



Современная гастроэнтерология и фармакотерапия

XII научно-практическая конференция, состоявшаяся в Москве 21 ноября 2012 г., была посвящена, в частности, общим принципам диагностики и лечения лекарственных поражений печени, роли антацидов в терапии кислотозависимых заболеваний, а также актуальным вопросам коррекции и профилактики нарушений микробиоценоза кишечника. Были представлены результаты клинических исследований эффективности и переносимости таких препаратов, как Эссенциале® Форте Н, Маалокс®, Бактисубтил®.



Профессор
М.Д. Ардатская

По словам д.м.н., профессора Марии Дмитриевны АРДАТСКОЙ (ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, кафедра гастроэнтерологии), организм человека заселен микроорганизмами. Численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах, достигает 10^{13} – 10^{15} . Популяционный состав насчитывает более 10 000 видов. Соотношение анаэробов к аэробам в зависимости от биотопа составляет от 10^2 до 10^3 . 90–95% микроорганизмов находятся в иммобилизационном состоянии. Основная микрофлора представлена бифидобактериями, лактобактериями, бактероидами, непатогенными штаммами клостридий.

Место современных самоэлиминирующихся пробиотиков в коррекции и профилактике нарушений микробиоценоза кишечника

Профессор М.Д. Ардатская перечислила локальные и системные функции микробиоты, осуществляемые совокупностью живых микроорганизмов (бактерий, вирусов, простейших и др.):

- тепловое обеспечение организма (трофические и энергетические функции);
- энергообеспечение эпителия;
- обеспечение цитопротекции;
- повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам;
- поддержание физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны;
- участие в регуляции регенерации тканей, в первую очередь эпителиальных;
- поддержание ионного гомеостаза организма;
- детоксикация и выведение эндо- и экзогенных токсичных соединений (разрушение мутагенов, активация лекарственных соединений);
- образование сигнальных молекул, в том числе нейротранмиттеров;
- ингибирование роста патогенов;

- ингибирование адгезии патогенов к эпителию;
- перехват и выведение вирусов;
- стимуляция иммунной системы;
- «хранение» микробных плазмидных и хромосомных генов;
- стимуляция местного иммунитета, образование иммуноглобулинов;
- поставка субстратов глюконеогенеза;
- поставка субстратов липогенеза;
- участие в метаболизме белков;
- участие в рециркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул;
- синтез и поставка организму витаминов группы В, пантотеновой кислоты и др.;
- регуляция газового состава полостей;
- регулирование перистальтики кишечника.

Функции микробиоты осуществляются посредством внутриклеточных (фагоцитоз, эндоцитоз и др.), дистанционных («сигнальные молекулы») и контактных (через образраспознаю-



XII научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии»

щие рецепторы) взаимодействий. Нормальный состав кишечной микрофлоры и ее функциональная активность реализуются нормальным физиологическим состоянием организма. Среди причин, приводящих к нарушению микробиоценоза тонкой и толстой кишки, выделяют ятрогенные воздействия, стрессы различного генеза, погрешности в питании, острые инфекционные заболевания и заболевания внутренних органов, прежде всего органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижение иммунного статуса, ксенобиотики различного происхождения, нарушение биоритмов, а также функциональные нарушения моторики кишечника. Согласно современным представлениям о патогенезе синдрома раздраженного кишечника (СРК)¹, воспалительная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки, повышенный уровень провоспалительных цитокинов, висцеральная гиперчувствительность, болевые ощущения могут быть следствием повреждения энтеральной нервной системы в условиях изменений состава бактериальной микрофлоры кишечника или в результате перенесенной кишечной инфекции. Благодаря современным иммунологическим методам и полимеразной цепной реакции были получены данные о длительной персистенции маркеров кишечной инфекции при постинфекционном СРК, которые являются причиной длительного дисбактериоза кишечника, плохо поддающегося медикаментозной коррекции. В настоящее время появляется все больше данных в пользу то-

го, что воспаление и иммунная дисрегуляция лежат в основе не только постинфекционного СРК, но и СРК без предшествующей инфекции, особенно СРК с диареей².

Особое место в нарушении биоценоза кишечника занимает антибиотикотерапия. Крайние проявления дисбиоза кишечника на фоне приема антибиотиков – антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) (5–10% случаев) и псевдомембранозный колит. Любое антибактериальное воздействие приводит к нарушению микробиоценоза кишечника³. При ААД необходимо применять экзогенные комменсальные микроорганизмы для восстановления состава микрофлоры, максимально приближенного к таковому до применения антибиотика. Учитывая угрозу развития ААД, в целях профилактики следует назначать пробиотики. Они также способны уменьшать симптоматику при развитии диареи, индуцированной приемом антибиотиков, и снижать побочные эффекты антибактериальной терапии⁴.

Существует ряд лекарственных препаратов, используемых для коррекции микробиоценоза кишечника. К ним, в частности, относятся пробиотики – живые микроорганизмы и вещества микробного и иного происхождения, которые при естественном способе введения благоприятно воздействуют на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма, оптимизируя его микробиологический статус. Пробиотики обладают эффектами общего характера (синтез нутриентов

и антиоксидантов, активация лимфоидной ткани на уровне слизистых оболочек (MALT-системы, Mucosa associated lymphoid tissue), модуляция ответа Th1/Th2, контроль потенциально патогенных микробов, снижение продукции эндотоксинов, снижение мутагенности), гуморальными (ингибирование синтеза иммуноглобулина (Ig) E, стимуляция продукции IgA, выработка оксида азота (NO), модулирование цитокинового ответа) и клеточными (стимуляция работы макрофагов, способствование росту и регенерации клеток, физиологическому апоптозу) эффектами.

