор  
Н.В. Захарова

фект антацидов и альгинатов оказывается недостаточным, кратковременным. В связи с этим важно отметить, что сейчас в инструкцию по применению омепразола вносятся изменения. Омепразол будет разрешен к применению при беременности. Результаты ряда исследований, ретроспективно оценивающих риск для плода, показали

<sup>6</sup> Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 20. P. 2569–2619.

<sup>7</sup> Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Топлыгина С.Н. и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Всероссийское научное общество кардиологов, 2011.

<sup>8</sup> scardio.ru/rekomendacii/proekty\_rekomendaciy/



отсутствие тератогенного эффекта у ИПП», – уточнила докладчик.

Омепразол входит во многие стандарты специализированной медицинской помощи Минздрава России: наравне с рабепразолом и эзомепразолом рекомендован к применению при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, с пантопразолом, рабепразолом и эзомепразолом – при ГЭРБ. Омепразол – единственный ИПП, который входит в стандарты специализированной медицинской помощи Минздрава России при желудочковой тахикардии, инфаркте мозга, фибрилляции предсердий и т.д. Это обусловлено в том числе фармакоэкономическим подходом. По мнению профессора Н.В. Захаровой, прежде, чем принять решение о выборе оригинального, воспроизведенного или брендируемого ИПП, необходимо сопоставить затраты с реальными возможностями пациента/учреждения здравоохранения. При выборе воспроизведенного препарата следует опираться на доказанную терапевтическую эквивалентность. Докладчик отметила, что препарат Омез® включен в США в Оранжевую книгу FDA с кодом А, что позволяет рассматривать возможность генерической замены с доказанной терапевтической эквивалентностью. Профессор Н.В. Захарова ознакоми-

ла участников симпозиума с результатами собственного перекрестного рандомизированного сравнительного проспективного исследования «ИНСТА-ПЕРСПЕКТИВА», посвященного оценке эффективности и безопасности ИПП немедленного высвобождения Омез® Инста и ИПП отсроченного высвобождения рабепразола, пантопразола у пациентов с ГЭРБ<sup>9</sup>. В исследовании приняли участие 25 больных ГЭРБ, которым в случайной последовательности назначался поочередно, после периода отмывки и возобновления изжоги, каждый из трех препаратов. Главным критерием включения стало наличие изжоги с частотой не реже четырех эпизодов в течение последних семи дней.

Пациенты на протяжении пяти дней принимали один из препаратов – Омез® Инста 20 мг, рабепразол 20 мг или пантопразол 20 мг и ежедневно заполняли опросник диспепсии. В первый день приема любого ИПП всем пациентам проводили суточную рН-метрию. Спустя четыре часа после установки зонда для рН-метрии пациенты принимали первую дозу исследуемого препарата. Все участники прошли последовательно три курса: сначала один из трех ИПП в течение пяти дней, затем после возобновления изжоги (но не ранее чем через 14 дней) – второй ИПП и, наконец, после возобнове-

ния изжоги (но не ранее чем через 14 дней) – третий ИПП в течение пяти дней. Каждому участнику выполняли три рН-метрии. 25 пациентам в общей сложности было проведено 75 суточных рН-метрий и биохимических исследований для оценки параметров безопасности. Как показали результаты, на фоне приема препарата Омез® Инста в момент изжоги время до купирования симптома составило 10,8 минуты (95% доверительный интервал (ДИ) 8–12), на фоне приема рабепразола – 57,5 минуты (ДИ 45–75), пантопразола – 82,5 минуты (ДИ 60–90) (рис. 1). Таким образом, Омез® Инста достоверно превосходил препараты по скорости купирования изжоги «по требованию» ( $p = 0,0078$  с поправкой Бонферрони).

Подобные различия продемонстрировали и результаты суточной рН-метрии верхних отделов ЖКТ: после приема препарата Омез® Инста уже через 10 минут отмечался подъем  $pH > 4$  (при использовании рабепразола – через 140 минут, пантопразола – через 135 минут) (рис. 2).

Согласно полученным данным, по времени до подъема  $pH > 4$  Омез® Инста статистически значимо отличался от пантопразола и рабепразола ( $p = 0,0001$  с поправкой Бонферрони).

Длительность поддержания в желудке  $pH > 4$  после первой дозы препарата Омез® Инста составляла 531 минуту, рабепразола – 654 минуты, пантопразола – 422 минуты. Таким образом, достоверно дольше ощелачивал содержимое желудка рабепразол по сравнению с пантопразолом. Однако различий по данному показателю между рабепразолом и препаратом Омез® Инста не получено. Через пять дней постоянного приема препарата Омез® Инста удалось полностью купировать изжогу у 76% участников исследования, рабепразола – у 68%, пантопразола – у 60% пациентов. По словам про-



Рис. 1. Сравнительная эффективность препарата Омез® Инста в отношении скорости купирования изжоги

<sup>9</sup> Симаненков В.И., Захарова Н.В., Тихонов С.В. и др. Эффективность и безопасность ингибитора протонной помпы немедленного высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: результаты исследования «ИНСТА-ПЕРСПЕКТИВА» // Лечащий врач. 2014. № 8. С. 74–79.

фессора Н.В. Захаровой, препарат Омез® Инста продемонстрировал хороший профиль безопасности: при его использовании в дозе один саше-пакет в сутки в течение пяти дней не отмечалось изменения pH артериальной крови, достоверной динамики маркеров почечной и печеночной функции.

По мнению докладчика, Омез® Инста следует назначать:

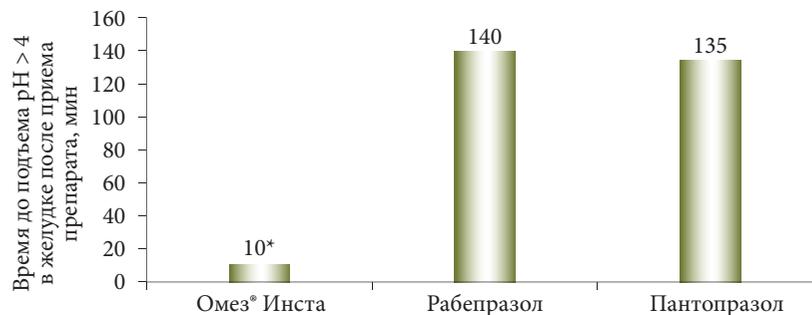
- в первые 3–5 дней терапии ГЭРБ и язвенной болезни для быстрого купирования симптомов (последовательная терапия ИПП);
- для приема «по требованию»;
- для приема перед сном при наличии у пациента кислотного прорыва;
- на полный курс лечения пациентам, испытывающим проблемы с глотанием капсул.

Профессор Н.В. Захарова привела два примера из клинической практики эффективного и безопасного применения препаратов Омез® Инста (омепразол 20 мг + натрия гидрокарбонат 1,68 г) и Омез® Д (омепразол 10 мг + домперидон 10 мг).

**Клинический случай 1.** Пациент В., 50 лет, 15 лет страдает тяжелой формой ГЭРБ, эрозивным эзофагитом (В), пищеводом Барретта, язвенной болезнью (ушивание язвы в 1987 г.). Госпитализирован с симптоматической вазоренальной артериальной гипертензией на фоне множественного аневризматического поражения артерий почек (риск 4, достигнутая степень 3).

Купирование ночной изжоги с помощью ИПП и модификации режимов не дало полного эффекта. Изжога отсутствовала в дневное время, но сохранялась ночью. Применение пациентом препарата Омез® Инста в течение года способствовало исчезновению ночных симптомов ГЭРБ, нормализации функций и эпителизации эрозий пищевода. Гистологически подтверждено исчезновение желудочной метаплазии. Снят диагноз «пищевод Барретта».

**Клинический случай 2.** Пациентка К., 43 года. Госпитализирована



\* p < 0,0001.

Рис. 2. Сравнительная эффективность препарата Омез® Инста в отношении времени до подъема pH > 4 в желудке

с жалобами на горечь во рту, изжогу, распирание в эпигастрии. Диагноз: хронический рефлюксный гастрит, постпрандиальный дистресс-синдром. Поскольку у пациентки имело место коморбидное состояние, ей был назначен комбинированный препарат Омез® Д, одновременно регулирующий моторную функцию ЖКТ и ингибирующий секрецию соляной кислоты, по одной капсуле два раза в сутки и урсодезоксихолевая кислота в дозе 250 мг/сут перед сном. Данная схема лечения позволила

купировать желчный рефлюкс и жалобы, связанные с постпрандиальным дистресс-синдромом. Завершая выступление, профессор Н.В. Захарова отметила, что назначение больному П. при ночном кислотном прорыве препарата немедленного высвобождения Омез® Инста, а коморбидной больной К. комбинированного препарата Омез® Д демонстрирует индивидуализированный подход, что повышает вероятность эффективного лечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями.

### Заключение

**П**одводя итоги, председатель симпозиума, заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор Владимир Ильич СИМАНЕНКОВ подчеркнул важность затронутых проблем. Главная из них заключается в сложности выбора наиболее оптимального ИПП. Ведь сегодня на отечественном фармацевтическом рынке помимо оригинального присутствуют более 80 дженериков омепразола, и все они «легитимны». При выборе дженериков, которые приносят пользу при меньших затратах, в развитых странах обращают особое внимание на гарантию качества, безопасности и эффективности. В этом

плане ярким примером является препарат Омез® – один из немногих дженериков омепразола, который включен в Оранжевую книгу как препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью. Эффективность и безопасность Омеза подтверждены результатами ряда исследований, в ходе которых не отмечалось ни одной серьезной нежелательной реакции. Омез® является качественным дженериком омепразола.

Разнообразие лекарственных форм и удобство применения позволяют индивидуализировать терапию и оптимально решать проблемы кислотозависимости и нормализации моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. ☺

Подготовила С. Евстафьева

гастроэнтерология



# Практические алгоритмы тройной терапии при хроническом гепатите С: от сложного к простому

Рассмотрению особенностей тройной терапии в составе пегилированного интерферона, рибавирина и ингибиторов протеазы вируса гепатита С был посвящен симпозиум, организованный компанией Johnson & Johnson (Москва, 6 марта 2015 г.). С позиции доказательной медицины специалисты обсудили эффективность и безопасность тройной терапии с симепревиrom у больных хроническим гепатитом С со всеми стадиями фиброза.



Профессор  
К.В. Жданов

**В** начале своего выступления начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор Константин Валерьевич ЖДАНОВ отметил, что до недавнего времени стандартом терапии хронического гепатита С (ХГС) считали комбинацию пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) с рибавирином. Однако такая схема неэффективна более чем у 3/4 пациентов с циррозом печени.

Между тем диапазон естественных исходов инфекции вируса ге-

## Современные подходы к терапии пациентов с хроническим гепатитом С. Чему подобно ожидание?

патита С (ВГС) обширен и колеблется от минимального до тяжелого поражения печени, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. На естественное течение ВГС-инфекции способны влиять такие факторы, как возраст старше 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, злоупотребление алкоголем, метаболический синдром. У части больных процесс протекает очень медленно, прогрессирование фиброза печени может длиться около 20–40 лет от момента инфицирования. Наиболее благоприятным прогнозом в отношении лечения характеризуются больные ХГС молодого, трудоспособного возраста, с генотипом ИЛ-28В СС, ранней стадией заболевания (F0–F2 по шкале METAVIR), низкой вирусологической нагрузкой, быстрым вирусологическим ответом (БВО) и отсутствием сопутствующих заболеваний.

