



Гастроентерологія

Гепатологія

Колопроктологія



№ 3 (53) 2019 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37635



Член-кореспондент
НАМН України
Наталія Харченко

**Алкогольна хвороба
печінки: сучасне
трагування
в клінічних настанавах**

Читаєте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,
професор
Юрій Степанов

**Новітні технології
в теоретичній
та клінічній
гастроентерології**

Читаєте на сторінці **23**



Доктор медичних наук,
професор
Ігор Скрипник

**Кислотозалежні
захворювання у хворих
на цукровий діабет:
особливості клінічного
перебігу та лікування**

Читаєте на сторінці **26**



Доктор медичних наук,
професор
Татьяна Звягинцева

**Новые перспективы
лечения
гастроэзофагеальной
рефлюксной болезни**

Читаєте на сторінці **28**



Кандидат медичних наук
Яна Нікіфорова

**Шляхи оптимізації
ерадикаційної терапії
при хелікобактерній
інфекції**

Читаєте на сторінці **17**

Спазмомен[®]

Отілонію бромід

- ➔ **Отілонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі¹**
- ➔ **Отілонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування²**
- ➔ **Отілонію бромід добре переноситься²**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отілонію бромід 40 мг.

Показання. Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики у пацієнтів віком від 18 років, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника.

Протипоказання. Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Побічні реакції. При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен[®] добре переносився; мали місце повідомлення про незначну кількість побічних реакцій. У ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про окремі випадки шкірних реакцій гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк).

Особливості застосування. Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Спазмомен[®] не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН[®] 11.05.2018 № 908. Р.П. МОЗ України № UA/7146/01/01.

Виробник: БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінкер Бер 125,12489, Берлін, Німеччина.

1. Battaglia G. et al.: Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12(10): 1003-10

2. Clave P. et al.: Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome Aliment. Pharmacol Ther. 2011; 34(4):432-42

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» – Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Важлива подія в житті лікарів
внутрішньої медицини!

ГО «Українська гастроентерологічна Асоціація» запрошує взяти участь
у науково-практичній конференції з міжнародною участю

**XI Український
Гастроентерологічний тиждень,**

що відбудеться 3–4 жовтня 2019 року в м. Одеса,
вул. Генуезька 22, Інститут Регіонального розвитку.

Наукова програма передбачає пленарні та секційні засідання з обговоренням широкого
кола питань, проведення круглих столів, панельних дискусій, лекцій майстер-класу та ін.

В рамках конференції запланована робота секцій з питань діагностики, лікування та
профілактики хвороб:

- Стравоходу
- Шлунку
- Печінки та біліарної системи
- Підшлункової залози
- Кишечника, коморбідної патології

Будуть обговорені організаційні питання роботи Української гастроентерологічної асоціації та шляхи підвищення якості надання медичної допомоги хворим, питання правової бази роботи лікарів.

Заплановані секція з питань раціонального харчування в профілактиці та лікуванні захворювань органів травлення та інших органів і систем, з питань громадського здоров'я.

До участі в конференції запрошуються лікарі гастроентерологи, терапевти, ендоскопісти, сімейні лікарі, дієтологи та лікарі інших спеціальностей з України, країн СНД та Європи.



Реєстрація online
<http://ukrgastro.com.ua/>
Реєстрація на місці 03.10 з 8:00



IV НАУКОВИЙ КОНГРЕС З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
ДИТЯЧОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ**

28-29/11/2019

КОНФЕРЕНЦ-ХОЛ «ДЕПО»
УКРАЇНА, КИЇВ, ВУЛ. АНТОНОВИЧА, 52

ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ ЗА ТЕЛЕФОНОМ +38 (044) 469 11 40 ЗА ЕЛЕКТРОННОЮ АДРЕСОЮ ORG@GASTROKIDS.COM.UA АБО НА САЙТІ

WWW.GASTROKIDS.COM.UA

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ректор
Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського
національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України
і РАМН, директор Інституту генетичної та регенеративної медицини НАМН України

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри
акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор
Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
НМУ ім. О.О. Богомольця

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України,
директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії
НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України,
директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії
ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України

В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4
НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри
діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань
Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України,
науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології
опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,
директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, заступник директора з наукової роботи
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник
Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент
НАН України, завідувач відділу токсикології Інституту медицини праці НАМН України

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України,
віце-президент НАМН України, директор Інституту ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор
ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3
НМУ ім. О.О. Богомольця

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри
гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України,
заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
НАМН України»

В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України

М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор кафедри клінічної лабораторної діагностики
Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Ілона Цюпа**

Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37635

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:
Редакція (044) 521-86-98
Відділ маркетингу (044) 364-40-16
Відділ передплати і розповсюдження .. (044) 364-40-28

Газету віддруковано: «ТОВ «ЕССОР-С»
вул. Гайдара, 27, м. Київ, 01033.

Підписано до друку 23.09.2019 р.
Замовлення № 0000148.
Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи
точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв
та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе
рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу
редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер
«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціалі-
зованим виданням для медичних установ та лікарів.

Pere Clavé, Jan Tack

Ефективність отилонію броміду у лікуванні пацієнтів із синдромом подразненого кишечника

Синдром подразненого кишечника (СПК) – це хронічний циклічний рецидивуючий функціональний розлад, який супроводжується абдомінальним боєм (АБ), асоційованим із порушенням нормального спорожнювання кишечника або здуттям живота. СПК виявляють в 11,5% жителів Європи (Hunjin et al., 2003). Слід зазначити, що ця патологія негативно впливає на якість життя пацієнта, призводить до зниження працездатності та збільшення витрат на систему охорони здоров'я. Незважаючи на наявність чітких діагностичних критеріїв СПК (відповідно до Римського консенсусу), частота «невиявленого» діагнозу становить близько 50% (Hunjin et al., 2003). Крім того, досі немає чітких рекомендацій щодо фармакотерапії при СПК, у яких би були наведені конкретні показання, дози та режими застосування лікарських препаратів.

Отилонію бромід (ОБ) – це міотропний спазмолітик, який належить до класу дериватів амонію. Завдяки фармакодинамічним і фармакокінетичним властивостям препарат успішно застосовується для лікування пацієнтів із СПК. ОБ характеризується мінімальною системною абсорбцією, що зумовлює сприятливий профіль безпеки цього лікарського засобу.

Результати недавно проведеного клінічного дослідження показали, що ОБ має такий самий профіль безпеки та переносимості, як плацебо (Clavé et al., 2011). У дослідженні *in vitro* (використовували культуру клітин гладеньких м'язів товстої кишки людини) виявлено, що виражений спазмолітичний ефект ОБ зумовлений інгібуванням кальцієвих каналів L-типу, а також пригніченням тахікінінових і мускаринових рецепторів (Martinez-Cutillas et al., 2013). Взаємодія ОБ з тахікініновими рецепторами NK1/NK2 аферентних нервових закінчень впливає на висцеральну гіперчутливість – один із ключових механізмів розвитку СПК (Rychter et al., 2014).

Для аналізу ефективності ОБ у пацієнтів із СПК ми обрали три рандомізованих подвійних плацебо-контрольованих дослідження:

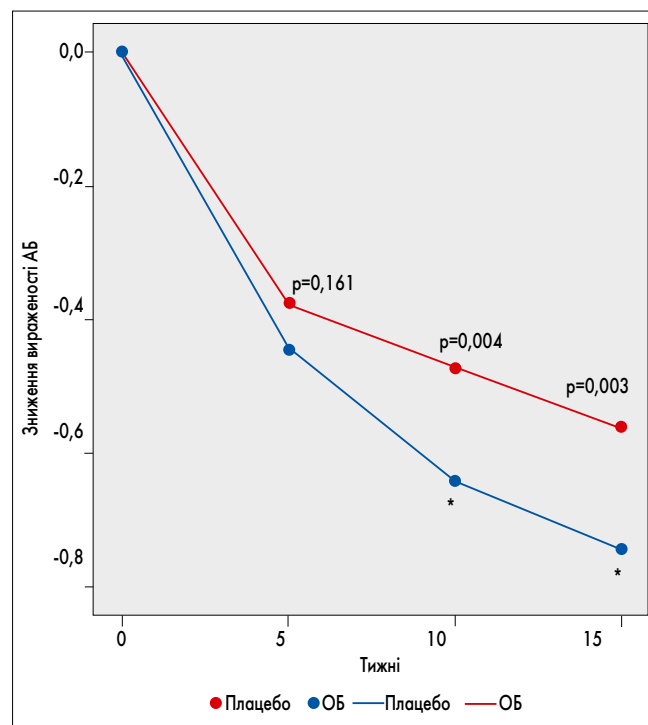


Рис. 1. Динаміка вираженості АБ на тлі застосування плацебо та ОБ

* $p < 0,05$ у загальній лінійній моделі [значне відхилення на 10-му і 15-му тижнях лікування].