Современные пробиотики решают большой круг задач. В 2011 г. на Международной конференции по изучению пробиотиков и пребиотиков обсуждались вопросы эффективности пробиотиков в коррекции не только заболеваний ЖКТ, но и атеросклероза, гиперхолестеринемии, ожирения и профилактике онкологических заболеваний. Наибольший интерес вызвали препараты на основе бифидобактерий, лактобацилл, сахаромицетов, апатогенных представителей рода *Bacillus*⁵. К последним относится препарат 2-го поколения Бактисубтил®, который с 1993 г. широко применяется в отечественной клинической практике и включен в состав препаратов, рекомендованных для элиминации избыточного роста условно-патогенных микроорганизмов при дисбактериозе кишечника. Механизм его действия заключается в трансформации спорообразующей бациллы из латентного состояния в активное. Бактисубтил® обладает ши-

гастроэнтерология

¹ Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. № 5. P. 1377–1390.

² Spiller R.C., Jenkins D., Thornley J.P. et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome // Gut. 2000. Vol. 47. № 6. P. 804–811.

³ Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики. Методическое пособие. М., 2001. 32 с.

⁴ Report of the joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with lactis acid bacteria. Cordoba, Argentina. 2001. P. 30.

⁵ Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Мировые тенденции к расширению сферы использования пробиотиков: актуальность применения средств на основе *Bacillus subtilis* // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012. № 1. С. 75–79.



ХII научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии»

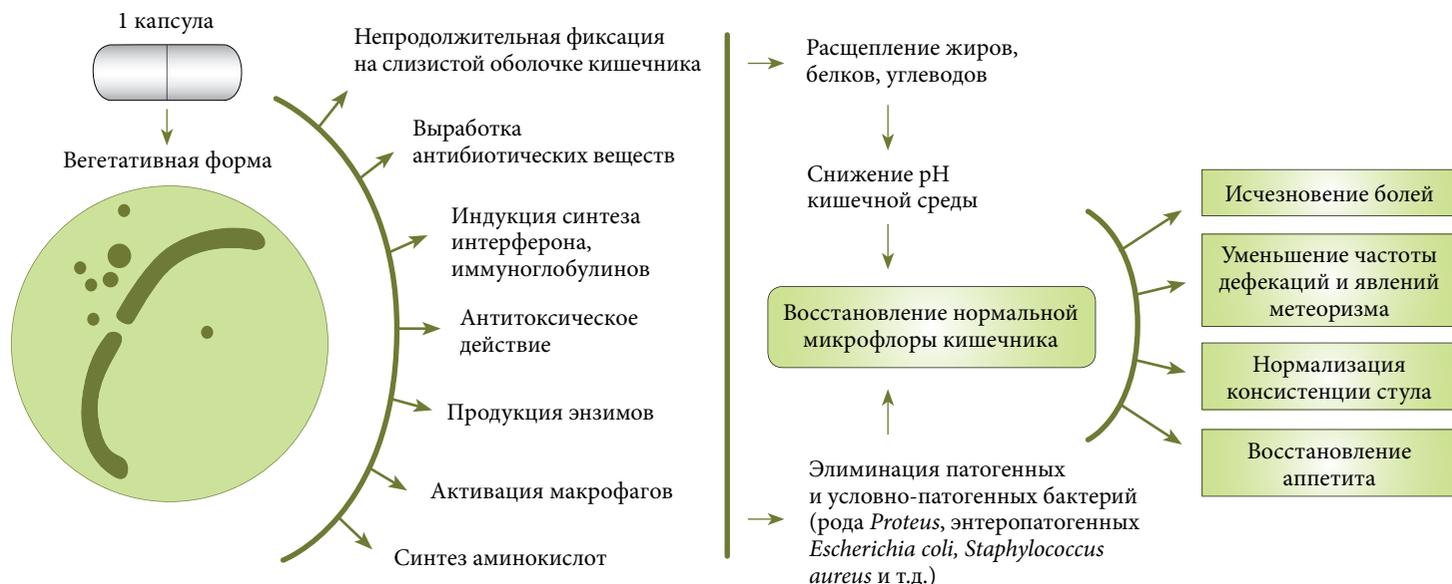


Рис. 1. Основные свойства Бактисубтила

роким спектром положительных свойств (рис. 1).

Доказано, что Бактисубтил® сохраняет стабильную концентрацию колониеобразующих единиц (КОЕ) в ЖКТ на протяжении всех временных промежутков исследования. Это служит одной из гарантий эффективного лечения дисбактериоза или диареи, поскольку все КОЕ достигают места действия в ЖКТ⁶.

Как показывает метаанализ многочисленных исследований, использование пробиотиков значительно ускоряет выздоровление при лечении диареи различного генеза⁷⁻⁹. Так, применение пробиотиков в дозе ≥ 5 млрд КОЕ/день сокращает частоту ААД у детей и подростков более чем в 2,5 раза⁹. Режим приема препарата Бактисубтил обеспечивает суточные дозы ≥ 5 млрд КОЕ/день, поскольку одна капсула содержит 1 млрд КОЕ бактерий штамма *Bacillus cereus* (IP

5832). Споры бактерий прорастают в кишечнике. Вегетативные формы бактерий высвобождают энзимы, которые расщепляют белки, жиры, углеводы. В результате образуется кислая среда, препятствующая росту гнилостной условно-патогенной микрофлоры.

Профессор М.Д. Ардатская представила результаты собственного исследования оценки клинической эффективности препарата Бактисубтил®, содержащего *Vaccillus cereus* (IP 5832), в терапии функциональных заболеваний кишечника (ФЗК) с синдромом диареи и в профилактике дисбактериоза у пациентов с заболеваниями легких на фоне проводимой антибактериальной терапии (АБТ) по данным комплексного обследования. Были обследованы 3 группы пациентов: 1-я группа – 20 пациентов с ФЗК (средний возраст $41,5 \pm 7$ лет; 5 мужчин, 15 женщин), из них 11 человек с СРК с преоб-

ладанием диареи (СРК-Д) и 9 человек с функциональной диареей (ФД); 2-я группа – 10 пациентов с хроническими и острыми заболеваниями легких, получавших АБТ (средний возраст $41,5 \pm 7,5$ года), из них 5 человек с хроническим бронхитом в стадии обострения, 5 – с острой пневмонией; 3-я группа (группа сравнения) – 10 пациентов с хроническими и острыми заболеваниями легких (средний возраст $44,3 \pm 8,6$ года), из них 6 человек с хроническим бронхитом в стадии обострения, 4 – с острой пневмонией. Соотношение мужчин и женщин во 2-й и 3-й группах составило 1:2. Пациентам 1-й и 2-й групп назначали Бактисубтил® по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Критериями оценки эффективности и переносимости Бактисубтила стали:

- динамика клинических симптомов;

⁶ Дармов И.В. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях in vitro // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 9. С. 96–101.