Поскольку установить индивидуальный для пациента риск

развития прогрессирования заболевания печени невозможно, все больные ХГС, независимо от опыта предшествующего лечения, должны получать противовирусную терапию (ПВТ). Современные рекомендации определяют только сроки начала ПВТ в зависимости от стадии фиброза. Пациентам с выраженным фиброзом или циррозом (стадии F3–F4 по шкале METAVIR) показано незамедлительное начало ПВТ, пациентам с умеренным и легким фиброзом (стадии F0–F2 по шкале METAVIR) строго рекомендовано начать лечение, но время начала ПВТ определяется индивидуально.

Тем не менее, согласно международным исследованиям, для России такая стратегия неприемлема, поскольку, по прогнозам, лечение только продвинутых стадий фиброза не способно повлиять на эпидемиологическую ситуацию с заболеваемостью ХГС. К 2030 г. число больных, ин-

Сателлитный симпозиум компании Johnson & Johnson

фицированных ВГС, будет только возрастать (рис. 1)<sup>1</sup>.

Следует отметить, что при прогрессировании фиброза возрастает необходимость терапии, но снижается ответ на нее<sup>2</sup>. Поэтому терапию нужно начинать как можно раньше, когда ее эффективность максимальна.

Профессор К.Н. Жданов рассмотрел оптимальную противовирусную комбинацию препаратов как для «наивных» пациентов, то есть ранее не получавших лечения, с ранней стадией заболевания ХГС F0–F2, так и для пациентов с F0–F2 и рецидивом заболевания после двойной терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином. Как известно, достижение БВО на двойной терапии является благоприятным фактором успешного лечения. Однако, согласно данным международных многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых исследований QUEST-1 и PROMISE, частота достижения БВО на двойной терапии у «наивных» больных ХГС с F0–F2 не превышала 11%, а у пациентов с рецидивом заболевания – 3% (рис. 2)<sup>3,4</sup>.

Более впечатляющие результаты в достижении и БВО, и устойчивого вирусологического ответа (УВО) были получены после добавления симепревира к двойной комбинации ПЭГ-ИФН и рибавирина. Результаты исследований QUEST-1 и -2 продемонстрировали, что БВО достигали 82% «наивных» больных ХГС с F0–F2, из них у 92% отмечался УВО через 12 недель после окончания лечения (УВО12)<sup>3</sup>. Данные исследования PROMISE по оценке применения тройной терапии у больных ХГС с F0–F2 и реци-

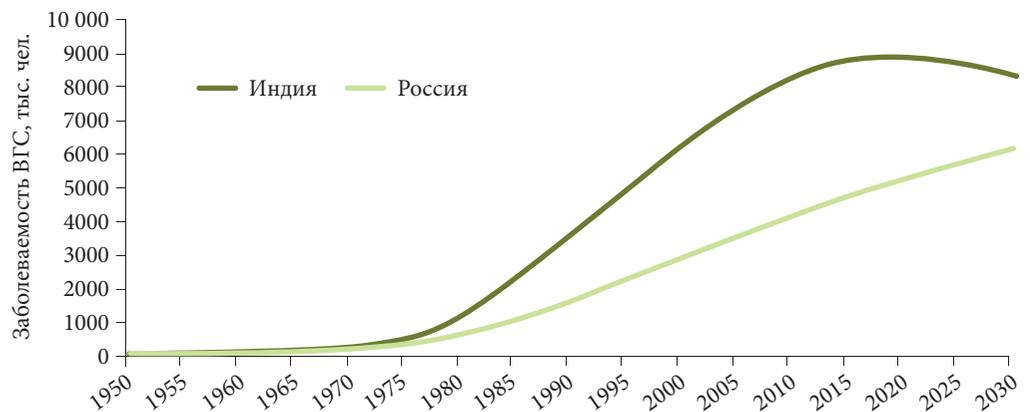


Рис. 1. Прогноз роста заболеваемости в отсутствие незамедлительного лечения всех больных ХГС

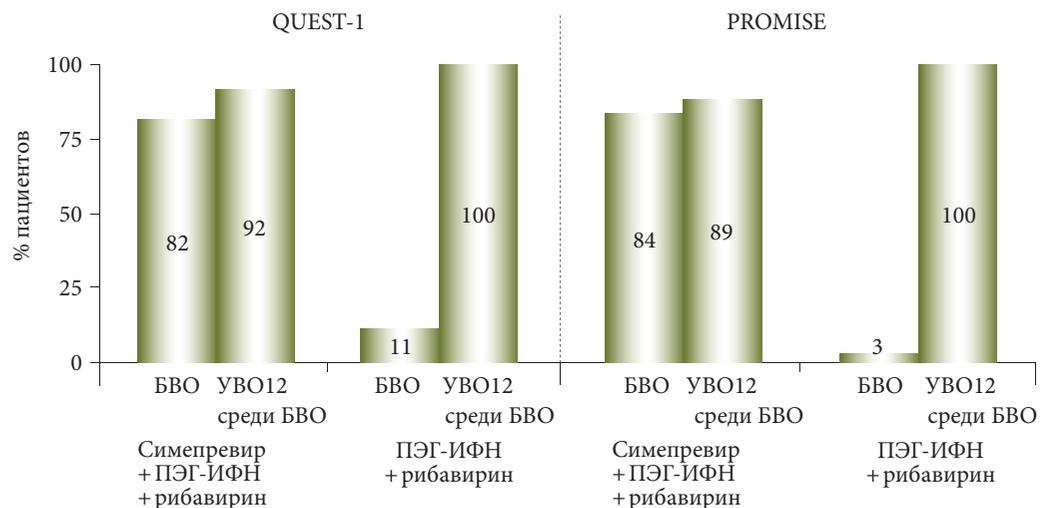


Рис. 2. Добавление симепревира к двойной терапии многократно увеличивает эффективность лечения

дивом после двойной терапии показали, что тройная терапия с симепревирином позволяет достигать УВО12 у 88% пациентов без выраженного фиброза печени<sup>5</sup>.

«В исследованиях было также показано, что с введением препаратов прямого противовирус-

ного действия уменьшается роль и значимость таких предикторов ответа, как варианты полиморфизма гена ИЛ-28В, которые крайне значимы для двойной интерфероновой терапии», – отметил докладчик.

Согласно исследованиям, 96% пациентов с генотипом 1b ВГС

<sup>1</sup> Hatzakis A., Chulanov V., Gadano A.C. et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm – volume 2 // J. Viral. Hepat. 2015. Vol. 22. Suppl. 1. P. 26–45.

<sup>2</sup> Shiffman M.L., Benhamou Y. Patients with HCV and F1 and F2 fibrosis stage: treat now or wait? // Liver. Int. 2013. Vol. 33. Suppl. 1. P. 105–110.

<sup>3</sup> Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R. et al. Simeprevir with pegylated interferon Alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2014. Vol. 384. № 9941. P. 403–413.

<sup>4</sup> Foster G.R., Jacobson I.M., Dore G.J. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naive European patients in the QUEST-1 and QUEST-2 Phase III trials. 2014. Poster P1127.

<sup>5</sup> Fornis X., Lawitz E., Zeuzem S. et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 7. P. 1669–1679.



(наиболее распространенный подтип в российской популяции больных ХГС) и стадиями F0–F2 благодаря тройной комбинации с симепревиrom подошли для укороченного 24-недельного курса лечения; из них 91% достигли УВО12<sup>6</sup>. Похожие результаты были получены у больных ХГС с ИЛ-28В<sup>4</sup>. Таким образом, добавление симепревира к комбинации ПЭГ-ИФН и рибавирина позволяет сократить курс лечения до 24 недель в отличие от 48 недель двойной терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином.

Ингибиторы протеазы NS3/4A значительно увеличили эффективность терапии, но представители первой волны, такие как теллапревир и боцепревир, кри-

тически ухудшили ее переносимость. Помимо высокой эффективности симепревира в отличие от теллапревира и боцепревира обладает крайне благоприятным профилем безопасности. Безопасность симепревира изучена в исследованиях фаз II и III с участием 1846 пациентов с ХГС и 806 здоровых добровольцев. Объединенный анализ данных исследований фаз IIb и III показал, что тройная терапия с симепревиrom сопоставима по безопасности с двойной терапией ПЭГ-ИФН и рибавирином, а различия между группами по частоте нежелательных явлений статистически незначимы<sup>7</sup>.

Немаловажно и то, что симепревир отличается удобным режимом

приема. Его назначают по одной капсуле один раз в день, что благоприятно сказывается на приверженности больных ХГС лечению. По мнению профессора К.Н. Жданова, противовирусную терапию следует назначать максимальному количеству пациентов, которым она показана, поскольку прогрессирование фиброза без лечения снижает его эффективность в последствии и увеличивает риск смерти. В заключение он подчеркнул, что для пациентов с генотипом 1 ВГС и стадиями F0–F2, как первичных, так и с рецидивом, тройная терапия с симепревиrom эффективнее двойной, не приводит к увеличению количества нежелательных явлений и сокращает курс лечения в два раза.



Профессор  
В.А. Исаев

**П**о мнению руководителя отделения гастроэнтерологии и гепатологии НИИ питания, д.м.н., профессора Василия Андреевича ИСАКОВА, появление ингибиторов протеазы второй волны стало еще одним шагом на пути оптимизации лечения ХГС. Если применение комбинации «ПЭГ-ИФН + рибавирин» позволило достичь УВО у 40–50% больных ХГС с генотипом 1, то добавление симепревира к указанной комбинации способствовало

#### Применение ингибиторов протеазы у трудных пациентов с хроническим гепатитом С

достижению УВО у 80% пациентов с генотипом 1 ВГС<sup>3, 8</sup>. «Благодаря тройной комбинации с симепревиrom нам удалось в два раза сократить сроки лечения более чем у 90% пациентов. Мы добились того, что противовирусный препарат не добавляет никаких побочных эффектов. Правда, для этого нам пришлось пройти тяжелый путь использования теллапревира и боцепревира. Но результат стоит того», – констатировал докладчик. Двойная терапия неэффективна более чем у 70% пациентов с циррозом печени. О том, что тройная терапия с симепревиrom эффективнее двойной у трудно поддающихся лечению больных ХГС с генотипом 1 и со стадиями фиброза F3–F4, свидетельствуют данные исследований с высоким уровнем доказательности (рис. 3)<sup>4</sup>. На фоне 48-недельной двойной терапии у «наивных» пациентов с F3 и F4

показатели УВО12 составили 44 и 25% соответственно, у больных с рецидивом после предшествующей терапии – 22 и 30% соответственно. На фоне тройной терапии с симепревиrom УВО12 статистически значимо чаще достигали как «наивные» пациенты с F3 (81%) и F4 (74%), так и пациенты с F3 (87%) и F4 (85%) с рецидивом после предшествующей двойной терапии. И это при условии сокращения длительности тройной терапии с симепревиrom до 24 недель даже у пациентов с циррозом!