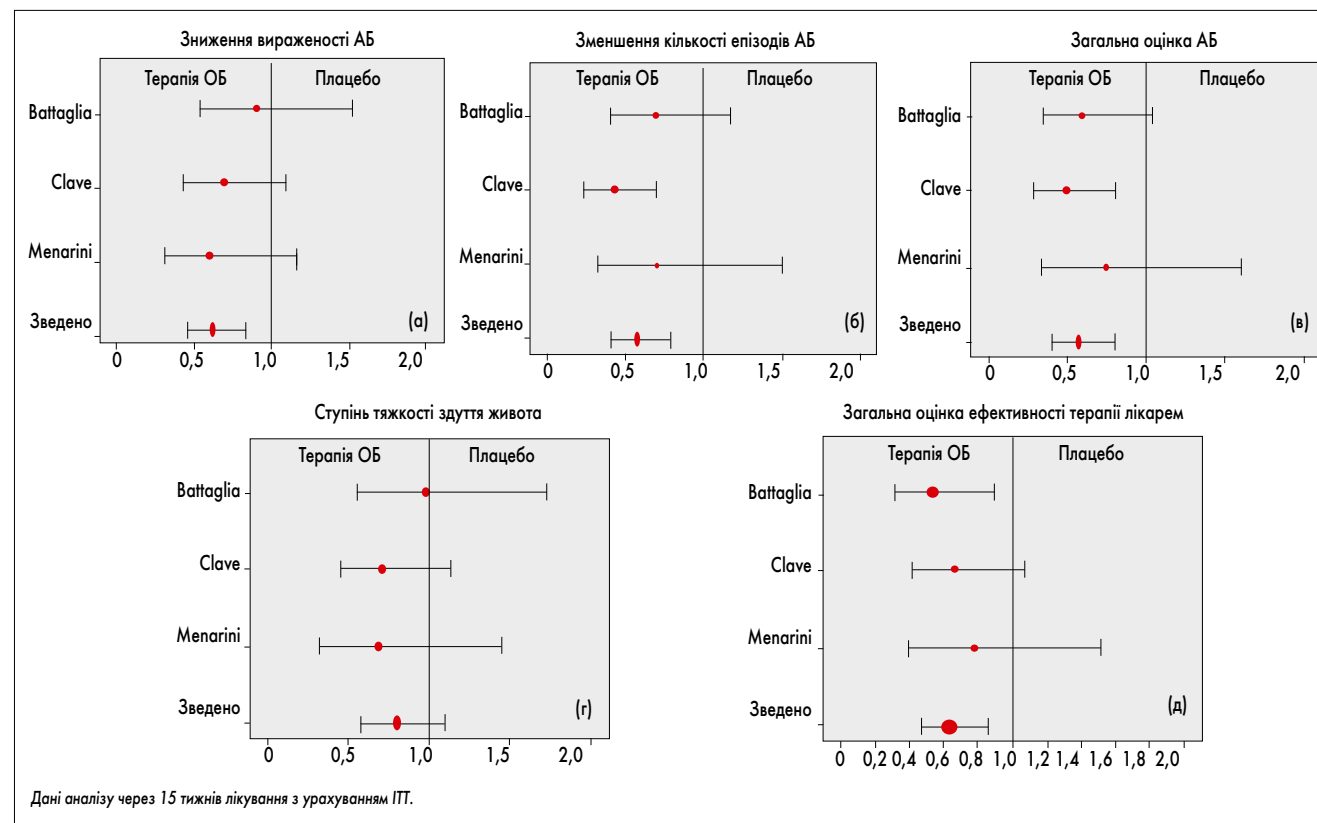


Рис. 2. Деревовидна діаграма (forest plot) – результати зведеного аналізу первинних показників ефективності (Battaglia et al., 1998; Clavé et al., 2011; Menarini IFR, 2012)

На рис. 2а продемонстровано, що в аспекті зниження вираженості АБ препарат ОБ забезпечує кращий терапевтичний ефект порівняно з плацебо (за опитуванням пацієнтів).

ОБ та частота епізодів АБ

Як і у випадку зниження вираженості АБ, помітне зменшення частоти епізодів АБ на тлі прийому ОБ спостерігалось на 10-му і 15-му тижнях (пацієнти, які отримували плацебо, повідомили про зменшення частоти епізодів АБ уже на 5-й тиждень, проте цей ефект не був тривалим). Співвідношення пацієнтів групи ОБ/плацебо (%) із позитивним терапевтичним ефектом в аспекті частоти епізодів АБ було таким: 54,5/47,4 на 5-му тижні; 67,4/58,6 на 10-му тижні; 73,0/60,6 на 15-му тижні. Таким чином, ОБ порівняно з плацебо забезпечував кращий терапевтичний ефект щодо зменшення частоти епізодів АБ (рис. 2б).

ОБ та загальна оцінка АБ

Зниження вираженості АБ за загальною оцінкою спостерігалось в обох групах, проте на 10-му та 15-му тижнях лікування кращі результати виявлені в учасників, котрі приймали ОБ (за ANOVA).

Співвідношення пацієнтів, що відповіли на терапію ОБ/плацебо (%) за загальною оцінкою АБ було таким: 60,5/54,9 на 5-му тижні; 71,8/62,4 на 10-му тижні; 77,2/65,8 на 15-му тижні лікування. Тобто ОБ порівняно з плацебо забезпечував кращий терапевтичний ефект за загальною оцінкою АБ (рис. 2в).

Вплив ОБ на частоту та консистенцію випорожнень

В обох групах спостерігалась нормалізація частоти випорожнень без істотних відмінностей у часі протягом періоду спостереження.

Частка пацієнтів, у яких нормалізувалась консистенція випорожнень, була більшою у групі, що приймала ОБ, порівняно з плацебо: на 5-му тижні 61,6% пацієнтів з групи ОБ та 53,9% – з групи плацебо повідомили про нормалізацію консистенції калу ($p=0,043$), через 15 тижнів лікування 74,8% хворих з групи ОБ та 68,5% з групи плацебо повідомили про позитивний ефект ($p=0,084$).

ОБ та здуття живота

Про зменшення метеоризму пацієнти групи плацебо повідомили уже на 5-му тижні лікування. Проте під час наступних візитів (на 10-му та 15-му тижнях) частка пацієнтів з позитивною динамікою була вищою у групі ОБ.

Співвідношення пацієнтів групи ОБ/плацебо (%) із позитивною терапевтичною відповіддю щодо зменшення метеоризму було таким: 43,8/40,8 на 5-му тижні; 57,7/49,1 на 10-му тижні; 59,2/53,7 на 15-му тижні. Отже, ОБ порівняно з плацебо забезпечував кращий терапевтичний ефект щодо зменшення метеоризму через 15 тижнів лікування (рис. 2г).

Оцінка ефективності терапії ОБ лікарями

Згідно з оцінками лікарів, співвідношення пацієнтів з групи ОБ/плацебо (%), у яких було відмічено регрес симптомів СПК, становило 62,6/46,5 на 5-му тижні; 74,6/59,7 на 10-му тижні і 79,1/67,3 на 15-му тижні лікування. На тлі прийому ОБ загальна ефективність терапії була оцінена як відмінна у 38,5% хворих на 5-му тижні, у 55,0% – на 10-му тижні і у 63,9% на 15-му тижні. На рис. 2д продемонстровано терапевтичні ефекти ОБ і плацебо за загальною оцінкою стану пацієнта лікарем.

Обговорення

Проведений аналіз трьох досліджень дав змогу продемонструвати, що ОБ є ефективнішим за плацебо у лікуванні пацієнтів з СПК (за оцінкою лікаря та самого пацієнта). Пацієнти, які приймали ОБ, відзначали зниження вираженості симптомів СПК на 10-му тижні лікування, найбільш вираженим терапевтичний ефект був на 15-му тижні лікування і утримувався надалі.

ОБ'єднаний аналіз клінічних випробувань підкріплений потужною базою, в основі якої лежать 3 незалежних наукових дослідження зі спільним дизайном, використання показника ІТТ (з англ. intention-to-treat – намір лікувати, термін означає аналіз результатів дослідження з моменту рандомізації пацієнтів), сувору оцінку ефекту плацебо, дотримання критеріїв включення/виключення, оцінка динаміки перебігу СПК лікарем і пацієнтом, застосування статистичних методів аналізу результатів.

Ефективність ОБ у лікуванні пацієнтів із СПК пов'язана з його фармакодинамічними характеристиками, завдяки яким препарат знижує підвищену больову чутливість і нормалізує моторику кишечника (Drossman et al., 2002). Висцеральна гіперчутливість асоційована з вираженістю АБ, а розлад моторики кишечника – з частотою епізодів АБ і порушенням транзитної функції травного каналу (Kanazawa et al., 2008). Виникнення АБ зумовлене подразненням нервових закінчень, розташованих у стінці кишечника, внаслідок сильного тонічного або фазного скорочення у разі низького порогу больової чутливості (Clavé, 2011). ОБ діє на гладенькі м'язи, аферентні нервові закінчення, тим самим регулюючи моторику кишечника (Rychter et al., 2014). Результати наукових досліджень свідчать, що на тлі лікування ОБ знижується висцеральна гіперчутливість кишечника у пацієнтів при балонній дилатації прямої кишки та хворих із СПК (Baldi et al., 1992; Czimmer et al., 2001). Сильний терапевтичний ефект ОБ зумовлений комплексною дією засобу: нормалізацією посиленних перистальтичних рухів кишечника та пригніченням ноцицепторів у його стінці.

Ther Adv Gastroenterol, 2017, Vol. 10(3): 311-322.

Переклада з англ. Ілона Цюпа

КОНТРОЛОК®



antoprazole

Надійний контроль кислотності*

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Контролок®.

Торгова назва: Контролок®. **Діюча речовина:** pantoprazole. **Лікарська форма.** Таблетки гастрорезистентні, що містять 22,57 або 45,1 мг пантопразолу сесквігідрату натрію (що еквівалентно 20,0 або 40,0 мг пантопразолу); порошок для розчину для ін'єкцій, 1 флакон містить 42,3 мг пантопразолу натрію (що еквівалентно 40,0 мг пантопразолу). **Фармакотерапевтична група.** Препарат для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ A02B C02. **Показання.** Таблетки 40 мг: *Дорослі та діти віком від 12 років:* рефлюкс-езофагіт. *Дорослі:* ерадикація *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з *H. pylori*-асоційованими виразками шлунка і дванадцятипалої кишки в комбінації з відповідними антибіотиками, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани; Таблетки 20 мг: *Дорослі та діти віком від 12 років:* симптоматичне лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, тривале лікування і профілактика рецидивів рефлюкс-езофагіту. *Дорослі:* профілактика утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ протягом тривалого часу; Порошок для розчину для ін'єкцій: *Дорослі:* Рефлюкс-езофагіт, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка; синдром Золлінгера-Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. *Діти:* порошок для розчину для ін'єкцій не рекомендується застосовувати дітям (віком до 18 років), так як дані про безпечність та ефективність препарату для цієї вікової категорії обмежені. Таблетки 40 та 20 мг: не рекомендується застосовувати у дітей віком до 12 років, так як дані про безпечність та ефективність препарату для цієї вікової категорії обмежені. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини, похідних бензimidазолу або будь-якого компонента препарату. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол інгібує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічної блокади протонних pomp парієтальних клітин. **Побічні реакції:** Найбільш часті – діарея, головний біль (виникали приблизно у 1% пацієнтів), поліпи з фундальних залоз (доброякісні), тромбоемболія у місці введення (порошок для розчину для ін'єкцій). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник:** Таблетки – Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Порошок для розчину для ін'єкцій – Такеда ГмбХ, Німеччина/Takeda GmbH, Germany. **Р. п. МОЗ України:** №UA/9054/01/01, №UA/0106/01/02, №UA/0106/02/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09.