⁷ Bernaldo Aponte G., Bada Mancilla C.A., Carreazo Pariasca N.Y. et al. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. № 11. CD007401

⁸ Allen S.J., Okoko B., Martinez E.G. et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhea // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. № 11. CD003048.

⁹ Johnston B.C., Goldenberg J.Z., Vandvik P.O. et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. № 11. CD004827.

XII научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии»

- посев кала на дисбактериоз до и после лечения;
- время транзита по кишечнику активированного угля (карболоновая проба);
- определение короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале до и после лечения;
- биохимическое исследование крови;
- общий анализ крови и мочи.

Результаты оценки эффективности терапии показали, что на фоне лечения Бактисубтилом у всех пациентов с ФЗК отмечены выраженные положительные изменения в клинической симптоматике. В частности, у 75% больных полностью нормализовалась частота стула, у 95% он стал оформленным или полуоформленным. Время прохождения карболена по ЖКТ увеличилось более чем в 2 раза (рис. 2).

При исследовании кала до начала лечения у пациентов с ФЗК обнаруживались дефицит облигатной флоры и наличие условно-патогенной микрофлоры. В результате терапии Бактисубтилом отмечались положительные сдвиги в составе микрофлоры толстой кишки: значительно уменьшилось количество пациентов с дисбактериозом 2–3-й степени тяжести и возросло число больных дисбактериозом 0–1-й степени тяжести (рис. 3).

Увеличилось количество больных с нормализацией облигатной микрофлоры, а число пациентов с условно-патогенной микрофлорой уменьшилось.

До лечения у пациентов с СРК-Д и ФД отмечалось повышение как отдельных КЖК, так и их суммарного количества, что свидетельствовало, с одной стороны, о повышении активности микроорганизмов, продуцирующих данные метаболиты, с другой – об ускоренной моторике кишечника. После курса лечения Бактисубтилом снижалось абсолютное содержание отдельных кислот – пропионовой, изомасляной, масляной, изовалериановой, валериановой, а также их суммарное

количество, что соответствовало клиническим данным. Отмечалась тенденция к нормализации профиля С2–С4 кислот, свидетельствующая о нормализации качественного состава микроорганизмов и восстановлении баланса анаэробно-аэробных популяций микроорганизмов, а также смещение значений анаэробного индекса ($AI = C3 + C4 / C2$), отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, в сторону нормальных значений, что создавало условия для активации облигатной микрофлоры. В целом эффективность лечения ФЗК Бактисубтилом была высокой – 85%.

Пациентам 2-й и 3-й групп с заболеваниями легких проводилась АБТ, и у всех больных исходно были выявлены симптомы кишечной диспепсии. После 10-дневного приема Бактисубтила на фоне АБТ у пациентов 2-й группы были отмечены положительные сдвиги в клинической симптоматике кишечной диспепсии. В частности, болевой синдром был купирован у всех больных, отмечавших его. После лечения Бактисубтилом нормализовались консистенция стула и частота дефекаций. При бактериальном исследовании кала у всех пациентов на фоне АБТ отмечался дисбактериоз кишечника той или иной степени тяжести. Лечение Бактисубтилом снизило тяжесть дисбактериоза во 2-й группе, а в группе сравнения она, напротив, несколько возросла (рис. 4).

После лечения у пациентов 2-й группы наблюдалось увеличение количества облигатной микрофлоры и уменьшение количества условно-патогенной микрофлоры. В кале пациентов обеих групп исходно отмечалось резкое уменьшение абсолютной концентрации КЖК по сравнению с нормой, что свидетельствовало о резком снижении активности резидентной микрофлоры. В результате терапии Бактисубтилом наблюдалась тенденция к возрастанию концентраций отдельных КЖК и их

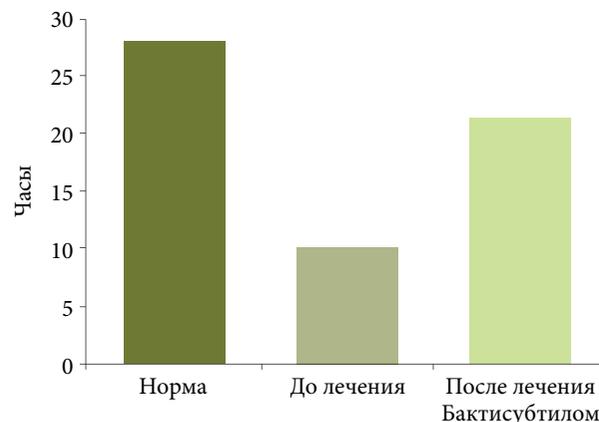


Рис. 2. Динамика времени транзита карболена по желудочно-кишечному тракту

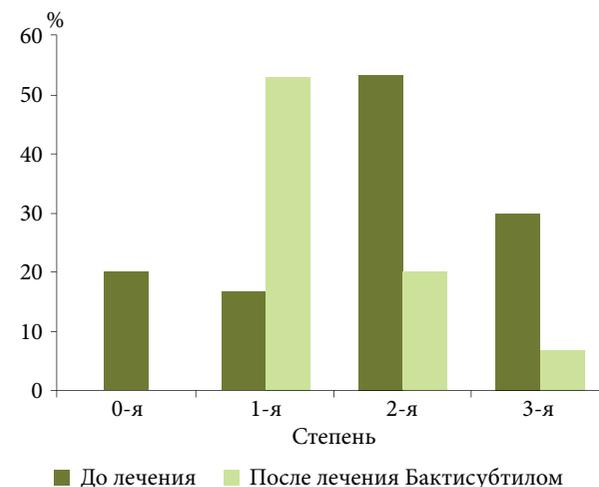


Рис. 3. Динамика степени выраженности дисбактериоза (по результатам бактериологического исследования)