Следует отметить, что добавление симепревира к двойной терапии не приводит к увеличению количества нежелательных явлений даже при циррозе печени. Такие нежелательные явления, как сыпь, анемия и нейтропения, крайне характерны для ингибиторов протеазы NS3/4A первой волны (теллапре-

<sup>6</sup> Dore G.J., Jacobson I.M., Foster G.R. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon- $\alpha$ /ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naive patients: efficacy in patients with genotype 1b HCV in the QUEST-1 and -2 Phase III trials. APASL. 2014 // natap.org/2014/APASL/APASL\_19.htm.

<sup>7</sup> Manns M., Marcellin P., Poordad F.P.F. et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naive patients: results from quest-2, a phase III trial // journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(13)61412-9/pdf.

<sup>8</sup> Strader D.B., Wright T., Thomas D.L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // Hepatology. 2004. Vol. 39. № 4. P. 1147–1171.

Сателлитный симпозиум компании Johnson & Johnson

вир, боцепревил), не свойственны ингибитору протеазы NS3/4A второй волны – симепревиру. Согласно результатам исследования, изменения у пациентов со стадией F4 по таким показателям, как сыпь (31 против 23%), анемия (19 против 15%) и нейтропения (19 против 15%), были статистически незначимы (рис. 4)<sup>7</sup>.

В первые 12 недель лечения при добавлении симепревира к комбинации «ПЭГ-ИФН + рибавирин» повышается уровень билирубина, но эта транзиторная гипербилирубинемия не требует отмены терапии и не сопровождается повышением других печеночных показателей. К 24-й неделе уровень билирубина возвращается к исходному<sup>5</sup>.

От ингибиторов протеазы первой волны симепревил отличается простым и удобным режимом терапии для всех пациентов с ХГС с любой стадией фиброза – от F0 до F4 по шкале METAVIR. В отличие от 48-недельной двойной терапии длительность тройной терапии с симепревиrom для «наивных» пациентов и пациентов с рецидивом сокращается до 24 недель (рис. 5).

Симепревил в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином назначается как «наивным» пациентам, так и пациентам с рецидивом со стадиями F0–F4 в дозе одна капсула в сутки в течение 12 недель с последующим долечиванием в оставшиеся 12 недель ПЭГ-ИФН и рибавирином.

По словам профессора В.А. Исакова, очень удобны правила отмены. Если ответа на четвертой или 12-й неделе терапии нет (ВГС РНК  $\geq 25$  МЕ/мл), препарат можно отменить, поскольку результат от тройной терапии будет неприемлемым для подсчета соотношения «стоимость/эффективность». Аналогичная схема используется и у пациентов с F0–F4 с частичным или нулевым ответом, только длительность терапии у них составляет 48 недель.

«Если на четвертой неделе отмечается быстрый вирусологический

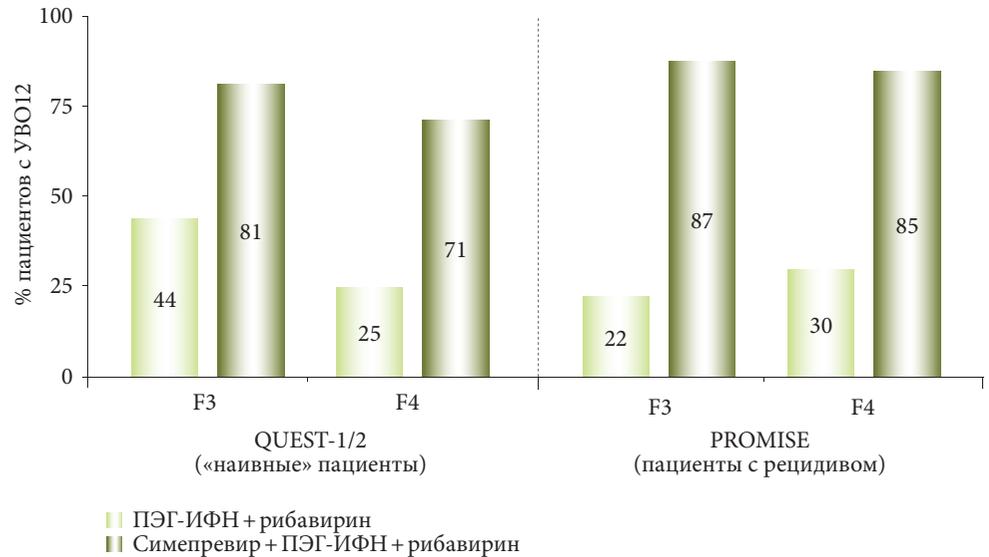


Рис. 3. Добавление симепревира к двойной терапии значительно увеличивает частоту достижения УВО12

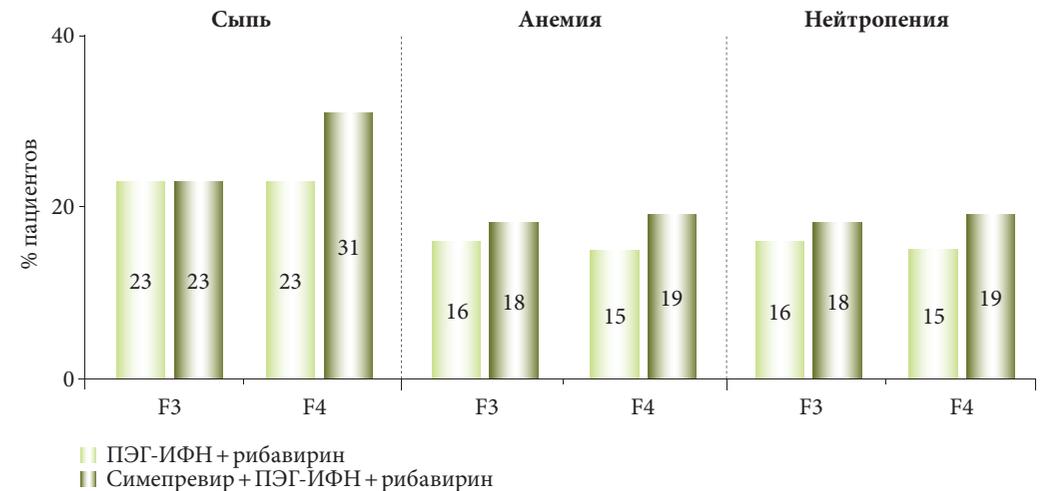


Рис. 4. Добавление симепревира к двойной терапии не приводит к увеличению количества нежелательных явлений даже при циррозе печени

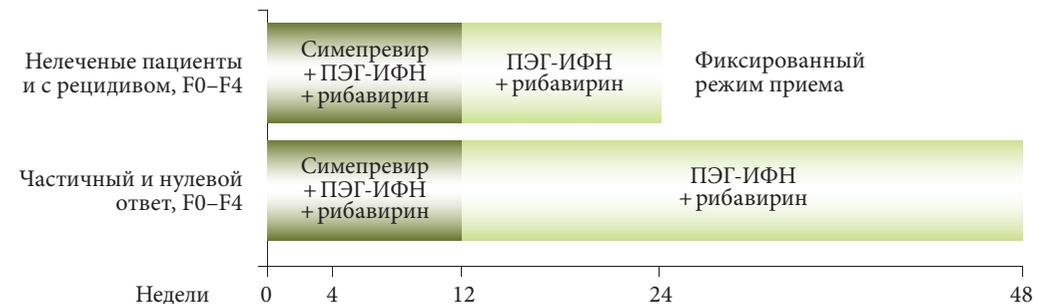


Рис. 5. Симепревил: простой и удобный режим терапии



ответ и не определяется РНК  $\geq 25$  МЕ/мл, то по завершении 24-недельного курса можно рассчитывать на эффективность лечения более 90%», – уточнил докладчик. По противовирусной мощи симерпревир имеет преимущества перед препаратами первой волны (телапревиром, боцепревиром). При этом именно симерпревир в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином из всех схем гарантирует наименьший процент неудач лечения. В то же время риск развития анемии 3–4-й сте-

пени на фоне приема теллапревира и боцепревира возрастает фактически на 184%, нейтропении 3–4-й степени – на 61%<sup>9</sup>.

В отличие от сложного алгоритма ведения пациентов с помощью тройной комбинации с теллапревиром или боцепревиром курс тройной комбинации с симерпревиром в два раза короче – 24 недели даже для пациентов с циррозом печени. При использовании симерпревира по одной капсуле один раз в сутки лекарственная нагрузка значительно ниже, чем при применении

ингибиторов протеазы первой волны – 6–12 капсул или таблеток в день. Кроме того, важно, что прием симерпревира не зависит от типа пищи.

В заключение профессор В.А. Исаков отметил, что основными преимуществами тройной комбинации с симерпревиром, применяемой у «наивных» пациентов и больных ХГС с рецидивом со стадиями F3–F4, являются более высокая эффективность, лучший профиль безопасности и сокращенный курс (до 24 недель).



Профессор  
И.Г. Бакулин

**К**ак отметил главный гастроэнтеролог г. Москвы, заведующий научно-исследовательским отделом гепатологии Московского клинического научно-практического центра, д.м.н., профессор Игорь Геннадьевич БАКУЛИН, решение о назначении терапии конкретному пациенту с ХГС следует принимать исходя из таких условий, как прогноз УВО, степень фиброза, наличие или отсутствие внепеченочных проявлений, ожидаемая переносимость. «Мы учитываем

### Тройная терапия у пациентов с хроническим гепатитом С: практические аспекты применения

и личные предпочтения больного, и стоимость лечения, и доступность получения новых препаратов», – пояснил он.

По словам докладчика, в реальной клинической практике необходимо четко выделять ту категорию пациентов с ХГС, у которой с учетом названных условий будет эффективна двойная комбинация «ПЭГ-ИФН + рибавирин», а также категорию, которой необходима тройная комбинация с ингибитором протеазы.

Данные когортного исследования PROPHECY (реальная клиническая практика) демонстрируют, что эффективность двойной комбинации «ПЭГ-ИФН-альфа-2а + рибавирин» или «ПЭГ-ИФН-альфа-2b + рибавирин» у «наивных» пациентов с генотипом 2 ВГС достигает 80%, у пациентов с генотипом 3 ВГС – 72%, однако у пациентов с генотипом 1 – примерно 46%<sup>10</sup>. Субанализ, проведенный в группе пациентов

с генотипом 1 ВГС, показал достижение БВО при использовании двойной комбинации «ПЭГ-ИФН-альфа-2а + рибавирин» или «ПЭГ-ИФН-альфа-2b + рибавирин» в 80–100% случаев у больных с ИЛ-28В СС<sup>11</sup>.

Из всех нежелательных явлений, развившихся у пациентов на фоне двойной комбинации «ПЭГ-ИФН-альфа-2а + рибавирин», наиболее клинически значимыми, по мнению докладчика, можно считать анемию (34% случаев), нейтропению (32%), сыпь (28%) и депрессию (21%)<sup>12</sup>. Ингибиторы протеазы первого поколения (теллапревир, боцепревир) значимо повышают эффективность лечения, что подтверждает метаанализ восьми исследований, но при этом они значимо увеличивают вероятность возникновения нежелательных явлений<sup>13</sup>.

Более существенные преимущества в отношении эффективности и безопасности демон-

<sup>9</sup> WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection, 2014.