* Кислотність шлункового соку. Scholten T, et al. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:587–594.



ТОВ «Такеда Україна»:
03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11,
тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua



A. Kowalczyz, M. Gruchala, Польща

Застосування пантопразолу при серцево-судинних захворюваннях

Інгібітори протонної помпи (ІПП) часто призначають пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), що отримують антиагрегантну/антикоагулянтну терапію, одним із найчастіших побічних ефектів якої є розвиток шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) [1, 2]. Розуміння показань до призначення ІПП та принципів підбору антисекреторного препарату у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком є вкрай важливими для оптимізації терапії з метою зниження ризику розвитку небажаних ефектів від прийому антитромботичних засобів при збереженні їх ефективності.

Механізм дії ІПП ґрунтується на селективному гальмуванні протонної помпи (K^+/H^+ -АТФ-ази), що зумовлює тривале зниження секреції кислоти парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка. Варто пам'ятати, що за рахунок зниження кислотності шлунка спостерігається посилення секреції гастрину [3, 4]. Найбільш поширені показання до призначення ІПП включають: лікування виразки шлунка та дванадцятипалої кишки (особливо пов'язаних з інфекцією *Helicobacter pylori*), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та профілактика її рецидивів, лікування синдрому Золлінгера — Еллісона. ІПП також використовують для профілактики виразкової хвороби при тривалому застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів [1-3]. Крім того, ІПП дають змогу ефективно знижувати ризик розвитку ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у пацієнтів, що отримують антитромботичні препарати та схильні до виникнення таких ускладнень [1, 2].

Одним із найбільш поширених у клінічній практиці ІПП є пантопразол, який характеризується дуже високою ефективністю та забезпечує загоєння виразки шлунка та дванадцятипалої кишки протягом 2-8 тижнів, а усунення симптомів ГЕРХ — через 7 днів [2-4]. Слід також підкреслити, що пантопразол є одним з найбезпечніших ІПП для комбінованого призначення з антиагрегантами, особливо у випадку одночасного застосування з клопідогрелом [1, 2].

Порівняння пантопразолу з іншими ІПП

Після перорального прийому пантопразол повністю всмоктується в травному тракті, а його біодоступність становить 77%. Їжа не впливає на біодоступність препарату, але може вплинути на максимальну затримку його дії. Близько 98% діючої речовини зв'язується з білками плазми крові. T_{max} становить приблизно 2-3 год, а $T_{1/2}$ — всього 1,5 год, однак ці показники не корелюють з реальною тривалістю гальмівного впливу на секрецію соляної кислоти. Метаболізм пантопразолу відбувається тільки у печінці за участю цитохрому P_{450} , метаболіти виводяться головним чином нирками [3, 4]. Істотних взаємодій з іншими препаратами, що метаболізуються системою цитохрому P_{450} , переважно не спостерігається. Проте, як і всі ІПП, пантопразол може впливати на біодоступність інших лікарських засобів, особливо тих, що потребують кислотного середовища для ефективної дії [3, 4]. У клінічній практиці також спостерігався значний вплив пантопразолу та інших ІПП на міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), яке значно підвищувалося під час супутньої терапії варфарином. Тому на початку застосування ІПП, особливо у разі

призначення цих препаратів у високій дозі, слід контролювати антикоагулянтну терапію для профілактики небезпечних коливань МНВ [1-4].

Для пантопразолу характерна дуже висока ефективність, що забезпечується його прийомом у дозі 40-80 мг при лікуванні виразкової хвороби, та 40 мг при лікуванні ГЕРХ та ерадикації *H. pylori*. Доза пантопразолу для підтримувальної терапії та профілактики рецидивів зазвичай не перевищує 20 мг на добу [3, 4].

Лікування усіма ІПП може зумовлювати виникнення таких побічних явищ, як головний біль, запаморочення, біль у животі, діарея, нудота, метеоризм, запори, шкірні висипання. Рідше з'являються слабкість, втома або підвищується рівень печінкових ферментів. Дискомфорт у шлунку найчастіше є наслідком росту кишкової бактеріальної флори на тлі зниження кислотності. Крім того, було продемонстровано достовірну залежність між тривалою терапією ІПП та дефіцитом мікроелементів, особливо магнію. У пацієнтів із цирозом печінки застосування ІПП також може збільшити ризик виникнення спонтанного бактеріального перитоніту [3-4].

Деякі автори припускають несприятливий вплив ІПП на частоту серцево-судинних подій. С.І. Shih та співавт. показали, що застосування ІПП може підвищувати частоту інфаркту міокарда. Подібні спостереження були зроблені також Н.Н. Shah та співавт. [5-6]. Через відсутність великих рандомізованих досліджень, присвячених цій проблемі, результати зазначених наукових робіт все ще залишаються суперечливими. Крім того, за висновками більшості дослідників, переваги лікування ІПП перевищують потенційний ризик серцево-судинних ускладнень [1, 2, 5].

Показання до застосування ІПП у пацієнтів з ССЗ

В останні роки неухильно зростає кількість пацієнтів, що отримують антитромботичні препарати [7]. У зв'язку з інтенсивним розвитком інвазивної кардіології популяція пацієнтів, що перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), значно збільшилась. Особливо слід відзначити зростання кількості імплантаций стентів з покриттям, що супроводжуються подвійною антиагрегантною терапією (ПАТ) протягом кількох місяців. До найпоширеніших показань до призначення антитромботичної терапії належать: тромбоемболічна профілактика при фібриляції/тріпотінні передсердь, профілактика та лікування венозної тромбоемболічної хвороби та запобігання її рецидиву, а також профілактика тромбоемболічних подій у пацієнтів зі штучними клапанами серця [7].

Зростає також кількість пацієнтів, що отримують потрійне лікування, тобто окрім двох антиагрегантів додатково приймають антикоагулянт. Переважна кількість таких осіб мають фібриляцію передсердь після проведення планового ЧКВ або після гострого коронарного синдрому. Тривала антитромбоцитарна та/або антикоагулянтна терапія значно підвищує ризик розвитку геморагічних ускладнень [1, 2, 7]. Слід підкреслити, що виникнення геморагічних ускладнень значно погіршує прогноз, збільшує частоту кардіоваскулярних подій та істотно знижує комплаєнс пацієнтів, які отримують антитромботичну терапію.

За наявності факторів ризику шлунково-кишкових ускладнень пацієнти потребують профілактичних заходів, включаючи фармакологічну профілактику за допомогою ІПП [1, 2, 7]. Таким чином, у всіх пацієнтів, що надалі будуть отримувати антиагрегантну та/або антикоагулянтну терапію, слід оцінювати потенційний ризик виникнення шлунково-кишкових ускладнень.

У 2009 р. національні консультанти у галузі внутрішньої медицини, гастроентерології та кардіології на підставі рекомендацій ACCF/ANA/ACG сформулювали Консенсус з принципів профілактики ускладнень з боку ШКТ під час антитромботичного лікування, в якому особливо увагу приділено наявності факторів ризику й алгоритму прийняття рішень [1]. В останніх рекомендаціях щодо лікування гострого інфаркту міокарда з елевациєю сегмента *ST* було оновлено й уточнено показання до застосування ІПП у пацієнтів, що отримують ПАТ [8]. Терапія ІПП рекомендована пацієнтам з високим ризиком розвитку ШКК, що отримують два антиагрегантних препарати.

Хворі, які приймають три антитромботичні препарати, належать до групи особливо високого ризику розвитку ускладнень з боку ШКТ [1, 2, 7]. Таким пацієнтам рекомендована не тільки рутинна терапія ІПП, а й точна оцінка ішемічного та геморагічного ризику перед призначенням потрійної терапії та визначенням її тривалості, якомога швидший початок потрійної терапії, надання переваги клопідогрелу при виборі антиагрегантного препарату, застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низькій дозі, надання переваги новим пероральним антикоагулянтам (НПАК) перед антагоністами вітаміну К з метою досягнення низького терапевтичного діапазону МНВ (2,0-2,5) [7].

Який ІПП призначити пацієнту, що отримує антитромботичну терапію? ІПП та антиагреганти

Вибір ІПП у пацієнтів, що отримують антиагрегантну терапію, не повинен бути випадковим. Особливої уваги при цьому потребують пацієнти, які застосовують подвійну антиагрегантну та потрійну антитромботичну терапію, що включає клопідогрел. Клопідогрел є проліками, які проходять двоступеневу конверсію в печінці до активного інгібітора $P2Y_{12}$. Спочатку за участю ізоферментів $CYP1A2$, $CYP2B6$ та $CYP2C19$ утворюється 2-оксо-клопідогрел, який згодом за участю $CYP2B6$, $CYP2C19$ та $CYP3A4$ окислюється до активного метаболіту, що і зв'язується з рецептором $P2Y_{12}$ [2-4]. Варто зазначити, що в 1/3 пацієнтів, які отримують клопідогрел, спостерігається поліморфізм $CYP2C19$, що може бути причиною зниження конверсії проліків до активного метаболіту [7]. На основі результатів багатьох досліджень

було показано, що деякі ІПП можуть негативно взаємодіяти з клопідогрелом, і це призводить до зниження його ефективності. Більшість повідомлень стосуються омепразолу, який через пригнічення активності $CYP2C19$ перешкоджає конверсії проліків до активного метаболіту [9-14]. Насправді всі ІПП, хоча і різною мірою, негативно впливають на антитромбоцитарну активність клопідогрелу.