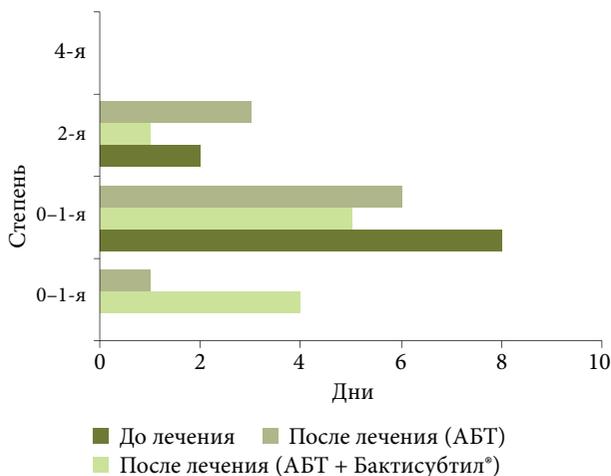


Рис. 4. Динамика степени выраженности дисбактериоза у пациентов с заболеваниями легких на фоне лечения



XII научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии»

суммарного содержания. В группе сравнения имела место обратная тенденция. В сторону нормальных значений на фоне лечения Бактисубтилом смещался и профиль С2–С4 кислот – возрастало относительное содержание уксусной кислоты, а доля масляной кислоты снижалась, что отражалось на смещении значений анаэробного индекса в сторону нормальных показателей.

Отрицательных изменений в биохимическом и общем анализе крови после лечения Бактисубтилом отмечено не было. Препарат хорошо переносился.

На основании полученных данных Бактисубтил® можно рекомендовать для восстановления нарушенного микробиоценоза, связанных с АБТ.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют сделать следующие выводы.

1. Препарат Бактисубтил® – эффективное средство для лечения больных с ФЗК (СРК-Д и функ-

циональными диареями). Его эффективность составила 85%.

2. Бактисубтил® является препаратом, нормализующим внутриполостную среду толстой кишки за счет изменения состава и спектра КЖК и анаэробного индекса.

3. Лечение Бактисубтилом способствует положительным изменениям толстокишечного микробиоценоза, что подтверждено данными микробиологического исследования.

4. Изменения микробиоценоза и внутрикишечной среды приводят к уменьшению или купированию клинических симптомов, нормализуется время транзита карболена, увеличивается число больших с нормальным типом моторики.

5. Бактисубтил® эффективен в профилактике дисбиотических нарушений при проведении АБТ.

6. Бактисубтил® хорошо переносится, побочные реакции на него не выявлены.

Сказанное позволяет рекомендовать препарат Бактисубтил® для применения в лечении заболеваний, сопровождающихся синдромом диареи, а также в профилактике и восстановлении нарушений микробиоценоза после АБТ.

Показаниями к применению Бактисубтила являются такие заболевания, как:

- острая и хроническая диарея различного генеза;
- колиты;
- энтероколиты;
- дисбактериоз кишечника, в том числе развившийся в результате антибиотико-, химио- или радиотерапии.

Бактисубтил® назначают детям старше 7 лет – по 1–2 капсулы 2–3 раза в день в течение 7–10 суток, подросткам и взрослым – по 2 капсулы 2–4 раза в день в течение 7–10 суток. Принимать Бактисубтил® следует за 1 час до еды (его нельзя запивать горячей жидкостью или использовать с алкогольными напитками).



Профессор
О.Н. Минушкин

В начале своего выступления д.м.н., профессор Олег Николаевич МИНУШКИН (ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, кафедры гастроэнтерологии) обратил внимание аудитории на то, что лекарственные поражения печени (ЛПП) являются разнородной

Лекарственные поражения печени: диагностика и лечебные подходы

группой клинико-морфологических вариантов повреждения печени, причиной развития которых считается применение лекарственных средств. Побочное действие лекарств проявляется во вредном, непреднамеренном эффекте, развивающемся при приеме адекватных доз препарата для профилактики или лечения. При повышении уровня аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и/или билирубина более чем в 2 раза можно говорить о ЛПП.

Согласно статистике, за последние 30 лет количество случаев ЛПП в разных странах увеличилось в 5–15 раз. В США у 2–5% больных, госпитализированных по поводу желтухи, причиной ее

возникновения стал прием лекарственных средств. У больных старше 40 лет 40% случаев гепатитов связаны с медикаментозной терапией, 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности обусловлены приемом лекарственных препаратов. Общее количество больных в настоящее время не уточнено.

Лекарственные поражения печени описаны приблизительно для 1 тыс. лекарственных препаратов¹⁰.

По патогенетическому механизму повреждающего действия все препараты можно условно разделить на группы:

- с цитотоксическим эффектом действия (противотуберкулезные антибактериальные пре-

¹⁰ Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клиническая фармакологическая терапия. 2005. № 1. С. 1–4.

XII научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии»

параты, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиаритмики);

- холестатическим эффектом действия (анаболические стероиды, пероральные контрацептивы, противосудорожные препараты, антидепрессанты, литохолевая кислота);
- аллергическим механизмом действия (по типу реакции гиперчувствительности) с развитием гранулематозного поражения печени, очагами эозинофильной инфильтрации, эозинофилией крови, лихорадкой, сыпью (подобная реакция может развиваться в случае применения любого препарата);
- аутоиммунным механизмом действия, когда метаболиты лекарственных препаратов выступают в роли гаптенных и полугаптенных (как правило, развивается у лиц, получающих комплекс лекарственных средств).

Гаптены и полугаптены, содержащие белки, представляют собой аутоантигены, по отношению к которым образуются антитела к собственным гепатоцитам, разрушающие их. Весь процесс приобретает аутоиммунный характер.