<sup>10</sup> Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M. et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials // Hepatology. 2012. Vol. 56. № 6. P. 2039–2050.

<sup>11</sup> Andriulli A, Di Marco V, Margaglione M. et al. Identification of naive HCV-1 patients with chronic hepatitis who may benefit from dual therapy with peg-interferon and ribavirin // J. Hepatol. 2014. Vol. 60. № 1. P. 16–21.

<sup>12</sup> McHutchison J.G., Lawitz E.J., Shiffman M.L. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 6. P. 580–593.

<sup>13</sup> Sitole M., Silva M., Spooner L. et al. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials // Clin. Ther. 2013. Vol. 35. № 2. P. 190–197.

Сателлитный симпозиум компании Johnson & Johnson

стрирует ингибитор протеазы второго поколения симепревиру у всех пациентов, независимо от степени фиброза. Доказано, что тройная комбинация с симепревиrom значимо эффективнее двойной терапии, а добавление симепревира к двойной терапии не увеличивает частоту нежелательных явлений<sup>4, 5, 14</sup>. Количество распространенных нежелательных явлений (> 25%), таких как усталость, головная боль и гриппоподобное состояние, было одинаковым при использовании двойной и тройной терапии с симепревиrom (рис. 6).

Усталость имела место у 36% больных после 12 недель тройной терапии и у 37% после всего курса по сравнению с 40 и 42% пациентов на двойной терапии, гриппоподобное состояние – у 26% пациентов на тройной комбинации с симепревиrom против 21% (12 недель) и 22% (весь курс) соответственно. Головная боль развивалась у 33% пациентов после 12 недель тройной терапии с симепревиrom и у 35% после всего курса по сравнению с 36 и 37% пациентов соответственно, получавших плацебо в комбинации с ПЭГ-ИФН и рибавирином.

Как уже отмечалось, добавление симепревира к двойной терапии не увеличивает количество нежелательных явлений даже при циррозе печени. Изменения у пациентов по таким показателям, как сыпь, анемия и нейтропения, были статистически незначимы и не отличались от таковых у пациентов, получавших двойную комбинацию «ПЭГ-ИФН + рибавирин». Повышение уровня билирубина было обратимым, а возможность возникновения фоточувствительности на открытом солнце в первые три месяца терапии симепревиrom, по словам докладчика, легко корректировалась солнцезащитными средствами.

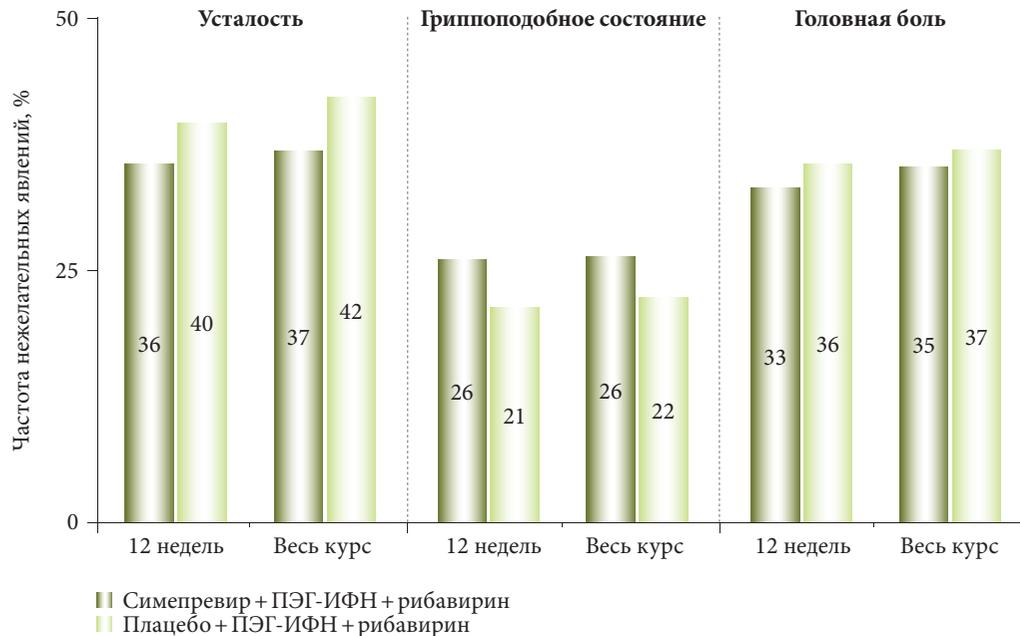


Рис. 6. Добавление симепревира к двойной терапии не увеличивает количество нежелательных явлений

Следует иметь в виду, что сокращение сроков противовирусной терапии не только способствует сокращению расходов на лечение, но также позволяет избежать возможных нежелательных явлений и повысить приверженность больных ХГС терапии. Благодаря симепревиру длительность ИФН-содержащего курса сократилась в два раза – до 24 недель даже для пациентов с циррозом печени.

Подводя итоги, профессор И.Г. Бакулин констатировал:

- профиль переносимости симепревира значительно превосходит таковой ингибиторов протеазы NS3/4A первого поколения;
- по данным объединенного анализа безопасности симепревира в исследованиях фаз IIb и III, количество нежелательных явлений при использовании тройной терапии с симепревиrom не отличается от таковых при применении двойной терапии.

**Заключение**

Появление в клинической практике ингибитора протеазы второй волны симепревира открывает новую страницу не только в вопросах повышения эффективности ПВТ, но и в вопросах снижения частоты различных нежелательных явлений. Эксперты представили убедительные доказательства того, что прием симепревира один раз в день в тройной терапии с ПЭГ-ИФН и рибавирином обеспечивает устойчивый вирусологический ответ у пациентов, ранее не получавших лечение, и пациентов с ХГС, имевших опыт лечения. Симепревиру в два раза сокращает срок лечения, что при высокой эффективности позволяет избежать возможных нежелательных явлений и повысить приверженность пациентов терапии. ☺

<sup>14</sup> Manns M.P., Fried M.W., Zeuzem S. et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: pooled safety analysis from Phase IIb and III studies // J. Viral. Hepat. 2015. Vol. 22. № 4. P. 366–375.



# Боцепревир: когда и кому назначать

*Эра противовирусных препаратов прямого действия была открыта одним из ингибиторов протеазы – боцепревиrom, применение которого и в настоящее время обоснованно. На симпозиуме, организованном компанией MSD (Москва, 1 апреля 2015 г.), эксперты представили концепцию оценки профиля пациентов с хроническим гепатитом С, у которых применение тройной терапии с боцепревиrom позволяет достигать устойчивого вирусологического ответа более чем в 90% случаев.*



Профессор  
П.П. Огурцов

Директор Центра изучения печени медицинского факультета Российского университета дружбы народов (РУДН), заведующий кафедрой госпитальной терапии РУДН, д.м.н., профессор Павел Петрович ОГУРЦОВ рассказал о рациональном и обоснованном подходе к оптимизации терапии хронического гепатита С, предусматривающем использование боцепревира. Боцепревир – ингибитор протеазы NS3/4A одобрен для применения в России в 2013 г. В настоящее время широко обсуждается появление на фармацевтическом рынке препаратов последующих классов для лечения хронического гепатита С

## Ведение пациентов в условиях ограниченных ресурсов

1-го генотипа (ХГС-1). Тем не менее применение боцепревира по-прежнему актуально в силу оптимального соотношения эффективности, безопасности и стоимости. «Следует считаться с кошельками пациентов, ресурсами здравоохранения и пытаться максимизировать терапевтические стратегии», – констатировал докладчик.

Основным подходом к выбору терапии служит определение предикторов эффективности у конкретного пациента. Один из таких предикторов – ответ на вводный период.

Период вводного лечения, предусматривающий применение двойной терапии – пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) и рибавирина, продолжается четыре недели. Затем к терапии добавляют боцепревир. По мнению докладчика, в тройной терапии в первую очередь нуждаются пациенты, не достигшие быстрого вирусологического ответа (БВО) на фоне двойной терапии.

Достижение БВО служит предиктором устойчивого вирусологического ответа (УВО) как при тройной, так и при двойной терапии, что поз-

воляет на текущем этапе лечения принять решение о применении третьего компонента.

Профессор П.П. Огурцов подчеркнул важность вводного периода (lead-in) в схеме лечения больных ХГС. Он позволяет не только достичь стабильного состояния пациентов, но и определить оптимальную тактику последующей терапии. У больных ХГС-1 БВО определяется в 25–30% случаев. У пациентов с ХГС-1 и низким уровнем вирусной нагрузки (< 600 000 МЕ/мл) этот показатель составляет 49%. Причем в последнем случае при коротком 24-недельном курсе терапии УВО достигают 89% больных<sup>1</sup>.

Оптимизация противовирусной терапии (ПВТ) должна начинаться с максимально полного использования возможностей ПЭГ-ИФН. Именно благодаря вводному периоду выделяют кандидатов для тройной терапии ХГС с применением боцепревира.

Прогностическая ценность БВО намного выше, чем благоприятный генотип, ИЛ-28В, стадии фиброза, уровень виремии<sup>2</sup>. Даже комбинация нескольких неблагоприятных

<sup>1</sup> Pearlman B.L., Ehleben C. Effect of interleukin-28B on treatment outcome in hepatitis C virus G1/4 patients receiving response-guided therapy with pegylated interferon alpha-2a/ribavirin // Hepatology. 2012. Vol. 55. № 5. P. 1645.

<sup>2</sup> Thompson A.J., Muir A.J., Sulkowski M.S. et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus // Gastroenterology. 2010. Vol. 139. № 1. P. 120–129.

Сателлитный медицинский симпозиум компании MSD

факторов нивелируется достижением БВО, а применение боцепревира еще и позволяет значительно сократить срок лечения.

Существуют корригируемые и некорригируемые неблагоприятные факторы, снижающие вероятность достижения УВО у пациентов с ХГС. Результаты зарубежных и отечественных исследований показали, что комбинация метформина, ПЭГ-ИФН и рибавирина способствует увеличению частоты достижения УВО в полтора-два раза у «наивных» пациентов с ХГС-1 и инсулинорезистентностью<sup>3, 4</sup>. Таким образом, коррекция инсулинорезистентности метформином считается оправданной и рассматривается как одна из новых целей терапии гепатита С.

Профессор П.П. Огурцов обратил внимание на корреляционную зависимость между дефицитом витамина D и УВО у ранее не леченных пациентов с ХГС-1. Так, в ходе двойной терапии с дополнительным приемом витамина D<sub>3</sub> частота достижения УВО у названной категории больных возрастала в два раза<sup>5</sup>. Нормальный уровень витамина D служит независимым позитивным предиктором достижения БВО (64%) и УВО (76%) при ПВТ<sup>6</sup>. Витамин D<sub>3</sub> повышает чувствительность ХГС-инфицированных гепатоцитов к терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином за счет экспрессии ИФН-стимулирующих генов и снижения продукции ИФН-гамма-индуцируемого белка 10 мононуклеарными клетками периферической крови. Следовательно, можно оптимизировать

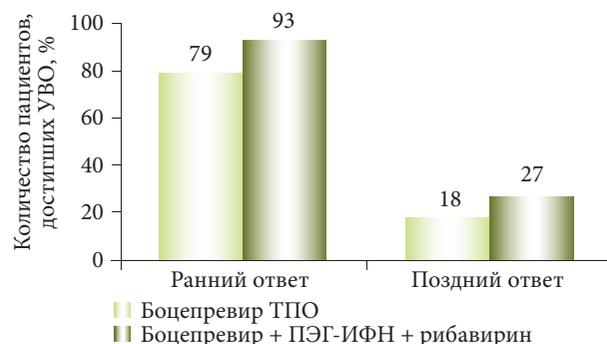
эффективность лечения первичных пациентов с ХГС-1 и дефицитом витамина D и повысить в полтора-два раза шансы на излечение, добавив к комбинации ПЭГ-ИФН и рибавирина витамин D<sub>3</sub>.