Слід підкреслити, що питання несприятливого впливу ІПП на частоту кардіоваскулярних подій у пацієнтів, які отримували клопідогрел, остаточно не вирішене [2].

На думку деяких авторів, тип призначеного ІПП не має істотного впливу на прогноз у таких пацієнтів [2, 15-17]. Так, у дослідженні PRODIGY після проведення ЧКВ у пацієнтів, які отримували ПАТ (АСК + клопідогрел), не спостерігалось вищої частоти виникнення серцево-судинних подій [18]. На думку інших дослідників, додавання ІПП пацієнтам, які отримували ПАТ (АСК + клопідогрел), значно підвищує ризик настання серцево-судинних подій [19-21]. Результати одного дослідження свідчать про вищий ризик розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів, що перенесли гострий коронарний синдром та отримували ІПП, за винятком пантопразолу [13]. Варто, однак, зазначити, що до групи пацієнтів, які лікувалися ІПП, найчастіше входили особи з численними супутніми захворюваннями [2]. Однак через відсутність великих рандомізованих досліджень, що враховували б можливість несприятливих фармакологічних взаємодій у пацієнтів, які отримували клопідогрел, при виборі ІПП слід віддавати перевагу саме пантопразолу [1-2].

ІПП та антикоагулянти

Слід окремо розглянути пацієнтів, які отримують потрійну антитромботичну терапію, тобто два антиагреганти та один антикоагулянт (переважно варфарин або НПАК). Ризик розвитку геморагічних ускладнень у цій групі хворих значно підвищується, тому профілактику з використанням ІПП слід починати негайно [1, 2, 7]. В одному з останніх досліджень, проведених у пацієнтів, що отримували АСК, АСК + ривароксабан або тільки ривароксабан, призначення пантопразолу значно знижувало ризик виникнення кровотечі з наявних у пацієнта уражень слизової оболонки ШКТ [25]. Більшість ІПП значно прискорюють абсорбцію варфарину, а також можуть спричиняти коливання рівнів МНВ, яке слід регулярно контролювати під час супутньої терапії АСК. На сьогодні не продемонстровано клінічно значущого впливу ІПП на ефективність антикоагулянтної терапії (як інгібіторами фактора Іа, так і Ха) [2].

Висновки

Профілактика тромбоемболічних подій є важливим напрямом фармакотерапії пацієнтів із різними ССЗ. Проте тривала антитромботична терапія пов'язана зі значним підвищенням ризику виникнення такого ускладнення, як кровотеча. Пацієнти з додатковими факторами ризику становлять групу особливо схильних до геморагічних ускладнень. При необхідності використання у таких хворих ІПП, слід пам'ятати про важливість правильного підбору ІПП для підтримки необхідного балансу між безпекою та ефективністю антитромботичної терапії.

Kowalczyz A., Gruchala M.
Zastosowanie pantoprazolu w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Świat medycyny i farmacji, 8 (219), 2019.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Переклад з польськ. Ігор Кравченко

UA/ (PRIF)/0919/0040

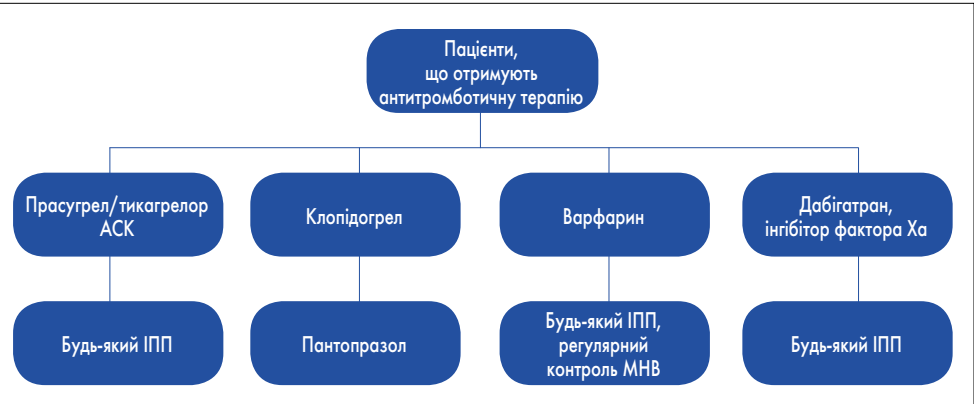


Рис. Алгоритм лікування ІПП у пацієнтів, що отримують антитромботичну терапію (за умови показань згідно з інструкцією; модифіковано за I.S. Agewall et al., 2013)

Застосування пантопризолу при серцево-судинних захворюваннях

КОМЕНТАРІ ЕКСПЕРТІВ



С.М. Ткач, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ

Інгібітори протонної помпи (ІПП) на сьогоднішній день являються одними з найбільш використовуваних медикаментів в клінічній внутрішній медицині. В наші часи ІПП стоять на одному з перших місць серед 5 найбільш розповсюджених препаратів за кількістю потребителів. В наші часи їх використовують приблизно 5% населення розвинутих країн, а річний обсяг продажів перевищує 10 млрд доларів США. Ввиду своєї високої доказаної ефективності та безпеки деякі ІПП вже перешли в ряд безрецептурних препаратів.

ІПП являються основними препаратами для лікування кислотно-залежних захворювань (ГЕРБ і синдром Барретта, пептична виразкова хвороба, синдром Золлінгера – Елісона), НПВП-гастропатій, для ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*, функціональної диспепсії. Крім того, в останні роки ІПП широко використовують для профілактики шлунково-кишкових кровотеч (ЖКТ) у кардіологічних хворих, які отримують антиагрегантну/антикоагулянтну терапію.

Так, в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) по лікуванню гострого коронарного синдрому у пацієнтів без персистируючого підвищення сегмента ST (2016) ІПП рекомендують хворим, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію (ДАТТ) і мають високий ризик розвитку ЖКТ (отягощений анамнез по виразковій хворобі і шлунково-кишковим кровотечам, прийом антикоагулянтів, тривале застосування НПВП/кортикостероїдів при наявності ≥ 2 з нижчеперелічених факторів: вік ≥ 65 років, диспепсія, ГЕРБ, інфікування *Helicobacter pylori*, хронічне вживання алкоголю). Хворі, які отримують три препарати (2 антиагреганти і один антикоагулянт), належать до групи високого ризику розвитку ускладнень з боку ЖКТ. Їм слід проводити не тільки рутинну профілактику ІПП, але й оцінювати ризик ішемічного та геморагічного інсульту перед призначенням тривалої терапії та визначення її тривалості, застосовувати аспирин в низькій дозі, при виборі антиагрегантного препарату віддавати перевагу клопидогрелу і новим пероральним антикоагулянтам (ривороксабан) перед антагоністами вітаміну К (варфарин).

Условно классические ИПП делятся на препараты I поколения (омепразол и лансопризол) и II (пантопризол и рабепразол). Хотя по конечному кислотоподающему эффекту все ИПП примерно одинаковы, недостатком препаратов I поколения является зависимость их эффективности от генетического полиморфизма печеночного изофермента CYP2C19, ответственного за их метаболизм, а также определенный риск нежелательных межлекарственных взаимодействий при одновременном приеме с некоторыми другими препаратами, также метаболизирующимися изоферментами печеночной системы цитохрома P₄₅₀, такими как антиконвульсанты, седативные препараты и миорелаксанты (фенитоин, мефенитоин, диазепам, флунизат, фенорбарбитал, гексобарбитал, мефобарбитал и кариспродол). К еще более важным субстратам CYP2C19 относятся также антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин, венлафаксин, имипрамин, клонипрамин, тримипрамин, амитриптилин, нортриптилин) и некоторые другие часто применяющиеся лекарства (пропранолол, варфарин и клопидогрел).

При необходимости длительного сочетанного применения ИПП и этих медикаментов в качестве препарата выбора рассматривается ИПП II поколения пантопризол (**Контролок**), в отношении которого отмечены только единичные случаи лекарственного взаимодействия. Пантопризол также не дает клинически значимых перекрестных реакций с НПВП, в первую очередь с диклофенаком, который является одним из наиболее часто применяющихся препаратов этой группы. Поэтому при высоком риске возникновения НПВП-гастропатий, когда требуется дополнительное превентивное назначение ИПП, препаратом выбора также является пантопризол (**Контролок**).



Г.Д. Радченко, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення симптоматичних гіпертензій ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Активна агрегація тромбоцитів та їх агрегація є провідним механізмом виникнення коронарного тромбозу, а антитромбоцитарна терапія стала обов'язковою складовою лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС). Крім того, пацієнти з ІХС можуть мати додаткові показання до супутнього застосування пероральних антикоагулянтів (ПАК): фібриляція передсердь (ФП), захворювання периферичних артерій (ЗПА), протезування клапанів серця, профілактика венозних тромбоемболій тощо. При цьому дуже важливо зберегти баланс між запобіганням ішемічним подіям і підвищенням ризику розвитку кровотеч, частота яких значно збільшується при використанні

подвійної та потрійної антитромбоцитарної терапії, показання до якої значно розширилися в останні роки (табл.).