Патогенетическими механизмами повреждения печени являются токсические реакции и реакции гиперчувствительности (аллергические, псевдоаллергические и идиосинкразические). Прослеживается зависимость токсических реакций от дозы лекарственного препарата, а также от времени ее экспозиции. Они характеризуются способностью к хронизации. Аллергические реакции при таком типе поражения печени имеют двухфазное течение, включающее фазу сенсибилизации и фазу разрешения. Особенностью этого типа поражения печени является отсутствие зависимости от дозы вводимого препарата. Как правило, данный тип не хронизируется.

При первом введении лекарственного средства могут развиваться псевдоаллергические реакции, при этом отсутствуют антитела, прослеживается нечеткая дозозависимость.

Идиосинкразия обусловлена врожденным дефектом одного или нескольких ферментов, участвующих в метаболизме средства. Она, как правило, возникает при первой экспозиции, дозозависимость фиксируется. Молекулярные механизмы ЛПП включают перекисное окисление липидов (ПОЛ), денатурацию белков, истощение запасов аденозинтрифосфатсинтазы, нарушение функции митохондрий, образование свободных радикалов и гаптенных, связывание с ядрами и цитоплазматическими молекулами, блокаду транспортной рибонуклеиновой кислоты, связывание с мембранными рецепторами, нарушение гомеостаза кальция, нарушение цитоскелета. Нарушения на любом этапе этого превращения способны привести к ЛПП. К факторам риска ЛПП относятся доза препарата и продолжительность его приема, концентрация лекарственных препаратов в сыворотке крови, особенности организма, пол и возраст, генетические факторы, предшествующий анамнез, одновременное применение нескольких лекарственных препаратов, алкоголь.

Формирование клинических проявлений поражения печени определяет следующие состояния и реакции:

- 1) изменение метаболизма лекарственного препарата (усиление или уменьшение эффекта действия, «извращенное» действие, возникновение и нарастание симптомов интоксикации);
- 2) лекарственные реакции печени:
 - некроз зоны 3;
 - ✓ митохондриальная цитопатия;
 - ✓ стеатогепатит;
 - ✓ острый гепатит;
 - ✓ аллергические реакции;
 - ✓ фиброз;

Лекарственные поражения печени являются разнородной группой клинимо-морфологических вариантов повреждения печени, причиной развития которых считается применение лекарственных средств.

- холестаза:
 - ✓ канальцевый;
 - ✓ паренхиматозно-канальцевый;
 - ✓ дуктулярный;
- сосудистые реакции:
 - ✓ веноокклюзионная болезнь;
 - ✓ расширение синусоидов и пелиоз;
 - ✓ обструкция печеночной вены с тромбозом;
 - ✓ обструкция воротной вены с тромбозом;
- билиарные реакции:
 - ✓ склерозирующий холангит;
 - ✓ стужение и застой желчи в желчном пузыре;
- неопластические реакции:
 - ✓ фокальная нодулярная гиперплазия;
 - ✓ аденома;
 - ✓ гепатоцеллюлярная карцинома;
- 3) прогрессирование (при нераспознанной либо поздно распознанной клинической ситуации) или интенсивность и полнота обратного развития процесса.

Клиническая картина формируется в зависимости от морфофункционального варианта поражения печени и его выраженности.

Среди общих принципов диагностики ЛПП выделяют:

- 1) необходимость тщательного изучения анамнеза (как минимум в течение последних 3 месяцев);
- 2) исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита (возможно наложение действия лекарственного препарата на уже имеющиеся заболевания печени);



XII научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии»

Наиболее обоснованно при лечении лекарственных поражений печени применение эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале® Форте Н), поскольку они отличаются высокой эффективностью.

- 3) незначительное повышение ферментов и продолженный рост их в динамике (1–2 недели) как фактор наличия ЛПП;
- 4) «желчно-пузырный сладж» лекарственного характера (при отсутствии иных причин данного заболевания);
- 5) срок выявления ЛПП от 5 до 90 дней после начала приема лекарственных средств;
- 6) положительный эффект отмены препарата при снижении активности трансаминаз на 50% в течение 8 дней после прекращения лечения;
- 7) поражение печени при случайном повторном приеме препарата как доказательство его гепатотоксичности;
- 8) проведение биопсии печени в сложных случаях диагностики.

Морфологически при ЛПП имеют место жировая инфильтрация, гранулемы, поражение желчных протоков, зональный некроз, неспецифические изменения гепатоцитов.

Лечебные подходы при случайно выявленных ЛПП включают раннее распознавание этиологического фактора и отмену препарата, прекращение применения препарата, вызвавшего поражение печени, назначение дополнительной терапии в схеме лечения пациента при длительно сохраняющихся и выраженных симптомах ЛПП. Проведение длительной фармакотерапии показано при обнаружении онкологической патологии (перманентная или периодическая химиотерапия), инфекционной патологии (дли-

тельная антибактериальная терапия, например при туберкулезе), ревматических и системных заболеваниях (длительная терапия НПВП), редких болезнях (неопределенно длительная антибактериальная терапия, например при болезни Уиппла).

При развитии ЛПП проводится коррекция доз препаратов, используемых во время химиотерапевтического лечения: при повышении уровня трансаминаз до 2 норм и билирубина до 1,5 нормы доза препаратов уменьшается до 50–70%, при повышении уровня трансаминаз до 3 норм, билирубина – до 2–3 норм доза препаратов уменьшается до 25–50%.

В настоящее время не разработано схем лечения ЛПП. Появление быстрой положительной динамики после отмены лекарственных препаратов не требует назначения дополнительного лечения.

Показания к назначению глюкокортикостероидов, подавляющих системные реакции гиперчувствительности, при ЛПП отчетливо не определены.

При выраженной желтухе показан плазмаферез, поскольку высокий уровень билирубина ассоциирован с высокой вероятностью тяжелых осложнений (фульминантная печеночная недостаточность).

Наиболее обоснованно при лечении ЛПП применение эссенциальных фосфолипидов (Эссенциале® Форте Н).

Эссенциальные фосфолипиды отличаются высокой эффективностью при ЛПП, поскольку их действие связано:

- с блокадой ПОЛ;
- восстановлением целостности клеточных мембран;
- антифибротическим действием;
- антиокислительным действием;
- препятствием «утечке» цитохрома из поврежденных митохондрий в цитоплазму клетки;
- восстановлением ферментных систем мембраны;
- противовоспалительным эффектом (за счет восстанов-

ления запасов арахидоновой кислоты);

- снижением всасывания холестерина (положительно влияют на уровень липопротеидов высокой и низкой плотности).