Итак, именно максимизация эффективности ПЭГ-ИФН-альфа и наличие вводного периода позволяют обоснованно назначать или не назначать тройную терапию ХГС с ингибитором протеазы.

Согласно данным регистрационных исследований тройной терапии с применением боцепревира, в частности исследования SPRINT-2, при добавлении боцепревира к ПЭГ-ИФН и рибавирину уже к восьмой неделе тройной терапии диагностирована авиремия у 62% пациентов, ранее не получавших лечения, с фиброзом печени стадий F0–F2 по шкале METAVIR. 89% из них достигли УВО<sup>7</sup>. В группе пациентов с «продвинутым» фиброзом и циррозом печени (стадии F3–F4 по шкале METAVIR) на восьмой неделе тройной терапии РНК(-) ХГС отмечалась у 45% «наивных» пациентов. Из них 93% достигали УВО (рис. 1)<sup>8</sup>.

Профессор П.П. Огурцов представил алгоритм принятия решения о длительности терапии с добавлением боцепревира на основании диагностики РНК ХГС на восьмой неделе:

- 1) при РНК(-) – короткий курс:
  - ✓ вводный период + 24 недели тройной терапии с боцепревиrom у «наивных» пациентов;
  - ✓ вводный период + 32 недели тройной терапии с боцепревиrom у пациентов с неэффективной предшествующей терапией;



Примечание. ТПО – терапия по ответу.

Рис. 1. УВО у первичных пациентов РНК(-) на восьмой неделе

2) при РНК(+) – увеличение продолжительности:

- ✓ вводный период + 24 недели тройной терапии с боцепревиrom + 20 недель ПЭГ-ИФН + рибавирин для «наивных» пациентов;
- ✓ вводный период + 32 недели тройной терапии с боцепревиrom + 12 недель ПЭГ-ИФН + рибавирин у пациентов с неэффективной предшествующей терапией;
- ✓ вводный период + 44 недели тройной терапии с боцепревиrom у пациентов с нулевым ответом и циррозом печени.

Боцепревиr подлежит отмене, если:

- количество РНК ХГС ≥ 1000 МЕ/мл на восьмой неделе<sup>9</sup>;
- количество РНК ХГС ≥ 100 МЕ/мл на 12-й неделе;
- определяемая РНК(+) ультрачувствительным методом на 24-й неделе.

Докладчик проанализировал варианты выбора схем терапии по критерию «стоимость/эффектив-

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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-ИФ-альфа-2b и рибавирином у пациентов с исходной инсулинорезистентностью // Вестник РУДН. Медицина. 2011. № 2.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Poordad F., McCone J. Jr., Bacon B.R. et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 13. P. 1195–1206.

<sup>8</sup> Vierling J.M., Zeuzem S., Poordad F. et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials // J. Hepatol. 2014. Vol. 61. № 2. P. 200–209.

<sup>9</sup> Bruno S., Bollani S., Zignego A.L. et al. Undetectable HCV-RNA at treatment-week 8 results in high-sustained virological response in HCV G1 treatment-experienced patients with advanced liver disease: the International Italian/Spanish Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin Name Patients Program // J. Viral. Hepat. 2015. Vol. 22. № 5. P. 469–480.

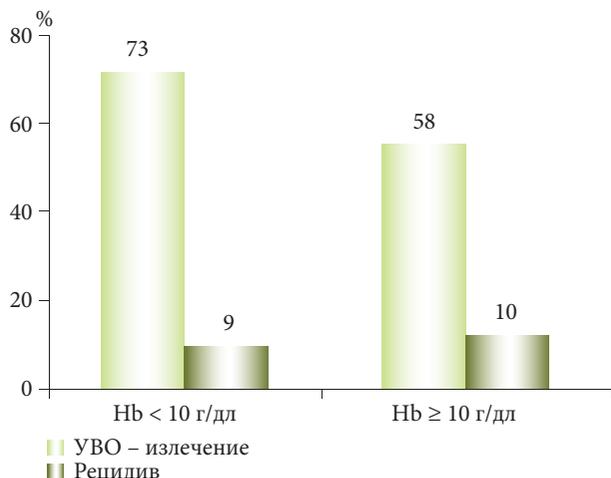


Рис. 2. Уровень гемоглобина в ходе ПВТ ХГС, частота излечения и рецидивов (тройная терапия)

ность»: «Анализ результатов основных регистрационно-клинических исследований по оценке эффективности лечения гепатита С и средне-взвешенной стоимости препаратов в интернет-аптеках и московской сети позволяет определить стоимость одного курса лечения и стоимость достижения устойчивого вирусологического ответа у больных ХГС-1. Согласно такому фармакоэкономическому анализу, лидерами по стоимости и эффективности являются пегилированные интерфероны в случае ответа на

четвертой неделе терапии. Привлекательна и схема лечения и перелечивания пациентов с добавлением боцепревира».

Важным аспектом ПВТ ХГС считается соотношение эффективности и безопасности. Если при подборе терапевтической схемы использовать доказанные «безопасные коридоры», то частота УВО значительно превышает серьезные нежелательные явления у больных ХГС-1 даже с циррозом печени.

Хотя тройная терапия с боцепревиrom снижает уровень гемоглобина (Hb) у больных ХГС, анемия в ходе ранней терапии служит предиктором УВО, и ее можно корректировать простым снижением дозы рибавирина без применения эритропоэтинов, что уменьшает финансовую нагрузку на пациентов (рис. 2)<sup>10</sup>.

При снижении уровня Hb < 10 г/дл при тройной терапии с боцепревиrom частота УВО равна 73%. При Hb ≥ 10 г/дл этот показатель составляет 58%. Частота рецидивов сопоставима – 9 и 10% соответственно.

Исходя из собственных данных профессора П.П. Огурцова, лейкопения также может считаться предиктором УВО. Изменение дозы ПЭГ-ИФН, как и добавление стимуляторов лейкопоэза, позволяли

в одинаковой степени добиваться УВО в 70% случаев.

В начале ПВТ ХГС может иметь место снижение уровня тромбоцитов. Однако, как показывают данные шести проспективных исследований, по мере лечения фиброза уменьшается проявление гепатолиенального синдрома, гиперспленизма и в конце терапии наблюдаются увеличение уровня тромбоцитов<sup>11</sup>. Это подтверждают и результаты исследования, проведенного в 2013 г. сотрудниками Центра изучения печени. Оценка динамики количества тромбоцитов на фоне ПВТ ХГС показала достоверный (p < 0,05) рост количества тромбоцитов у пациентов с исходной тромбоцитопенией.

По словам докладчика, простая коррекция доз ПЭГ-ИФН и/или рибавирина позволяет купировать большую часть гематологических осложнений без снижения эффективности тройной терапии.

В заключение профессор П.П. Огурцов отметил, что в среднесрочной перспективе наиболее рентабельной схемой лечения должна стать пошаговая терапия, предусматривающая прежде всего вводный период. При отсутствии ответа добавляют ингибитор протеазы боцепревиr.



К.м.н.  
Э.З. Бурневич

### Боцепревиr – по-прежнему актуальный игрок в области противовирусной терапии хронического гепатита С

гии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н. Эдуард Збигневич БУРНЕВИЧ, выбор схемы ПВТ ХГС основывается на учете эффективности/безопасности и стоимости. В связи с этим в настоящее время весьма уместно позиционирование боцепревира в составе тройной терапии у больных с набором благоприятных прогностических признаков, позволяющих рассчитывать на исключительно высокую эффективность при минимальной сто-

имости: при субгенотипе 1b вируса гепатита С (ВГС), у лиц молодой возрастной группы, не имеющих избыточной массы тела, с низкой вирусной нагрузкой, без «продвинутого» фиброза и тем более цирроза печени, ранее не получавших ПВТ. Так, по данным исследований, почти половина первичных больных ХГС при инфицировании ВГС-1 демонстрируют так называемый продленный БВО (авиремия с восьмой по 24-ю неделю лечения) на тройную терапию с боцепревиrom с исклю-

<sup>10</sup> Sulkowski M.S. et al. EASL 2011. Abstr. 476.

<sup>11</sup> Schmid M., Kreil A., Jessner W. et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens // Gut. 2005. Vol. 54. № 7. P. 1014–1020.

## Сателлитный медицинский симпозиум компании MSD

чительными показателями эффективности – УВО составляет 96% при общей продолжительности лечения 28 недель (рис. 3)<sup>7</sup>.

Таким образом, у больных с набором благоприятных прогностических признаков (прежде всего ранее не леченных пациентов без цирроза печени) целесообразно применять официально зарегистрированную короткую 28-недельную схему лечения тройной комбинацией препаратов с включением в нее боцепревира.

Есть еще одна группа больных ХГС, инфицированных ВГС-1, которых можно сегодня рассматривать в качестве кандидатов на тройную терапию с боцепревиrom, – пациенты с рецидивом после предшествующей двойной терапии. Это интерферон-чувствительные пациенты, которым «не хватило срока лечения для достижения эрадикации ВГС-инфекции». Добавление боцепревира позволит усилить действие базовых противовирусных препаратов с точки зрения достижения УВО. Боцепревиr экономически более доступен, чем тройная терапия с другим зарегистрированным сегодня ингибитором. При этом ожидаемая эффективность применения боцепревира высокая.

Безусловно, курс лечения по тройной схеме с боцепревиrom будет более продолжительным (36 недель). Вместе с тем при наличии у этих больных продленного БВО частота достижения УВО составляет 91%<sup>10</sup>. Сегодня боцепревиr представляет хороший вариант в составе тройной ПВТ для пациентов, отвечающих на такое лечение. В то же время схема применения боцепревира имеет и классические точки отмены терапии, которые позволяют при отсутствии ответа на лечение вовремя прервать терапию и снизить финансовые затраты.