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) з діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому (ХКС) 2019 р., супутнє використання ІПП показане пацієнтам, які отримують монотерапію АСК, ПАТ або монотерапію ПАК за наявності високого ризику розвитку гастроінтестинальних кровотеч (клас I, рівень A). Ці рекомендації ґрунтуються на результатах досліджень, які продемонстрували, що ІПП значно зменшують вірогідність шлунково-кишкових геморагій. Проте також отримано дані, що свідчать про зменшення ефективності антитромбоцитарної терапії, а особливо клопидогрелу, на фоні використання ІПП. Вважається, що ІПП можуть пригнічувати активність CYP2C19 і таким чином перешкоджати конверсії клопидогрелу до його активного метаболіту інгібітора P2Y₁₂. Це частково пояснює те, що в деяких дослідженнях спостерігалось підвищення ризику виникнення серцево-судинних подій на фоні застосування ІПП порівняно з групою пацієнтів, які не приймали ІПП. Але більшість цих повідомлень стосувалася омепразолу та езомепразолу. Щодо пантопризолу таких даних не отримано, навіть навпаки – в одному дослідженні продемонстровано, що ризик виникнення інфаркту міокарда у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром, підвищувався на фоні застосування ІПП за винятком пантопризолу. У рекомендаціях з діагностики та лікування ХКС (ESC-2019) чітко прописано: поєднане призначення омепразолу або езомепразолу з клопидогрелом в цілому не рекомендоване. Сьогодні в Україні найбільш поширеною ПАТ є комбінація АСК саме з клопидогрелом. Останній входить у національний перелік «Доступні ліки» та підлягає державній реімбурсації.

Венозні тромбоемболії є третьою за частотою причиною смерті в США (2015). Їх лікування та профілактика включають застосування ПАК. Всі ПАК поділяють на антагоністи вітаміну К (АВК) та так звані НПАК (інгібітори фактора X, тромбіну). Але, незважаючи на існування значної кількості препаратів і постійне розроблення нових, частота повторних тромбоемболічних ускладнень залишається відносно високою при тому, що частота кровотеч на тлі прийому ПАК також збільшується. Однією з причин недостатньої ефективності ПАК, а саме АВК, може бути зміна їх всмоктування на фоні застосування ІПП. Необхідно ретельніше контролювати МНВ на фоні супутнього прийому АВК та ІПП. Водночас негативна взаємодія НПАК та ІПП не описана, а в дослідженні COMPASS спостерігалось достовірне зниження ризику шлунково-кишкових кровотеч на фоні застосування пантопризолу.

Таким чином, в еру профілактики тромбоемболічних ускладнень, коли антитромбоцитарна терапія стає більш агресивною, значно зростає ризик виникнення кровотеч, у тому числі шлунково-кишкових. ІПП можуть знижувати ризик останніх, проте прийом деяких ІПП асоціюється із збільшенням ризику розвитку ішемічних ускладнень. Тому важливим є правильний вибір ІПП, який дозволить зберегти оптимальний баланс користь/безпеку.

Табл. Рекомендації ESC-2019 щодо діагностики та лікування ХКС

Рекомендації	Клас	Рівень
АТ у пацієнтів з ХКС на синусовому ритмі		
АСК 75-100 мг/добу рекомендовано пацієнтам, що перенесли ІМ або реваскуляризацію	I	A
Клопидогрел 75 мг/добу рекомендовано як альтернативу АСК у пацієнтів з непереносимістю АСК	I	B
Клопидогрел 75 мг/добу може обговорюватися як той, що має переваги над АСК, у пацієнтів із наявністю/відсутністю симптомів ЗПА або ішемічного інсульту чи ТІА в анамнезі	IIb	B
АСК 75-100 мг/добу може розглядатися у пацієнтів без ІМ або реваскуляризації в анамнезі, але з наявністю даних щодо ІХС, отриманих при візуалізаційних дослідженнях	IIb	C
Додавання другого антитромбоцитарного препарату до АСК для тривалої вторинної профілактики може обговорюватися у пацієнтів з високим ризиком виникнення ішемічних подій і без високого ризику розвитку кровотеч	IIa	A
Додавання другого антитромбоцитарного препарату до АСК для тривалої вторинної профілактики може обговорюватися у пацієнтів з щонайменше помірним ризиком виникнення ішемічних подій і без високого ризику розвитку кровотеч	IIb	A
АТ після коронарного інтервенційного втручання у пацієнтів з ХКС на синусовому ритмі		
АСК 75-100 мг/добу рекомендована після стентування	I	A
Клопидогрел 75 мг/добу після навантаження (600 мг або >5 днів підтримувальної терапії) рекомендований додатково до АСК протягом 6 міс після коронарного стентування (незалежно від типу стента) або протягом меншого терміну (1-3 міс) за наявності ризику розвитку небезпечних для життя кровотеч	I	A
Клопидогрел 75 мг/добу після навантаження (600 мг або >5 днів підтримувальної терапії) повинен обговорюватися для призначення протягом 3 міс у пацієнтів з високим ризиком розвитку небезпечних для життя кровотеч	IIa	A
Клопидогрел 75 мг/добу після навантаження (600 мг або >5 днів підтримувальної терапії) може обговорюватися для призначення протягом 1 міс у пацієнтів з дуже високим ризиком розвитку небезпечних для життя кровотеч	IIb	C
Прасугрел або тикагрелор можуть обговорюватися як початкова терапія при специфічних, пов'язаних із високим ризиком ситуаціях елективного стентування (наприклад, субоптимальне встановлення стента або інші процедурні характеристики, асоційовані із тромбозом стента; складне ураження стовбура лівої коронарної артерії; багатосудинне стентування), або якщо ПАТ не можна застосовувати через непереносимість АСК	IIb	C
АТ у пацієнтів з ХКС і фібриляцією передсердь		
Коли ПАК призначають пацієнтам з ФП, то НПАК мають переваги перед АВК, якщо немає протипоказань до їх застосування	I	A
Довготривала АКТ (НПАК або АВК) рекомендована пацієнтам з ФП і кількістю балів за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 для чоловіків та ≥ 3 для жінок	I	A
Тривала АКТ (НПАК або АВК) повинна обговорюватися у пацієнтів з ФП і кількістю балів за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 для чоловіків та 2 для жінок	IIa	B
АСК 75-100 мг/добу (або клопидогрел 75 мг/добу) можуть обговорюватися для додавання до АКТ у пацієнтів з ФП, ІМ в анамнезі або з високим ризиком настання повторних ішемічних подій без високого ризику розвитку кровотечі	IIb	B
АТ у пацієнтів після ПКІ з ФП та іншими показаннями для АТ		
Рекомендоване призначення АСК і клопидогрелу пацієнтам після стентування	I	C
У пацієнтів, яким підходить призначення НПАК, останні мають переваги перед АВК в комбінації з АТ	I	A
Коли використовується ривороксабан та високий ризик розвитку кровотеч переважає ризик формування тромбозу стента або ішемічного інсульту, ривороксабан у дозі 15 мг 1 р/добу має переваги над дозою 20 мг/добу як тривала терапія, яка супроводжує прийом 1 або 2 антитромбоцитарних препаратів	IIa	B
Коли використовується дабігатран і ризик розвитку кровотеч переважає ризик формування тромбозу стента або ішемічного інсульту, дабігатран у дозі 110 мг 2 р/добу має переваги над дозою 150 мг 2 р/добу як тривала терапія, яка супроводжує прийом 1 або 2 антитромбоцитарних препаратів	IIa	B
Після неускладненої ПКІ раннє припинення прийому АСК (<1 тижня) та продовження – ПАК і клопидогрелу повинно розглядатися, якщо ризик розвитку тромбозу стента є низьким або якщо ризик виникнення кровотечі переважує над ризиком формування тромбозу стента незалежно від типу стента	IIa	B
Потрійна терапія АСК, клопидогрелом і ПАК >1 міс повинна обговорюватися, коли ризик формування тромбозу стента перевищує ризик розвитку кровотеч, з загальною тривалістю <6 міс, яка визначається за оцінкою ризиків на момент виписування зі стаціонару	IIa	C
У пацієнтів з показаннями до прийому АВК у комбінації з АСК та/або клопидогрелом дозу АВК слід коригувати дуже обережно з досягненням МНВ 2,0-2,5	IIa	B
Подвійна терапія ПАК та/або тикагрелором чи прасугрелом може обговорюватися як альтернатива потрійній терапії (ПАК, АСК і клопидогрел) у пацієнтів з помірним або високим ризиком розвитку тромбозу стента незалежно від типу стента	IIb	C
Використання тикагрелору або прасугрелу не рекомендоване як частина потрійної АТ з АСК та ПАК	III	C
Використання ІПП		
Супутнє використання ІПП рекомендоване пацієнтам, які отримують монотерапію АСК, ПАТ або монотерапію ПАК за наявності високого ризику розвитку гастроінтестинальних кровотеч	I	A

АТ – антитромбоцитарна терапія; ХКС – хронічний коронарний синдром; ІМ – інфаркт міокарда; ТІА – транзиторна ішемічна атака; ФП – фібриляція передсердь; АВК – антагоністи вітаміну К; АКТ – антикоагулянтна терапія; ПКІ – перування коронарна інтервенція.

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Застосування пантопрозолу

при серцево-судинних захворюваннях

A. Kowalczyz, M. Gruchala 5-6

Неалкогольная жировая болезнь печени

и метаболический синдром – неразрывный тандем

или совпадение?