Препарат Эссенциале® Форте Н назначают в составе комплексной терапии по 2 капсулы 3 раза в сутки (минимальный прием – в течение 3 месяцев). Продолжительность курса лечения может быть до 6–12 месяцев в зависимости от выраженности симптоматики.

Профессор О.Н. Минушкин рассказал о результатах собственного исследования, в котором участвовало 50 больных с ЛПП. В первую группу вошли 30 больных, получавших химиотерапию по поводу онкологической патологии (у 25 пациентов ЛПП развилось в процессе химиотерапии). Диагностика осуществлялась на основании мониторинга наблюдения за биохимией крови. Повышение трансаминаз составило 2–3 нормы, у 6 больных выявлен холестаз, у 5 пациентов – легкая желтушность склер (определена после получения биохимических тестов) и легкий кожный зуд. У 5 больных биохимический профиль печени изменился в течение 1,5–3 месяцев после окончания очередного курса химиотерапии. Общее состояние больных было стабильным: температура тела сохранялась нормальной, отмечались общая слабость, снижение аппетита, легкие признаки желудочной диспепсии, не вызывавшие жалоб у пациентов. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) увеличение размеров печени и изменение ее структуры не определялись. Больным была уменьшена доза получаемых препаратов и увеличена продолжительность лечения, назначены эссенциальные фосфолипиды внутривенно капельно по 1000 мг/сут. Это позволило довести курс химиотерапии до положенного срока. Рост биохимических показателей не фиксировался. По окончании курса



XII научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии»

химиотерапии была продолжена комплексная терапия с препаратом Эссенциале® Форте Н в дозе 6 капсул в сутки (по 2 капсулы 3 раза в день). У пациентов после отмены химиопрепаратов в течение 2 недель произошла нормализация трансаминаз и биохимических параметров холестаза. Большим с «отсроченным» вариантом ЛППП также был назначен препарат Эссенциале® Форте Н в суточной дозе 6 капсул с нормализацией показателей в течение 2 недель.

Вторую группу составили 19 больных, длительно получавших антибактериальные препараты по поводу туберкулеза легких. Все больные поступили в отделение с направительным диагнозом «хронический гепатит» (группа формировалась в течение 5 лет). Изучение вирусных показателей позволило отвергнуть вирусную природу болезни: у 15 больных определена лекарственная форма хронического гепатита, у 4 больных – жировая инфильтрация печени алкогольного генеза. У всех пациентов вычисляли индекс фиброза печени (по шкале Боначини), который оказался в пределах 4–5 баллов. Больным рекомендовано длительное лечение (в течение года) препаратом Эссенциале® Форте Н в дозе 6 капсул в сутки

в составе комплексной терапии. Биохимические показатели нормализовались к концу второго месяца лечения (исходно увеличение трансаминаз составило 4 нормы). Постепенно уменьшалась степень жировой инфильтрации (по данным УЗИ с выключенным сигналом усиления – «столб затухания»), к концу года лечения уменьшился и индекс фиброза, который составил 3 балла.

У пациентки, страдавшей болезнью Уиппла и получавшей лечение препаратом Бисептол на протяжении 1,5 года, на фоне благополучного состояния развилась клиническая симптоматика острого гепатита (повышение температуры до высоких субфебрильных цифр, появление желтушности склер, увеличение печени, уровень трансаминаз составил 5 норм). Больная была экстренно госпитализирована в инфекционную больницу. Врачи исключили вирусные гепатиты, после чего пациентку перевели в стационар с диагнозом «острый лекарственный гепатит». Ей отменили прием Бисептола с регрессом клинико-биохимического симптомокомплекса в течение 1,5 недели. Больной назначили курс лечения, включавший помимо стандартной терапии эссенциальные фосфолипиды сначала

внутривенно в дозе 500 мг/сут в течение 10 дней, затем – перорально (Эссенциале® Форте Н по 6 капсул в сутки) в течение 4 месяцев. Бисептол заменили другими антибактериальными препаратами и мониторингом наблюдением за биохимическими параметрами крови.

Из сказанного можно сделать следующие выводы.

1. Лекарственные формы поражения печени встречаются в клинической практике. Об этом нужно помнить и тщательно собирать «лекарственный анамнез».
2. Диагноз ставится, как правило, методом исключения вирусных форм гепатитов и с учетом быстрой динамики «клинико-биохимического» симптомокомплекса после отмены повреждающего препарата.
3. Препаратом выбора в комплексном лечении лекарственных форм поражения печени является Эссенциале® Форте Н. Благодаря уникальному механизму действия препарат оказывает комплексное воздействие на ряд звеньев патогенеза.
4. Терапия должна быть длительной. Длительность определяется формой ЛПП и стабильностью состояния после приема лекарственных препаратов.

гастроэнтерология

Антациды в терапии кислотозависимых заболеваний

Антациды представляют собой лекарственные препараты, которые в результате химических реакций нейтрализуют кислоту в желудке (или оказывают на нее буферное действие, не влияя на ее продукцию), аналогичным образом воздействуют на соляную кислоту в пищеводе, снижая (нейтрализуя) активность пепсина. Установлено, что антацидные препараты:

- адсорбируют желчные кислоты и лизолецитин;
- оказывают протективное действие – стимулируют синтез простагландинов (увеличивают продукцию бикарбонатов и желудочной слизи);
- связывают эпителиальный фактор роста и фиксируют его в области эрозивно-язвенных дефектов, стимулируя пролиферацию клеток, влияют на

развитие сосудистой сети и созревание клеток поверхностного эпителия.