В настоящее время к двум классическим точкам остановки терапии (12-й и 24-я недели) на основе анализа всех клинических исследований рассматривается поправка, касающаяся третьей точки остановки лечения, которая прихо-

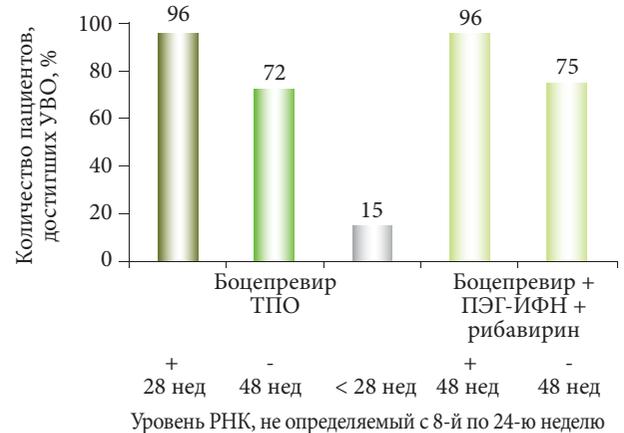
дится на восьмую неделю ПВТ. Таким образом, если на восьмой неделе тройной терапии (то есть на четвертой неделе с момента добавления боцепревира к двойной терапии) РНК ВГС  $\geq 1000$  МЕ/мл<sup>9</sup>, это дает основание оперативно остановить неэффективное лечение. Если же в данной точке (восьмая неделя) достигнута авиремия, пациент может рассчитывать на эффективность терапии более 90%, что абсолютно сопоставимо с новыми противовирусными препаратами.

Исходя из сказанного, портрет пациента с ХГС выглядит следующим образом:

- ранее не леченный пациент с БВО – кандидат на двойную терапию;
- тяжелый пациент – кандидат на тройную терапию с симепревиrom;
- между ними – пациент, которому предназначена тройная терапия с боцепревиrom.

И еще одно важное обстоятельство, связанное со способностью боцепревира потенцировать развитие анемии при ПВТ. Можно использовать дорогостоящий эритропоэтин, а можно разумно титровать дозу рибавирина в сторону уменьшения и тем самым достигать одинакового эффекта. По образному выражению Э.З. Бурневича, «независимо от того, какое количество шагов вынужденно сделали в пошаговом снижении доз рибавирина, вплоть до семи шагов, что означает полную отмену самой высокой разрешенной дозы 1400 мг, вы не теряете в эффективности». Это обеспечивается постоянным действием боцепревира, который пациент получает с 29-го дня лечения и до конца предписанной ему терапии – 28 или 36 недель. Главное – вовремя начать снижение дозы рибавирина – на этапе доказанной авиремии. Только тогда можно приблизиться к УВО 90%.

«Мой вывод однозначен: боцепревиr – по-прежнему актуальный игрок и останется таковым в ближайшем будущем. Благодаря этим подходам мы можем обеспечить более чем 90%-ную эффективность всем пациентам, инфицированным гено-



- Продолжительность лечения 28 недель, если уровень РНК не определялся с 8-й по 24-ю неделю терапии
- Продолжительность терапии 48 недель, если уровень РНК хотя бы один раз превышал порог определения с 8-й по 24-ю неделю терапии, но был неопределяемым через 24 недели
- Продолжительность терапии < 28 недель (терапия прекращена из-за обнаружения определяемого уровня РНК через 24 недели, побочных эффектов или немедицинских причин)

Рис. 3. Частота УВО в группах больных, получавших лечение, основанное на вирусологическом ответе

типом 1 вируса гепатита С, что уже является большим достижением», – подчеркнул Э.З. Бурневич, завершая выступление.

### Заключение

**В** настоящее время в рутинной клинической практике тройная противовирусная терапия хронического гепатита С с боцепревиrom считается привычным стандартом. Тройная терапия с боцепревиrom демонстрирует более чем 90%-ную эффективность у большинства как «наивных» пациентов с ХГС-1, так и у пациентов с рецидивом или частичным ответом на предшествующее лечение с набором благоприятных прогностических признаков.

В ближайшей перспективе наиболее рентабельной в лечении пациентов, инфицированных ВГС-1, будет пошаговая терапия с добавлением после вводного периода боцепревира. ●

Подготовила С. Евстафьева



# Эффективность цепэгинтерферона альфа в различных популяциях больных хроническим гепатитом С

Ежегодный конгресс «Гепатология сегодня» традиционно собирает множество российских и иностранных специалистов в области заболеваний печени. Участники мероприятия обмениваются информацией, практическими рекомендациями, данными последних научных исследований. В рамках конгресса, состоявшегося 1 апреля 2015 г., особый интерес аудитории вызвал доклад заведующего кафедрой инфекционных болезней Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессора Андрея Анатольевича ШУЛЬДЯКОВА. Его выступление было посвящено терапии больных хроническим гепатитом С с анализом имеющихся новых схем и доступных для России опций, в том числе с использованием препарата цепэгинтерферона альфа-2b.



В начале своего выступления профессор А.А. Шулдыков отметил, что нельзя недооценивать влияние инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), на течение жизни пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС). Совсем недавно завершился ряд больших эпидемиологических исследований, результаты которых показали, что инфицирование вирусом значительно сокращает продолжительность жизни больных. Хроническая ВГС-инфекция повышает смертность от печеночных и внепеченочных заболеваний<sup>1</sup>.

Основной задачей лечения ХГС является элиминация вируса и, как следствие, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества.

Достижение больными ХГС устойчивого вирусологического ответа

(УВО), который расценивается как отрицательный результат обнаружения РНК ВГС через 24 недели после проведенного курса противовирусной терапии, связано со снижением смертности от всех причин.

Таким образом, цель стартовой терапии ВГС-инфекции – снижение смертности от всех причин, но в первую очередь от заболеваний, связанных с поражением печени. Среди ранее не леченных пациентов выделяют самые тяжелые группы больных, нуждающихся в неотложной терапии. В группы с высоким риском тяжелых осложнений входят больные с фиброзом (стадии F3–F4), циррозом, криоглобулинемией (2-й и 3-й типы), тяжелым поражением почек (протеинурией, нефротическим синдромом, мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом),

а также пациенты после трансплантации.

Группа пациентов высокого приоритета для лечения ВГС-инфекции, но с возможностью на непродолжительное время отложить терапию включает больных с фиброзом печени стадии F2, коинфекцией с ВИЧ или вирусом гепатита В, иными сопутствующими заболеваниями печени, синдромом хронической усталости, сахарным диабетом и др. Последние 15 лет в гепатологии отмечены выдающимися достижениями в области лечения ХГС, в том числе 1-го генотипа. Если в начале этого века эффективность терапии составляла 42–46% в плане достижения УВО, то с 2013 г., с появлением препаратов прямого противовирусного действия, она достигла 90–100%.

Основные группы современных противовирусных препаратов

<sup>1</sup> Lee M.H., Yang H.I., Lu S.N. et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study // J. Infect. Dis. 2012. Vol. 206. № 4. P. 469–477.



## Сателлитный симпозиум компании «БИОКАД»

прямого действия – ингибиторы протеазы, ингибиторы полимеразы, ингибиторы NS5A. Они характеризуются так называемым прямым противовирусным действием, при этом блокируют ключевые внутриклеточные этапы размножения вируса. К преимуществам препаратов прямого противовирусного действия, используемых в терапии ВГС-инфекции, относятся эффективность, упрощенные схемы и мониторинг, высокий уровень безопасности, удобство использования. Однако, применяя препараты прямого противовирусного действия, необходимо учитывать первичную и вторичную резистентность вируса к ним, неодинаковую эффективность в отношении различных генотипов вируса, латентные резервуары вируса, безопасность и переносимость препаратов и их комбинаций, особенно у пациентов с циррозом печени, различия в эффективности препаратов. Не следует забывать и о возможном нарушении пациентами режима приема лекарственных средств, неадекватном назначении терапии, сопутствующих заболеваниях. Но самым главным лимитирующим фактором для широкого использования в клинической практике препаратов с прямым противовирусным действием остается их очень высокая стоимость.

Эффективным подходом к решению одной из проблем терапии ВГС-инфекции является определение перед началом лечения резистентности вируса к препаратам, что должно быть закреплено в соответствующих рекомендациях. Необходимо также учитывать возможность межлекарственных взаимодействий, которые могут обуславливать увеличение токсичности препаратов или снижение их эффективности. Это особенно актуально при использовании этих лекарственных средств у ВИЧ-инфицированных лиц, вынужденных принимать пожизненно по меньшей мере три антиретровирусных препарата. В то

же время, как отметил профессор А.А. Шульдяков, все недостатки прямых противовирусных препаратов меркнут на фоне их цены. Несмотря на высокую распространенность ХГС в мире, стоимость препаратов для лечения данного заболевания чрезвычайно высока. Например, 12-недельный курс лечения препаратами зарубежных компаний обойдется пациенту в 84 000–95 000 долларов. Существующие в России реалии таковы, что в ближайшее время прямые противовирусные препараты по государственным программам закупаться не будут. В связи с этим в качестве терапии первой линии ХГС оправдано использование пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН) альфа в сочетании с рибавирином.

Лечение ХГС с использованием ИФН достаточно затруднительно, поскольку требует более продолжительных сроков и инъекционного введения, сопровождается более выраженными нежелательными явлениями, сопряжено со сложным мониторингом в процессе терапии. Несмотря на это, за прошлые годы достигнуты положительные результаты в терапии ВГС-инфекции препаратами ИФН.

В ряде исследований доказана эффективность комбинации ПЭГ-ИФН с ИФН-альфа и рибавирином в лечении ХГС у больных в зависимости от генотипа. Больные ХГС даже со сложным для терапии 1-м генотипом при благоприятных предикторах в течение 24 недель достигали быстро вирусологического ответа (БВО) в 90% случаев. Значение имеет и то, что ПЭГ-ИФН-альфа хорошо изучены, в том числе в плане отдаленных побочных эффектов, широко используются для лечения ХГС и знакомы практикующим врачам. На отечественном фармацевтическом рынке появился препарат, разработанный российской биотехнологической компанией «БИОКАД». Препарат содержит оригинальную молекулу ПЭГ-ИФН-альфа со стабильной струк-

турой. Препарат отличается наличием одного изомера, что гарантирует стабильную прогнозируемую противовирусную активность за счет отсутствия гетерогенности биологических свойств других изомеров. Новый препарат имеет устойчивую связь между полиэтиленгликолем и ИФН-альфа, что обуславливает его стабильность. Учитывая уникальные свойства препарата, эксперты Всемирной организации здравоохранения присвоили ему новое международное непатентованное наименование – цепэгинтерферон альфа-2b. Торговое название лекарственного средства – Альгерон.

Противовирусной эффективностью препарата Альгерон в терапии ХГС посвящен ряд исследований. В многоцентровом открытом рандомизированном сравнительном исследовании участвовали 150 взрослых больных ХГС, ранее не леченных препаратами ИФН. Пациенты были стандартно стратифицированы по четырем признакам – возрасту, полу, генотипу и вирусной нагрузке. Больных рандомизировали на три группы. В двух основных группах больные получали Альгерон в дозе 1,5 или 2,0 мкг/кг один раз в неделю в комбинации с рибавирином (800–1400 мг/сут), в группе активного контроля – ПЭГ-ИФН-альфа-2b (ПерИнтрон) 1,5 мкг/кг один раз в неделю в комбинации с рибавирином (800–1400 мг/сут). После 12 недель терапии оценивали эффективность лечения путем определения частоты достижения БВО (после четырех недель) и раннего вирусологического ответа (после 12 недель). По прошествии 24 недель после последнего приема препаратов у пациентов оценивали УВО.

При изучении распределения генотипов ВГС среди пациентов отмечалось преобладание генотипов 1b и 3a, что характерно для Российской Федерации.