Т.А. Соломенцева 32-33

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

Ефективність отилонію броміду

у лікуванні пацієнтів із синдромом подразненого кишечника

P. Clavé, J. Tack 3

Інфліксимаб та запальні захворювання кишечника

K. Paramichael, S. Lin, M. Moore та ін. 10-11

Применение *Saccharomyces boulardii*

в современной клинической практике

С.М. Ткач 15-16

Шляхи оптимізації ерадикаційної терапії

при хелікобактерній інфекції

Я.В. Нікіфорова 17-19

Современные подходы к лечению легкого

и среднетяжелого неспецифического язвенного колита

С.М. Ткач, А.Э. Дорофеев, Ю.Г. Кузенко 21-22

Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології

Ю.М. Степанов, В.І. Цимбалюк, І.М. Скрипник та ін. 23

Новые перспективы лечения гастроэзофагеальной

рефлюксной болезни

Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай 28-29

ГЕПАТОЛОГИЯ

Алкогольна хвороба печінки:

сучасне трактування в клінічних настановах

Н.В. Харченко, М.Б. Щербиніна, О.М. Ліщишина. 8-9

Можливості адеметіоніну у лікуванні пацієнтів

із внутрішньопечінковим холестазом

і хронічними захворюваннями печінки

Т.Д. Звягинцева, José Maria Mato de la Paz. 13

L-орнітину-L-аспартат як гепатопротектор

при неалкогольній жировій хворобі печінки

R.F. Butterworth, A. Canbay 30-31

Патогенетическая терапия кожного зуда

у пациентов с холестазом

Е.И. Сергиенко 34

ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Поражение поджелудочной железы у пациентов

с воспалительными заболеваниями кишечника

А.Ю. Филиппова 25

АНОНС



ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»



Науково-практична конференція з міжнародною участю

Інфекційні хвороби сучасності:

етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування,

профілактика, біологічна безпека терапії раку

10-11 жовтня, м. Київ

Основні напрями

- Сучасний стан і тенденції розвитку епідемічного процесу актуальних інфекційних та паразитарних хвороб
- Емерджентні, реемерджентні інфекції: епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, контроль
- Рідкісні інфекційні хвороби, природно-осередкові захворювання, завісні інфекції
- Імунопрофілактика та імунотерапія інфекційних хвороб вірусної та бактеріальної етіології
- Сучасний стан та новітні підходи до діагностики інфекційних хвороб: технології індикації та ідентифікації збудників, стандарти і алгоритми лабораторної діагностики
- Терапія інфекційних та паразитарних хвороб: проблеми, досягнення, перспективи
- Антибіотикорезистентність: сучасний стан, проблеми і перспективи у світі та Україні
- Проблеми біобезпеки та біозахисту в світі та в Україні

До участі запрошуються лікарі-епідеміологи, інфекціоністи, паразитологи, мікробіологи, вірусологи, клінічні фармакологи, фахівці з клінічної лабораторної діагностики, дезінфектології, викладачі, організатори і представники галузі охорони здоров'я, молоді вчені, студенти.

Адреса оргкомітету:
03680, Україна, м. Київ, вул. М. Амосова, 5; тел.: (044) 275-37-11
З організаційних питань звертатися:
Нгуєн Ірина Володимирівна, тел.: (044) 275-24-00

Спазмомен®

Отилонію бромід

- Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі¹
- Отилонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування²
- Отилонію бромід добре переноситься³

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію бромід 40 мг.

Показання. Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, посиленням абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики у пацієнтів віком від 18 років, змушених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника.

Протипоказання. Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Побічні реакції. При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; мали місце повідомлення про незначну кількість побічних реакцій. У ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про окремі випадки шкірних реакцій гіперчутливості (хронічний, ангіоневротичний набряк).

Особливості застосування. Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміурової залози та при пілопростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Спазмомен® не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН® 11.05.2018 № 908. РЛ. МОЗ України № ІА/7146/01/01.

Виробник: BERLIN XEIMI AG, Einliker Weg 125, 12489, Берлін, Німеччина.

1. Battaglia G. et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12(10): 1003-10

2. Slave P. et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distension and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 34(4): 432-437

Представництво –Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ТОВ – Київ, вул. Борзятківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-68, факс: +38 (044) 494-33-89.



ІА Брп-03-2019-VI-Viшай звіт 22/05/2019

Н.В. Харченко, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика;
М.Б. Щербиніна, д. мед. н., професор, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара;
О.М. Ліщишина, Державний експертний центр МОЗ України

Алкогольна хвороба печінки: сучасне трактування в клінічних настановах

Наявність медико-технологічних документів, а саме стандартів і заснованих на доказах настанов для високоякісної економічно ефективної допомоги, належить до важливих ознак підвищення якості послуг системи охорони здоров'я [1].

У нашій країні відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313 (зі змінами), засновані на доказах клінічні настанови розробляються з 2012 р. переважно шляхом адаптації іноземних клінічних настанов високої методологічної якості, а з 2017 р. — і без адаптації з джерел, визначених МОЗ України. У зазначеному наказі окреслена низка понять, які доцільно нагадати, а саме:

- адаптація клінічної настанови — процес аналізу прототипів щодо їх відповідності вітчизняній ресурсній і нормативній базі, можливості реалізації в Україні та фінансового забезпечення, використання термінів і лікарських спеціальностей, переліку дозволених до застосування в Україні лікарських засобів, інших медичних технологій та обладнання, який завершується обґрунтуванням заходів, необхідних для імплементації положень клінічних настанов з високим рівнем доказовості;

- доказова медицина — добросовісне, точне та свідоме використання кращих результатів клінічних досліджень для вибору лікування конкретного пацієнта;

- клінічна настанова — документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної та медико-соціальної допомоги, розроблені з використанням методології доказової медицини на основі підтвердження їх надійності та достовірності, і має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях.

Клінічні настанови — це документи, що систематично розробляються з метою підтримки прийняття рішення клініцистом і пацієнтом для забезпечення належної медичної допомоги в конкретній клінічній ситуації [2]. Рекомендації клінічних настанов є своєрідною ланкою, що поєднує наукову та практичну медицину, оскільки вони ґрунтуються на систематичному аналізі публікацій за результатами наукових досліджень з обраної теми у певний проміжок часу. В окремих випадках за відсутності таких публікацій з важливих клінічних питань рекомендації клінічних настанов формуються на основі думки експертів — про це прямо зазначається в клінічних настановах високої методологічної якості. Для позначення надійності й сили рекомендацій розроблені спеціальні інструменти, такі як шкали градації доказів і сили рекомендацій. Крім того, високоякісні настанови зазвичай містять розділ, у якому прямо зазначено, що настанова не має розцінюватись як стандарт медичного лікування; дотримання її положень не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення щодо вибору конкретної клінічної процедури або плану діагностики чи лікування має ухвалювати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та інших обставин для проведення діагностики та лікування в конкретній клінічній ситуації в конкретному закладі охорони здоров'я.

Водночас клінічні настанови є надзвичайно цінним сучасним джерелом інформації, оскільки вони оновлюються з певною періодичністю відповідно до появи нових

публікацій наукових досліджень. Саме тому в більшості економічно розвинених країн світу, зокрема європейських, створені спеціальні установи, де розробляють клінічні настанови та сприяють їх впровадженню. До цієї діяльності також активно долучаються професійні медичні товариства, науководослідні, навчальні заклади, виробники засобів надання медичної допомоги, економісти, юристи. Слід окремо відзначити міжнародну кооперацію — сучасні клінічні настанови щодо поширених захворювань у Європейському регіоні розробляються під егідою європейських професійних асоціацій. Такі організації, як Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Мережа орфанних захворювань, створюють клінічні настанови з актуальних тем відповідно до своєї спеціалізації. На підставі клінічних настанов розробляються стандарти та протоколи надання медичної допомоги, маршрути пацієнтів, що важливо для роботи клініцистів.

У системі охорони здоров'я України теж застосовується методологія клінічних настанов для поліпшення клінічної практики, є спеціалізований електронний ресурс — Реєстр медико-технологічних документів (<http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/>), у якому в рубриці «Галузеві стандарти та клінічні настанови» (<http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/>) розміщені всі напрацьовані вітчизняні медико-технологічні документи. Цей ресурс підтримується Державним експертним центром МОЗ України [3], який є членом Міжнародної мережі розробників настанов (Guidelines International Network).

Представники Державного експертного центру МОЗ України, робоча група на чолі з головним гастроентерологом МОЗ України, Української гастроентерологічної асоціації в складі мультидисциплінарних робочих груп у 2014 р. розробили низку адаптованих клінічних настанов і протоколів, що ґрунтуються на доказах та стосуються напряму «Гастроентерологія», за такими темами:

- гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба;
- ендоскопічні гастроінтестинальні втручання;
- загальний варіабельний (первинний) імунodefіцит;
- залізодефіцитна анемія;
- запальні захворювання кишечника;
- муковісцидоз;
- пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки;
- хвороба Вільсона;
- хронічний панкреатит;
- хронічні неінфекційні гепатити;
- цироз печінки;
- вірусний гепатит В (разом з Асоціацією інфекціоністів України);
- вірусний гепатит С (разом з Асоціацією інфекціоністів України).

Відтоді відбулися певні зміни клінічних підходів, на що варто звернути увагу лікарів. Тому зазначені вище настанови підлягають черговому перегляду для уточнення тактики ведення пацієнтів. Відповідні зміни у клінічних настановах планується винести на обговорення під час XI Українського гастроентерологічного тижня, який відбудеться у м. Одесі 3-4 жовтня 2019 р.

У зв'язку з цим хочемо ознайомити читачів з тенденціями, що простежуються останніми роками у поглядах на неінфекційні захворювання печінки, а саме — алкогольну хворобу печінки (АХП), аутоімунний гепатит, неалкогольну жирову хворобу печінки (табл. 1).

У 2014 р. українську настанову «Алкогольна хвороба печінки» було створено шляхом синтезу практичних рекомендацій Американської асоціації з вивчення захворювань печінки та практичних критеріїв Американської колегії гастроентерологів. Сьогодні результати інформаційного пошуку щодо АХП за ключовими словами «alcoholic liver disease»,

«alcohol-related liver disease» приводить до двох актуальних документів, які були опубліковані на початку 2018 р.: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease (<https://easl.eu/publication/management-of-alcohol-related-liver-disease/>) від The European Association for the Study of the Liver (EASL) [4] та ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6524956/>) від American College of Gastroenterology (ACG) [5].

При оцінюванні рекомендацій у настанові EASL [4] використовуються певні градації доказів, що наведені в таблиці 2.