Сравнительные исследования, в которых изучалось действие антацидных препаратов на заживление язвы, показали, что пептическая язва двенадцатиперстной кишки (ДПК) после 4-недельного лечения антацидами заживает в 78% случаев, а при использовании плацебо – в 45%¹¹. Таким образом, антацидные препараты не считаются лишь «логичными плацебо», а являются

¹¹ Минушкин О.Н. Современные возможности антацидных препаратов и их использование гастроэнтерологами и терапевтами // Consilium Medicum. 2004. Т. 3. № 4.



XII научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии»

гастроэнтерология

лекарственными средствами для лечения язвенной болезни с доказанной эффективностью. Следующим этапом исследований стало выявление оптимальной дозы антацидного средства для рубцевания язвы. Доза должна составлять 1/10 часть дозы, необходимой для нейтрализации всей соляной кислоты (90–120 мМ/сут). На основании полученных данных был сделан вывод, что антациды оказывают действие не только через связывание соляной кислоты¹².

Антациды, применяемые при лечении кислотозависимых заболеваний, можно разделить на три группы:

1) реализуемые кислотной продукцией:

- язвенная болезнь желудка и ДПК;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ);
- синдром Золингера – Эллисона;

■ язва при гипертиреозе;

2) опосредованные:

- острый (обострение хронического) панкреатит;
- рефлюкс-гастрит;
- нестероидная гастропатия (НПВП-гастропатия);
- хронический гастрит;
- хронический дуоденит;

3) рефлекторные:

- кишечные расстройства (обусловленные гиперпродукцией соляной кислоты);
- билиарная дисфункция (формируемая при попадании кислого содержимого в луковицу ДПК).

Антациды также применяются в качестве симптоматических средств для купирования болей, изжоги, тошноты, метеоризма, диареи, запоров, «ухода» от блокаторов желудочной секреции (купирование феномена «рикошета»). Все антациды делятся на всасывающиеся, невсасывающиеся и комбинированные (антацидотергитанты). Современные

антацидные препараты должны соответствовать следующим требованиям:

- ✓ хорошая способность к связыванию соляной кислоты и высокая адсорбирующая способность для желчных кислот, лизолецитина и пепсина;
- ✓ буферность действия вследствие замещающего действия рН с фиксацией желудочного значения рН между 3 и 5;
- ✓ только частичная инактивация пепсина;
- ✓ отсутствие феномена вторичного увеличения желудочной секреции (как у антацидов, содержащих карбонаты кальция или натрия);
- ✓ отсутствие релевантной нагрузки натрием (как у антацидов, содержащих ион натрия);
- ✓ отсутствие газообразования (как у антацидов, содержащих карбонаты кальция, магния или натрия);
- ✓ по возможности минимальная энтеральная абсорбция ионов алюминия и магния и в этой связи почти полное отсутствие системных побочных действий и взаимодействий с кинетикой выведения других медикаментов;
- ✓ быстро начинающееся и максимально продолжающееся действие;
- ✓ незначительное влияние на электролитный обмен, желудочно-кишечную моторику и рН мочи.

Из всех антацидов в большей степени этим требованиям отвечают невсасывающиеся алюминий- и магниесодержащие препараты – алюминиевая соль фосфорной кислоты и алюминио-магниевые антациды, компоненты которых представлены в различных соотношениях. Собран большой материал по доказательной базе выбора антацида – препарата Маалокс®. Проанализированы данные клинических исследований по применению

Маалокса, проведенных в 30 медицинских центрах с участием 5 тыс. больных. Установлено, что Маалокс® обладает выраженным лечебным, профилактическим и не менее выраженным симптоматическим эффектом. Маалокс® является невсасывающимся антацидом. Препарат представляет собой сбалансированную комбинацию гидроксида алюминия и гидроксида магния (1 таблетка содержит по 400 мг гидроксида алюминия и магния в соотношении 1:1) и сочетает в себе высокую кислотонейтрализующую активность (18,5 мэкв/таб.). Маалокс® обладает продолжительным действием и способностью эффективно адсорбировать не только соляную кислоту, образуя с ней буферные соединения, но и пепсин, желчные кислоты и лизолецитин.

В собственном исследовании профессора О.Н. Минушкина изучалась эффективность Маалокса у больных с ГЭРБ. Первая группа включала 160 больных (68 мужчин, 92 женщины, средний возраст составил 35,2 ± 1,2 года) старше 18 лет с ГЭРБ (негативная форма ГЭРБ, ГЭРБ I–II стадии по шкале Savary – Miller). Всем пациентам в течение 8 недель проводилось курсовое лечение Маалоксом (лечебные дозы – по 1 таб./саше 4 раза в сутки, при необходимости дозу увеличивали до 6 таб./саше), после чего больных переводили на поддерживающую терапию – по 1 таб./саше 2 раза в день в течение 8 недель (при необходимости дозу увеличивали). Через 8 недель лечения количество пациентов с положительной динамикой составило 94,4%, причем у 66,9% жалобы отсутствовали. К концу поддерживающей терапии жалобы отсутствовали у 61,2% больных, значительное улучшение отмечалось у 35,5% пациентов. Последующее наблюдение в течение двух месяцев

¹² Минушкин О.Н. Антацидные препараты в практике гастроэнтеролога // РМЖ. 2004. № 1. С. 43–47.



Маалокс®

5 преимуществ в борьбе с кислотозависимыми состояниями



Высокая кислотонейтрализующая активность¹



Цитопротективное действие¹



Не вызывает вторичной гиперсекреции²



Продолжительность ощелачивающего эффекта до 3,5 часов⁴



Не развивается синдром рикошета³



реклама



Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00.
Факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru. RU.MAA.12.09.01