Оценка раннего вирусологического ответа показала, что в группе Альгерона 1,5 мкг/кг ранний

часть исследования



NB

### Препарат Альгерон

Альгерон является собственной разработкой ЗАО «БИОКАД» и представляет собой лекарственную форму рекомбинантного человеческого пегилированного интерферона альфа-2b с оригинальной структурой молекулы. Альгерон не уступает зарубежным аналогам по основным фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам, обладает сходным профилем безопасности. Препарат предназначен для лечения первичного хронического гепатита С в составе комбинированной терапии с рибавирином у взрослых пациентов с положительной РНК вируса гепатита С, в том числе со стабильной ВИЧ-инфекцией, при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени.

ответ наблюдался у 100% пациентов с 2-м и 3-м генотипом ХГС. У пациентов с 1-м генотипом этот показатель достигал 88,5%. В группе Альгерона 2,0 мкг/кг ранний вирусологический ответ зарегистрирован у 92,6% пациентов с 1-м генотипом и у 95,7% – с 2-м и 3-м генотипом. На основании этих данных была выбрана терапевтическая доза Альгерона 1,5 мкг/кг, которую впоследствии получали все пациенты в группах Альгерона. Сопоставимые результаты получены в группе больных, принимавших ПегИнtron.

Частота достижения УВО среди всех пациентов независимо от генотипа в группе Альгерона составила 75%, в группе ПегИнтрона – 68% ( $p > 0,05$ ). У пациентов с 2-м или 3-м генотипом, использовавших Альгерон, УВО отмечался в 83% случаев. В группе сравнения этот показатель составил 81,8%. Среди пациентов с 1-м генотипом УВО наблюдался в 67,9 и 57,1% случаев соответственно ( $p > 0,05$ ). По мнению профессора А.А. Шульдякова, отсутствие БВО – не приговор для продолжения лечения. Как показали результаты исследования, даже в отсутствие БВО на терапию цепэгинтерфероном альфа-2b 55,6% больных удалось

достичь УВО. При отсутствии БВО необходимо дальнейшее снижение вирусологической нагрузки. Следует продолжать терапию в соответствии с рекомендациями по лечению ХГС для достижения УВО.

Оценка безопасности терапии больных ХГС препаратами Альгерон и ПегИнtron продемонстрировала, что наиболее частой нежелательной реакцией на лечение было появление гриппоподобного синдрома. В целом частота нежелательных явлений в обеих группах не имела статистически значимых различий. Результаты исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность отечественного препарата Альгерон в подавлении репродукции вируса гепатита С<sup>2</sup>.

Как известно, коинфекция вирусом гепатита С и ВИЧ достаточно распространена. Доказано, что наличие ХГС определяет заболеваемость и смертность ВИЧ-инфицированных больных.

В рандомизированном исследовании эффективности и безопасности терапии цепэгинтерфероном альфа-2b (Альгерон) участвовали пациенты, инфицированные ВГС и ВИЧ. Больные были равномерно распределены в группы по генотипу вируса, массе тела, возрасту,

сопутствующей антиретровирусной терапии. 140 пациентов были рандомизированы на две равные группы Альгерона и ПегИнтрона. Результаты исследования показали, что общее количество пациентов, достигших раннего вирусологического ответа, среди коинфицированных пациентов, получавших Альгерон, составило 90%. В группе сравнения этот показатель составил 81,4%. Следует отметить, что лечение ВИЧ-инфицированных больных – сложная задача, обусловленная многообразием вирусных агентов, угнетением иммунной системы. Поэтому такие пациенты, как правило, показывают невысокие результаты вирусологического ответа.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой противовирусной активности Альгерона, как минимум не уступающей зарегистрированному по этому показанию препарату ПегИнtron, а также позволяют рассчитывать, что у абсолютного большинства пациентов эффект от терапии будет стойким.

В заключение профессор А.А. Шульдяков констатировал, что не всегда имеется возможность использовать препараты с прямым противовирусным действием. В этих случаях надо выделять группы больных, нуждающихся в неотложной терапии, и обеспечивать их доступными интерфероновыми схемами. Конечно, необходим мониторинг ближайших перспектив на обеспечение препаратами прямого противовирусного действия для определения групп больных, у которых лечение интерфероновыми схемами может быть отложено на незначительное время.

Появление отечественного препарата Альгерон существенно облегчает схему терапии у больных ХГС, которые нуждаются в неотложном лечении. По сравнению с зарубежными аналогами этот препарат экономически выгоднее. ☉

<sup>2</sup> Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А. и др. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепэгинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2014. № 2. Т. 1. С. 53–64.

# АЛЬГЕРОН®

## цепэгинтерферон альфа-2b

www.kurs.biocad.ru



www.algeron.ru

## СВЕТЛЫЙ МИР ВПЕРЕДИ!

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

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

\*\* «Многоцентровое открытое рандомизированное проспективное исследование эффективности и безопасности применения препарата Альгерон® (цепэгинтерферон альфа-2b, ЗАО «БИОКАД», Россия) в сравнении с препаратом ПегИнtron® (пегинтерферон альфа-2b, Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия) в рамках комбинированной терапии хронического гепатита С»

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

На правах рекламы.

Альгерон® (цепэгинтерферон альфа-2b (20 kDa))

Рег. Удостоверение: ЛП-002017 от 28.02.2013

**Показания:** Лечение первичного хронического активного гепатита С в составе комбинированной терапии с рибавирином у взрослых пациентов с положительной РНК HCV при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препаратам интерферона, полиэтиленгликолю или любому другому компоненту препарата. Декомпенсированный цирроз печени. Цирроз печени с наличием печеночной недостаточности у больных с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С (индекс Чайлд-Пью ≥6). Аутоиммунный гепатит. Нарушения функции щитовидной железы. Эпилепсия и/или нарушение функции центральной нервной системы. Тяжелые психические заболевания. Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, нестабильные или неконтролируемые в течение, как минимум, 6 месяцев, предшествующих лечению. Злокачественные новообразования. Беременность и период лактации. Детский возраст до 18 лет.

**Способ применения и дозы:** При комбинированной терапии с рибавирином Альгерон® применяется в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг на кг массы тела 1 раз в неделю.

**Срок годности:** 2 года.

**Фармакотерапевтическая группа:** Цитокин. Код АТХ: L03AB

**Побочные реакции:** Аллергические реакции: возможны аллергические реакции, включая сыпь, зуд. Могут наблюдаться тошнота, диарея, озноб, повышение температуры тела, утомляемость, потеря аппетита, мышечные и головные боли, боли в суставах, депрессии, эмоциональная лабильность, изменения в месте введения, потливость, а также лейко-и тромбоцитопения.

**Категория отпуска:** По рецепту.

Данная информация предназначена исключительно для профессиональной деятельности фармацевтических и медицинских работников.

**BIOCAD**  
Biopharmaceutical Company

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна,  
ул. Связи, д. 34, лит. А. Тел.: +7 (812) 380 49 33,  
biocad@biocad.ru www.biocad.ru



# Митохондриальная дисфункция при метаболическом синдроме

*В последние годы особый интерес отечественных и зарубежных исследователей вызывает проблема профилактики и лечения жировой болезни печени как компонента метаболического синдрома. Значительное место в патогенезе жировой болезни печени занимают митохондриальные дисфункции. Этому вопросу был посвящен доклад заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, д.м.н., профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) Сергея Владимировича ОКОВИТОГО, прозвучавший в рамках ежегодного конгресса «Гепатология сегодня».*



**В** основе морфологических, биохимических и функциональных изменений при жировой болезни (ЖБП) печени лежат гиперпродукция свободных жирных кислот (СЖК), увеличение их поступления в печень, а также гиперактивация свободнорадикального окисления (СРО). На фоне усиления СРО возрастает интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ). Избыточное отложение жира в гепатоцитах приводит к развитию жировой дистрофии. Гиперпродукция и окисление СЖК в митохондриях способствуют образованию свободных радикалов, которые подавляют выработку клеточных антиоксидантов. Следствием этого становятся окислительный стресс и клеточный энергодефицит.

Таким образом, при ЖБП избыточный пул свободных радикалов способствует повреждению сначала митохондриальных структур, затем клеточных мембран в целом, гибели клетки путем некроза или быстрой инициации апоптоза. Все это приводит к достаточно выраженному фибротическому повреждению органа, усугубляя гипоксию.

Тем временем активация свободнорадикальных процессов продолжается. В результате избытка СЖК,

поступающих в печень в большом количестве, в частности, из жировой ткани, развиваются гипоксические изменения, усиливается тканевая гипоксия и митохондриальная дисфункция, гиперактивация СРО. Данные процессы инициируются прежде всего за счет гипоксии, а не нарушения кровоснабжения и микроциркуляции в печени, поскольку в момент, когда включаются компенсаторные механизмы активации энергопродукции, запускается и продукция избыточного количества радикалов. Учитывая, что при ЖБП клетка существует в условиях энергодефицита, продукции естественных антиоксидантных систем не хватает для нейтрализации процесса. Начинается прогрессивное поражение печени с повреждением ее митохондрий.

Многие специалисты рассматривают гипоксию как один из ведущих факторов, влияющих на развитие ЖБП, поскольку при ЖБП промежуточным звеном между избыточным поступлением СЖК и развитием окислительного стресса является тканевая гипоксия. Именно гипоксические явления, сопряженные с дефицитом аденозинтрифосфата и нарушением митохондриального окисления, приводят к активации СРО, роль которого в патогенезе за-

болеваний печени сегодня хорошо известна. При этом во всех тканях происходят изменения вследствие индукции факторов, защищающих клетку от гипоксии.

Важнейшую роль при тканевой гипоксии играет кислородчувствительный протеиновый комплекс – гипоксия-индуцибельный фактор, который активируется в местах регуляции кислородных путей и обеспечивает быстрый ответ на гипоксию. Но этот же фактор будет отвечать и за неоплазию гепатоцита. Факторы развития ЖБП усиливаются под действием митохондриальной дисфункции с нарушением митохондриального окислительного фосфорилирования, повреждением эндоплазматического ретикулума, изменением генной активности, в том числе генов, отвечающих за глюконеогенез, транспорт глюкозы, с одновременным увеличением синтеза провоспалительных цитокинов и нарушением в итоге углеводного и липидного обмена.

Гипоксия, независимо от типа (тканевая или интермиттирующая), приводит к появлению состояний, характерных для метаболического синдрома: инсулинорезистентности, нарушению функции жировой ткани, сердца, эндотелиальной дисфункции.