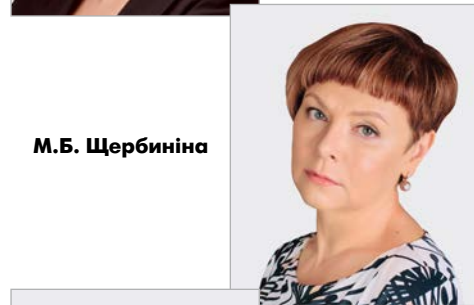
Автори європейських рекомендацій акцентували увагу на тому, що вживання алкоголю є вагомим фактором ураження печінки в сучасному світі. Захворюваність і смертність, пов'язані з алкоголем, мають широку географічну варіабельність, проте найбільший об'єм вживання алкоголю припадає на Європейський регіон ВООЗ. Так, згідно з доповіддю ВООЗ про неінфекційні захворювання (2014), зловживання алкоголем призводить приблизно до 3,3 млн випадків смерті на рік. Це відповідає 5,9% всіх випадків смерті у світі та прирівнюється до 139 млн втрачених років життя з поправкою на інвалідність, або 5,1% глобального тягаря хвороб і травм, пов'язаних з надмірним вживанням алкоголю.

Хочемо звернути увагу, що на сайті МОЗ України можна ознайомитися з настановами для первинної медичної допомоги Duodecim (<https://guidelines.moz.gov.ua/>), серед них 10 документів стосуються захворювань, пов'язаних із вживанням алкоголю («alcohol-related diseases»).

На думку європейських експертів, надмірне споживання алкоголю можна подолати за допомогою цінової політики та регулювання доступності (клас А1), заборони безпосередніх або опосередкованих реклами та маркетингу алкогольних напоїв (клас А2). Пропонується зробити широкодоступними



Н.В. Харченко



М.Б. Щербиніна



О.М. Ліщишина

заходи на рівні первинної медичної допомоги для управління алкогольною залежністю (клас А2). Так, вважають за доцільне проведення скринінгу лікарями загальної практики та відділень швидкої допомоги на зловживання алкоголем (клас А2). Подібний скринінг на АХП має проводитися й у групах пацієнтів з підвищеним ризиком, наприклад, у клініках, що здійснюють реабілітаційні програми у хворих з алкогольною залежністю (клас А2). Пацієнти, у яких за результатами скринінгу виявлена схильність до зловживання алкоголем, мають бути направлені на консультацію мультидисциплінарної команди лікарів (клас А1).

У європейських рекомендаціях також можна прослідкувати певні уточнення щодо тактики ведення пацієнтів з АХП. Зокрема, вважають, що з метою підтвердження діагнозу АХП біопсію печінки необхідно виконувати лише за невпевненості у діагнозі, у разі необхідності встановлення точного діагнозу або проведення клінічних випробувань

Таблиця 1. Медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах*

Назва	Вид	Статус	Реєстровий номер	Дата публікації
Алкогольний гепатит	Протокол	Чинний	ГС 2014-826	06.11.2014
Алкогольна хвороба печінки	Настанова	Застаріла, використовувати з обережністю	КН 2014-826	06.11.2014
Аутоімунний гепатит	Протокол	Чинний	ГС 2014-826-1	06.11.2014
Аутоімунний гепатит	Настанова	Застаріла, використовувати з обережністю	КН 2014-826-1	06.11.2014
Неалкогольний стеатогепатит	Протокол	Чинний	ГС 2014-826-2	06.11.2014
Неалкогольна жирова хвороба печінки	Настанова	Застаріла, використовувати з обережністю	КН 2014-826-2	06.11.2014
Наказ МОЗ	Наказ	Чинний	МОЗ 2014-826	06.11.2014

* <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/haluzevi-standarty-ta-klinichni-nastanovy/item/1-khronichni-neinfektsiini-hepatyty>.

Таблиця 2. Рівень доказів і сила рекомендацій (адаптовані за системою GRADE) [4]

Рівень доказів*		Впевненість у доказах
Клас 1	Дані, отримані з метааналізів, систематичних оглядів, численних рандомізованих випробувань високої якості	Малоймовірно, що результати подальших досліджень вплинуть на впевненість стосовно оцінки користі/ризиків
Клас 2	Дані, отримані з одного рандомізованого контрольованого дослідження чи кількох нерандомізованих досліджень	Існує ймовірність, що результати подальших досліджень (якщо вони будуть проведені) вплинуть на впевненість стосовно оцінки користі/ризиків та можуть змінити її
Клас 3	Невеликі дослідження, ретроспективні спостереження, реєстри	Будь-яка оцінка ефекту є непевною
Сила рекомендації		Формулювання, пов'язане із силою рекомендації
А (сильна)	Фактори, що впливають на силу рекомендації, включають якість доказів, ймовірну користь для пацієнта та ціну	«Має», «слід» або «EASL рекомендує»
В (слабка)	Мінливість преференцій і цінностей, низький ступінь надійності. Рекомендації приймаються з меншим ступенем надійності, їх дотримання потребує більших витрат і ресурсів	«Може» або «EASL пропонує»

* Рівень був знижений у разі низької якості, великої різниці та несумісності результатів досліджень. Рівень був підвищений у разі високої ефективності.

(клас A1). Втім, обстеження пацієнтів з алкогольною залежністю обов’язково має включати функціональні печінкові тести та визначення ступеня фіброзу печінки (клас A1). Абстиненцію пропонується контролювати за допомогою вимірювання прямого спиртового маркера, тобто етилового глюкуроніду в сечі або волоссі (клас A2).

Клінічні спостереження дали змогу визначити декілька нових позицій. Так, жовтяниця, що виникла нещодавно у пацієнтів із надмірним вживанням алкоголю, має зумовити припущення наявності алкогольного гепатиту (АГ; клас A1). При цьому для ідентифікації ризику настання ранньої смерті слід використовувати наявні прогностичні показники тяжкої форми АГ (клас A1).

У лікуванні за відсутності активної інфекції рекомендовано застосовувати кортикостероїди (преднізолон 40 мг/добу або метилпреднізолон 32 мг/добу) з метою зниження частоти короткострокової смертності у пацієнтів із тяжким перебігом АГ (клас A1). Проте треба розуміти, що кортикостероїди не впливають на середню та довгострокову виживаність таких хворих. Із введенням кортикостероїдів у пацієнтів з тяжким АГ можна поєднувати N-ацетилцистеїн (протягом 5 днів внутрішньовенно; клас A2).

У документі підкреслено, що перед початком терапії, під час лікування кортикостероїдами та протягом періоду спостереження необхідно проводити систематичний скринінг на наявність інфекційних процесів (клас A1). Якщо стан пацієнта не покращився на 7-й день прийому кортикостероїдів, терапію необхідно припинити (клас A1). Для таких пацієнтів слід розглядати можливість ранньої трансплантації печінки (ТП; клас A1).

Також зроблено акцент на оцінюванні стану харчування хворих. Відомо, що важливу роль при визначенні прогнозу у пацієнта з АХП відіграє саме наявність білково-калорійної недостатності. Смертність прямо пропорційна її ступеню та сягає 80% при значних порушеннях (тобто при отриманні менше 50% від добової норми). Порушення балансу мікронутрієнтів, наприклад, недостатність вітаміну А або зниження рівня вітаміну Е, також може потенційно підвищувати ступінь тяжкості захворювання печінки. Для корекції нутритивної недостатності перевагу віддають пероральному харчуванню (клас A2). При цьому пацієнти мають прагнути до щоденного споживання $\geq 35\text{--}40$ ккал/кг маси тіла та білка — 1,2–1,5 г/кг.

Лікарям слід попередити пацієнтів з алкогольним цирозом щодо необхідності повного утримання від вживання алкоголю для зменшення ризику розвитку ускладнень, зумовлених печінковою недостатністю, та смертності від її наслідків (клас A1). Рекомендовано проводити ідентифікацію та керування кофакторами, зокрема ожирінням та інсулінорезистентністю, неправильним харчуванням, курінням, перевантаженням залізом

і супутнім вірусним гепатитом (клас A1). Щодо обстеження та лікування з приводу ускладнень алкогольного цирозу печінки застосовують загальні рекомендації (клас A1).

Накопичений певний досвід ТП пацієнтам з АХП. Цій операції надається перевага, тому що такий підхід покращує виживаність пацієнтів з класом C за Child — Pugh та/або MELD ≥ 15 (клас A1). Після ретельного відбору ТП пропонується пацієнтам при тяжкому перебігу АГ, який не піддається медикаментозній терапії (клас A1). Відбір пацієнтів з алкогольною залежністю для ТП здійснюється не лише за критерієм відмови від алкоголю впродовж 6 міс (клас A2). Перед включенням до списку очікування на ТП оцінюють ступінь печінкової недостатності у відібраних пацієнтів зі сприятливим психологічним профілем та наявністю підтримки з боку родичів (клас A1). Пацієнти з алкогольною залежністю у списку очікування на ТП мають регулярно проходити опитування, лабораторні тести для підтвердження успішного утримання від алкоголю (клас A1). Обов’язковою умовою до та після виконання ТП є застосування мультидисциплінарного підходу, що дозволяє впливати не тільки на медичну, а й на психологічну «придатність» пацієнта до операції (клас A1). Включення нарколога у мультидисциплінарну команду може сприяти зменшенню ризику виникнення рецидиву алкогольної залежності в осіб, які вживають алкоголь у великій кількості (клас B2).

До та після ТП пацієнтів слід регулярно обстежувати на наявність серцево-судинних і неврологічних захворювань, психічних розладів та новоутворень (клас A1). Слід контролювати фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань і новоутворень, особливо застерегти пацієнта від куріння (клас A1). Вважається, що рання редукація терапії інгібіторами кальциневрину може бути пов’язана зі зниженням ризику виникнення раку *de novo* після ТП (клас B2).