¹Маев И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Учебно-методическое пособие, 2000, Москва, 48 стр. ²Инструкция по медицинскому применению препарата Маалокс®.
³Губергриц Н. Б. Применение Маалокса® в гастроэнтерологической практике // Сучасна гастроентерологія. 2002. № 4. С. 55-59. 4. Warrington S., Baisley K., Boyce M., Tejura B., Morocutti A., Miller N. (2002). Effects of rabeprazole, 20 mg, or esomepra-zole, 20 mg, on 24-h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 16: 1301-1307.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МААЛОКС®. Регистрационный номер: ПН-016126/01. Торговое название: Маалокс®. Лекарственная форма: суспензия для приема внутрь. Состав: пакетик 15 мл содержит магния гидроксид 600 мг, алюминия гидроксид 525 мг. Фармакотерапевтическая группа. Антацидное средство. Код АТХ: АТС – А02АХ. Показания к применению. Острый и хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острый гастроуденит, хронический гастроуденит с нормальной или повышенной секреторной функцией в фазе обострения, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюкс-эзофагит. Изжога после погрешностей в диете, приема лекарственных средств, алкоголя, никотина, кофе. Противопоказания. Хроническая почечная недостаточность, гиперчувствительность к компонентам препарата, беременность, гипофосфатемия, болезнь Альцгеймера. Способ применения и дозы. Через 1–1,5 ч. после еды или при возникновении болей. Маалокс® в виде суспензии принимают по 15 мл (1 пакет). Побочное действие. Иногда наблюдаются: запор, тошнота, рвота, изменение вкусовых ощущений. При длительном приеме высоких доз — гипофосфатемия, гиперкальциурия, гипокальциемия, остеопороз, остеомаляция, гипермагниемия. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Маалокс® может снижать абсорбцию различных лекарственных средств.

ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА МААЛОКС®



XII научно-практическая конференция «Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии»

Маалокс® является эффективным средством лечения больных с хроническим гастритом с сохраненной и повышенной секрецией. Месячного курса достаточно для стойкого купирования клинических проявлений.

показало: ремиссия заболевания сохранилась у 84,2% пациентов, рецидив заболевания отмечался у 15,8% (24), нежелательные явления – у 8,1% (тошнота – у 5 пациентов, диарея – у 1, запор – у 5, диарея средней тяжести – у 1). Нежелательные проявления не носили выраженного характера и не требовали отмены препарата. Результаты проведенного исследования в данной группе продемонстрировали высокую эффективность (94,4%) Маалокса в лечении ГЭРБ (неэрозивная форма ГЭРБ (НЭРБ) I–II стадии). Профилактический прием Маалокса обеспечивал сохранение ремиссии у 96,6% больных, эффект последствия – у 84,2%. Вторая группа включала 200 больных (30 пациентов в возрасте до 60 лет, 130 – старше 60 лет, 40 – в возрасте от 15 до 25 лет), 50% из них имели эрозивную форму ГЭРБ (ЭРБ). Пациенты получали Маалокс® в 4 приема – по 2 таблетки или саше через 1 час после еды и на ночь. Курс лечения составил 8 недель. На фоне терапии Маалоксом изжога купировалась в первые 3–9 дней (у больных НЭРБ – в первые 5 дней), эпителизация эрозий через 2 недели наблюдалась у 50% пациентов, через 4 недели – у 87,5%, а к концу курса – у 100% больных. Было отмечено, что у больных старше 60 лет кислотопродуцирующая функция имела нормо- и гипоацидность, клинические проявления исчезали раньше,

эпителизация эрозий начиналась раньше. У больных молодого возраста положительная динамика фиксировалась достоверно раньше, чем у больных старшей группы. По итогам исследования эффективность Маалокса в лечении ГЭРБ высоко оценена. Маалокс® является препаратом выбора у пациентов молодого возраста и больных старше 60 лет, причем лечение должно начинаться с назначения антацидов, поскольку использование ингибиторов протонной помпы на раннем этапе терапии значительно уменьшает эффективность антацидных препаратов.

Проведено изучение эффективности Маалокса у 250 пациентов с язвенной болезнью (155 мужчин, 95 женщин; средний возраст составил 36,5 лет). Согласно данным диагностики, размеры язв у больных варьировали от 0,5 до 1,7 см. У 20% больных язва в луковице ДПК была выявлена впервые, остальные страдали язвенной болезнью от 2 до 25 лет. Лечение проводилось Маалоксом в 4 приема – по 2 таблетки через час после еды и на ночь. Отмечалась хорошая переносимость препарата, лишь у 8% пациентов фиксировалось послабление стула. На фоне терапии Маалоксом купирование болей происходило на 3–5-е сутки, диспепсический симптомокомплекс – на 6-е сутки, запоры купировались на 5–6-е сутки (у 5% больных тенденция к запорам сохранялась), сроки рубцевания язвы в среднем составили 3 недели.

Таким образом, антацидные препараты (Маалокс®) применяются:

- как средство, стимулирующее процессы регенерации во II и III стадии язвы при недостаточной интенсивности рубцевания;

- для полноты восстановления слизистой в IV стадии язвы;
- у больных с небольшими размерами язвы – до 0,8–1 см;
- у больных с впервые выявленной язвой;

- в период отмены блокаторов секреции для предотвращения феномена «рикошета»;
- у больных с неосложненным течением язвы для профилактики рецидива.

Кроме того, эти препараты являются препаратами выбора для больных с невысокой агрессивностью желудочного сока.

Профессор О.Н. Минушкин представил результаты проведенного им анализа материалов по оценке эффективности Маалокса для лечения 370 больных разными формами гастрита, в том числе 90 больных с рефлюкс-гастритом после резекции желудка. В ходе исследования больным назначался Маалокс® в виде монотерапии по 1 таблетке или саше 4 раза через час после еды (доза могла быть увеличена при недостаточном эффекте). Курс лечения составил 2 месяца. Оценены также результаты обследования больных в контрольной группе, которые получали другие антацидные препараты. По данным исследования сделан вывод, что Маалокс® является эффективным средством лечения больных с хроническим гастритом с сохраненной и повышенной секрецией, а месячного курса достаточно для стойкого купирования клинических проявлений и восстановления поврежденной слизистой оболочки (эрозивные формы). Маалокс® также является средством выбора для больных с рефлюкс-гастритом.

Таким образом, антацидные препараты – эффективное средство лечения кислотозависимых заболеваний. Представленные данные позволяют сделать отбор больных, которым показано лечение антацидами. Особого внимания заслуживают ранние, неосложненные формы заболеваний и больные молодого возраста, которые только начинают лечение. Для детей, а также больных пожилого и старческого возраста антациды являются препаратом выбора. ●