# РЕМАКСОЛ® ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

Реклама

## РЕМАКСОЛ®

ЗАЩИЩЕН ПАТЕНТОМ. ПРОИЗВОДИТСЯ ПО GMP



## КАЖДАЯ КЛЕТКА ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ

- Комплексно решает проблему гепатопротекции
- Эффективен при широком спектре заболеваний печени
- Быстро нормализует показатели синдрома цитолиза, холестаза
- Улучшает самочувствие больных
- Сокращает сроки лечения



Интеллект на защите  
здоровья

РОССИЯ, 192102, Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ,  
УЛ. САЛОВА, Д. 72, КОР. 2, ЛИТ. А,  
ТЕЛ.: +7 (812) 710-82-25  
WWW.POLYSAN.RU, INFO@POLYSAN.RU



Развитие жировой дистрофии у пациентов с вирусными гепатитами, в том числе не употребляющих алкоголь, также тесно связано с митохондриальной дисфункцией. Место первичной репликации вируса гепатита С – митохондрии гепатоцитов. Он может вызвать митохондриальную дисфункцию, что повышает риск развития печеночной недостаточности, фиброзирование. На фоне митохондриальной дисфункции усугубляются стеатоз, инсулинорезистентность, апоптоз, фиброз печени. Иногда к развитию ЖБП приводят мутации генов. В частности, это дефект в деацетиляции митохондриальных белков. Белки, которые в норме должны деацетилировать ряд мембранных белков митохондрий, практически не работают. В результате резко снижается активность метаболитических ферментов, возрастают инсулинорезистентность, выраженность ожирения, стеатоза и воспаления, ЖБП быстро прогрессирует и развивается стеатогепатит<sup>1</sup>. Перичеллюлярный фиброз у пациентов, имеющих гипоксические эпизоды, – необратимый фактор. Формируется перичеллюлярный фиброз с нарушением обменных процессов между клетками, образованием цирротических изменений и нарушением кровоснабжения с ухудшением микроциркуляции. Это приводит к развитию тяжелых осложнений и развитию перманентной гипоксии, которая будет сопровождаться неконтролируемым ростом СРО и в итоге спровоцирует гибель органа.

При гипоксии, развивающейся в случае ЖБП и фиброза, в клетке в первую очередь наступают изменения в митохондриях, за исключением жировых вакуолей, формирующихся еще ранее. Количество митохондрий не сопровождается увеличением плотности их внутренних мембран. При ЖБП и фиброзе возрастает объем митохондрий. Образуются гигантские митохондрии, заполняющие большую площадь

клетки, но продуцирующие энергии меньше, чем совокупность неизменных митохондрий в нормальной клетке. Развивается тяжелый энергодефицит.

Этиологические факторы возникновения митохондриальной дисфункции разнообразны: нарушение бета-окисления, прием лекарственных средств и алкоголя, действие вирусных агентов и др.

Активация сукцинат-оксидазного окисления в условиях гипоксии способствует коррекции физиологических процессов в клетке на уровне митохондрий – нормализует электрон-транспортную функцию дыхательной цепи, активирует ферменты. Это ненадолго облегчает поступление кислорода в клетку и восстанавливает аэробный энергетический обмен. Между тем активация сукцинат-оксидазного окисления не может длиться бесконечно, поскольку является временным компенсаторным механизмом.

В условиях дефицита антиоксидантного субстрата, активной работы цитохромов, которые начинают окислять избыток жирных кислот, усиливается процесс пероксидации. Возрастание активности провоспалительных ферментов и других факторов приводит к поддержанию и развитию воспалительного процесса.

В настоящее время ученые рассматривают подходы к компенсации митохондриальных нарушений с помощью методов биомедицины. При традиционном способе коррекции митохондриальных нарушений при гипоксии современная медицина использует вещества, способные защитить клетку от гипоксии.

Сукцинатсодержащие препараты обладают антигипоксическим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим и детоксицирующим действием. Экзогенно вводимый сукцинат (янтарная кислота) при гипоксии поддерживает активность сукцинатдегидрогеназного звена – ФАД-зависимого звена цикла Кребса,

менее чувствительного к гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами. Окисление сукцината наиболее устойчиво к оксидативному повреждению. Это позволяет определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при наличии в митохондриях субстрата окисления, в данном звене – сукцината. Таким образом, превращение янтарной кислоты в организме связано с производством энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. Благодаря уникальным свойствам янтарная кислота считается универсальным гепатотропным препаратом для применения при различных поражениях печени как в лечебных, так и в лечебно-профилактических целях.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлен отечественный препарат Ремаксол (компания-производитель «ПОЛИСАН»). Это не только сбалансированный полиионный инфузионный раствор. В его состав входят также физиологически активные компоненты – янтарная кислота, метионин, инозин и никотинамид. Препарат Ремаксол не только оказывает гепатопротекторный эффект, но и улучшает энергетическое обеспечение гепатоцитов, повышает устойчивость мембран гепатоцитов к ПОЛ, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты.

Эффективность применения препарата Ремаксол в терапии ЖБП обусловлена воздействием на основные механизмы развития повреждения печени, что позволяет корректировать митохондриальную дисфункцию, повреждение мембран гепатоцитов и окислительный стресс. Препарат Ремаксол может быть использован как средство инициальной терапии в рамках патогенетического лечения, а также при невозможности элиминации этиологического фактора. Указанные гепатопротекторные свойства Ремаксолола делают его перспективным в лечении нарушений функции печени. ©

<sup>1</sup> Hirschey M.D., Shimazu T., Jing E. et al. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome // Mol. Cell. 2011. Vol. 44. № 2. P. 177–190.



**3-5** | 2015  
**ИЮЛЯ** | **СОЧИ**

Г. СОЧИ, УЛ. ОРДЖОНИКИДЗЕ,  
11 А, ГОСТИНИЦА MERCURE

# **ЛУЧШЕЕ ПО МАТЕРИАЛАМ МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЙ И СИМПОЗИУМОВ 2015: ЗАПАД**



Организатор:

Российское общество клинической онкологии | [rosoncoweb.ru](http://rosoncoweb.ru)

Научное общество гастроэнтерологов России  
Российская академия наук  
Министерство здравоохранения России  
Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга

# 17-Й МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ СЛАВЯНО-БАЛТИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2015»

25–27 МАЯ 2015 ГОДА

Конгресс-холл «Московский»  
отеля Холидей Инн «Московские ворота»  
Санкт-Петербург, Московский пр., 97а

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

Оргкомитет:  
8 (812) 644-53-44  
gastroforum@list.ru



Гастроэнтерология  
Санкт-Петербурга

Департамент здравоохранения города Москвы,  
педиатрический факультет ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России,  
кафедра детских инфекционных болезней РМАПО,  
кафедра педиатрии медицинского факультета РУДН,  
кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ

## VIII Всероссийская научно-практическая конференция «ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

21 мая 2015 г.

В рамках конференции вы сможете получить современную информацию о соматических заболеваниях, ассоциированных с инфекциями, обсудить вопросы, касающиеся их диагностики, лечения и профилактики, с ведущими специалистами в области пульмонологии, кардиологии, аллергологии, иммунологии, ревматологии, отоларингологии, онкологии, инфекционной патологии.

**Организатор:** кафедра детских инфекционных болезней РМАПО

**В программе конференции:**

- кардиоревматологическая патология, ассоциированная с инфекционными заболеваниями;
- нейроинфекции: осложнения и исходы;
- иммунодефицитные состояния у больных инфекционными заболеваниями.

Как обычно, акцент в программе конференции сделан на клиническом разборе трудных пациентов, разработке практических рекомендаций по дифференциальной диагностике и терапии инфекционно-ассоциированной патологии.

Конференция проводится с целью ознакомления врачей разных специальностей с ролью инфекций в формировании нозологических форм заболеваний у детей и интеграции этих знаний в неинфекционную патологию.

Для участия в конференции приглашаются врачи общей практики, педиатры, инфекционисты, кардиологи, хирурги, нефрологи, неврологи, аллергологи, гастроэнтерологи стационаров, поликлиник, ЛПУ.

**Место проведения:** детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения г. Москвы, Шмитовский проезд, 29





# 14

# th

# European Congress of Internal Medicine

MOSCOW  
Crocus Expo

# 2015

14–16 October

## 14-й Европейский конгресс по внутренней медицине

### Организаторы

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Европейская федерация внутренней медицины (EFIM)

### В программе конгресса

Примут участие ведущие ученые в области внутренних болезней из более 30 европейских стран

Подробнее на сайте: [www.efim2015.org](http://www.efim2015.org)



## Календарь мероприятий РНМОТ

140  
лет

со дня рождения  
М.П. Кончаловского

- 2-3 апреля, Пермь  
XIX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.perm2015.rnmot.ru](http://www.perm2015.rnmot.ru)
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо  
X Национальный конгресс терапевтов  
[www.congress2015.rnmot.ru](http://www.congress2015.rnmot.ru)
- 16-17 апреля, Нижний Новгород  
III Съезд терапевтов Приволжского федерального округа  
[www.nnovgorod.rnmot.ru](http://www.nnovgorod.rnmot.ru)
- 14-16 октября, Москва, Крокус Экспо  
14th European Congress of Internal Medicine  
[www.efim2015.org](http://www.efim2015.org)
- 20-21 мая, Пятигорск  
XX Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.pytigorsk2015.rnmot.ru](http://www.pytigorsk2015.rnmot.ru)
- 26-27 ноября, Ростов-на-Дону  
IV Съезд терапевтов Южного федерального округа  
[www.rostov2015.rnmot.ru](http://www.rostov2015.rnmot.ru)
- 28-29 мая, Барнаул  
XXI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.barnaul2015.rnmot.ru](http://www.barnaul2015.rnmot.ru)

# 2015

Подробности на сайте [www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

### Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1  
телефон: (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

### Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)



# ОБЪЕДИНЕННАЯ ДВАДЦАТЬ ПЕРВАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

с 12 по 14 октября 2015 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 – Объединенной Двадцать первой Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве **с 12 по 14 октября 2015 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, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих неделях, будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

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 9 по 11 октября 2015 года** будет проведена 90-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](mailto:fin.fin@ru.net), [rga-org@yandex.ru](mailto:rga-org@yandex.ru).

Адреса в Интернете: [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru), [www.liver.ru](http://www.liver.ru).

Искусство побеждать!



## ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИКТРЕЛИСА® в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином в лечении хронического гепатита С, вызванного вирусом генотипа 1<sup>1-3</sup>

### Ключевая информация по безопасности препарата ВИКТРЕЛИС® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией, регистрационный номер ЛП-002070

ВИКТРЕЛИС® (боцепревир) – лекарственная форма в виде капсул, содержащая по 200 мг боцепревира. Терапевтический класс – ингибитор NS3 протеазы вируса гепатита С (ВГС). Боцепревир ковалентно, но обратимо связывается с альфа-кетоамидной функциональной группой активного центра сериновой протеазы NS3 (Site 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 пэгинтерфероном 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 пэгинтерфероном альфа/рибавирином. В ходе клинических исследований фаз II и III концентрация нейтрофилов составила менее  $0,5 \times 10^9$  клеток/л у 7% пациентов, получавших лечение комбинацией препарата ВИКТРЕЛИС® с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, по сравнению с 4% пациентов, получавших лечение только пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ВИКТРЕЛИС® у пациентов, принимающих препараты, содержащие доксициклин, 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, фенобарбиталом 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 диспепсия. Наиболее распространенной причиной снижения доз препаратов была анемия, которая чаще развивалась у пациентов, получавших терапию препаратом ВИКТРЕЛИС® в комбинации с пэгинтерфероном альфа-2b и рибавирином, чем у пациентов, получавших только пэгинтерферон альфа-2b и рибавирином.

### 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 JJ, Bacon BR, et al. for SPRIINT-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 препарата ВИКТРЕЛИС® и любого другого лекарственного препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

реклама

ООО «МСД Фармасьютикалс»  
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1,  
тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94,  
www.msd.ru

INF-1100062-0018; 04-2015