Для лікарів, що спеціалізуються на захворюваннях печінки, гастроентерологів і лікарів первинної медичної допомоги з метою методичної підтримки у лікуванні таких пацієнтів спеціалісти ACG також розробили ключові концепції щодо АХП і конкретні рекомендації. Ці рекомендації більш стислі за формулюванням, проте подібні до європейських за змістом. ACG відповідно до своєї політики розроблення клінічних настанов для класифікації рекомендацій використовує систему GRADE. Рекомендації ACG засновані на аналізі порівнянь результатів ефективності окремих втручань (наведені в табл. 3). Ці положення слід адаптовувати до окремих пацієнтів та обставин у клінічній практиці. Основні поняття та рекомендації, що ґрунтуються на експертній думці авторів та огляді літератури, наведені в таблиці 4.

Водночас необхідно зазначити, що з 2014 р. збереглися поняття щодо спектра

Таблиця 3. Рекомендації щодо ведення пацієнтів з АХП
Екологічні та генетичні детермінанти
1. Пацієнтам з ожирінням або хронічним вірусним гепатитом С слід уникати вживання алкоголю (умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості).
2. Пацієнтам з АХП слід рекомендувати утримуватися від куріння (умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості).
Діагностика алкогольної залежності
3. Пацієнтів, які вживають алкоголь у великих кількостях (>3 доз напою на день у чоловіків і >2 доз напою у жінок) протягом >5 років, слід проінформувати про підвищений ризик розвитку АХП (сильна рекомендація, низький рівень доказовості).
Ведення АХП Ведення алкогольної залежності
4. У пацієнтів з АХП баклофен ефективний для запобігання рецидиву алкогольної залежності (умовна рекомендація, низький рівень доказовості).
5. У пацієнтів з АХП короткі мотиваційні заходи ефективні для зниження рецидивування алкогольної залежності порівняно з їх відсутністю (умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості).
Алкогольний гепатит Лікування АГ
6. Пацієнтам з АГ слід приймати харчові добавки для забезпечення адекватного отримання калорій і корекції специфічного дефіциту, однак вплив такого заходу на виживаність пацієнтів не доведений (умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості).
7. Пацієнтів із тяжким АГ слід лікувати кортикостероїдами, якщо немає протипоказань до їх застосування (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).
8. Наявні дані не підтверджують ефективність використання пентоксифіліну в пацієнтів із тяжким АГ (умовна рекомендація, низький рівень доказовості).
ТП при АХП
9. ТП може розглядатися як варіант лікування у відібраних пацієнтів з тяжким АГ (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).

Таблиця 4. Основні поняття й твердження щодо ведення пацієнтів з АХП
Спектр захворювань, які включає АХП
1. Функціональні печінкові тести та ультразвукове дослідження слід проводити у пацієнтів, які зловживають алкоголем та/або мають розлади, пов’язані зі зловживанням алкоголем.
2. Біопсія печінки не рекомендується для діагностики алкогольної жирової хвороби печінки. Проте біопсія печінки та неінвазивні тести для визначення фіброзу можуть розглядатися як методи діагностики стеатогепатиту та/або фіброзу органа.
Діагностика алкогольного розладу
3. Тести на наявність алкогольних розладів є перевіреним інструментом для виявлення пацієнтів з алкогольною залежністю.
Ведення АХП Ведення розладу, пов’язаного з вживанням алкоголю
4. Споживання алкоголю є основним чинником, що визначає прогресування захворювання і віддалені наслідки у пацієнтів з АХП. Повне утримання від вживання алкоголю є наріжним каменем в керуванні кожною стадією АХП.
5. Оптимально лікування АХП має проводити міждисциплінарна група, до складу якої входять фахівці-наркологи.
Ведення відміни вживання алкоголю
6. Алкогольний абстинентний синдром має бути стратифікований
7. У пацієнтів із тяжкою формою алкогольного абстинентного синдрому та АХП лікуванням вибору є бензодіазепіни.
Алкогольний гепатит Діагностика АГ
8. Клінічний діагноз АГ визначається у пацієнта з швидким розвитком або посиленням жовтяниці та ускладнень, пов’язаних зі зміною функціонального стану печінки, рівнем загального білірубіну в сироватці крові >3 мг/дл; АЛТ і АСТ підвищені в 1,5 разу порівняно з верхньою межею норми, але <400 ОД/л при співвідношенні АСТ/АЛТ >1,5; за наявності задокументованих даних щодо вживання алкоголю за 8 тижнів до появи симптомів і виключення інших захворювань печінки.
9. Пацієнтам з припущенням АГ рекомендується транс’югулярна біопсія печінки у разі наявності захворювання печінки іншої етіології або невизначеності щодо вживання алкоголю в анамнезі.
10. Пацієнтів із тяжким АГ краще лікувати в умовах стаціонару.
Лікування АГ
11. Тяжкий АГ визначається за шкалою дискримінантної функції Меддрей (>32) або за шкалою MELD (>20).
12. Синдром системної запальної відповіді при госпіталізації є фактором, який сприяє розвитку гострої ниркової та поліорганної недостатності, що пов’язані з поганим прогнозом. Лікарі мають взяти відповідних заходів для запобігання пошкодженню нирок. Ці заходи передбачають відмову від призначення нефротоксичних лікарських препаратів, раціональне використання діуретиків і підтримку низького порога для збільшення об’єму циркулюючої крові шляхом інфузій альбуміну або сольових розчинів.
13. У пацієнтів з АГ поширені різні інфекції, тому як планове обстеження таких пацієнтів рекомендується проводити комплексний інфекційний скринінг. Розвиток бактеріальних інфекцій при госпіталізації пов’язаний із поганим прогнозом.
14. Відповідь на лікування кортикостероїдами слід оцінювати через 7 днів терапії за допомогою шкали Лілла. В осіб, у яких за клінічними показниками відповідь на терапію не отримана (показник Лілла >0,45), лікування має бути припинене.
15. Для пацієнтів, які не реагують на терапію кортикостероїдами, не відповідають критеріям для ранньої ТП та мають множинні порушення з боку органів, розглядається можливість проведення паліативної терапії.
ТП при АХП Трансплантація печінки при алкогольному цирозі
16. Лікарі мають враховувати можливість ТП при розробленні плану ведення пацієнтів з термінальною стадією АХП.
17. Ухвалення рішення про ТП не має ґрунтуватися лише на мінімальному утриманні від алкоголю протягом 6 міс, слід брати до уваги й інші критерії.
18. У пацієнтів, стан яких є дуже поганим для проходження повного курсу реабілітаційної терапії, може бути розглянута можливість проведення ТП як виняток, що залежить від політики окремого центру та профілю пацієнта. Ці пацієнти можуть завершити реабілітаційну терапію після ТП.
19. Реципієнтів трансплантата печінки потрібно перевіряти під час кожного відвідування на предмет вживання алкоголю й інших речовин, особливо тютюну та канабісу. У разі рецидиву алкогольної залежності потрібно провести кількісний аналіз для виявлення заподіяної шкоди.
20. Імуносупресивну терапію слід оптимізувати для використання мінімально можливої дози, необхідної для запобігання відторгненню трансплантата. Препаратами вибору є сиролімус або еверолімус.

алкогольсоційованого ураження печінки, а також щодо послідовності прогресування захворювання від неускладненого стеатозу через АГ до цирозу печінки. Втім, зазначені нозології не відображають динаміку розвитку захворювання, а скоріше є стадіями одного патологічного процесу. На підставі даних епідеміологічних досліджень граничної токсичності алкоголю для осіб без інших хронічних захворювань печінки запропоновано вважати безпечною дозу алкоголю, що становить 21 стандартну порцію на тиждень для чоловіків і 14 стандартних порцій для жінок (стандартна порція — еквівалент 8 г етанолу). Україна належить до країн із середньовисоким рівнем вживання алкоголю (12 л на людину за рік), посідаючи 5-те місце у світі. Для України характерний високий (5 балів) показник ризику розвитку захворювань, пов’язаних із вживанням алкоголю (2011).

Проте у нашій країні досі не практикується скринінг пацієнтів для виявлення зловживання алкоголем або алкогольної залежності у закладах охорони здоров’я, що надають первинну медичну допомогу. Лікарі знають, що для визначення зловживання алкоголем чи алкогольної залежності застосовуються різні опитувальники, наприклад, CAGE, MAST (Мічиганський алкогольний скринінг-тест), а також тести для ідентифікації порушень, зумовлених вживанням алкоголю (AUDIT). Проте такі опитувальники в нас не застосовуються, за підозри зловживання алкоголем пацієнтів направляють до нарколога. Діагноз АХП ґрунтується на підтверджених наркологом даних про зловживання алкоголем і наявності доведеного захворювання печінки. Необхідно зазначити, що в Україні застосовуються такі

самі підходи до встановлення діагнозу та ведення пацієнтів, які відображені в вищезазначених рекомендаціях. Всі препарати, необхідні для підтримки стану пацієнтів з АХП, в нашій країні зареєстровані. Проте ТП з приводу АХП в Україні досі не проводиться.

Отже, важливим навиком сучасного лікаря є вміння пошуку інформації, аналізу та впровадження у свою практичну діяльність актуальних клінічних настанов. Ця стратегія дозволить оптимізувати лікувальний процес на усіх його рівнях: від ефективності терапії та витрачених ресурсів з боку конкретного пацієнта до вдосконалення системи охорони здоров’я на загальнодержавному рівні.

У наступній публікації чекайте на інформацію щодо аутоімунного гепатиту та неалкогольної жирової хвороби печінки.

Література

1. Рекомендація № R (97) 17 Комітету міністрів державам-членам з розробки та впровадження систем удосконалення якості в охороні здоров’я (прийнято Комітетом міністрів 30.9.1997 на 602 зустрічі заступників міністрів).

2. Field M.J., Lohr K.N. (eds). Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program, Institute of Medicine, Washington, DC: National Academy Press, 1990.

3. Наказ МОЗ України від 08.10.2012 № 786 «Про визначення головної організації у сфері розробки медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, проектів нормативних актів щодо медичного, в тому числі фармацевтичного, обслуговування та фармаконагляду».

4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease // J. of Hepatology. — 2018, Vol. 69. — P. 154–181.

5. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease // Am. J. Gastroenterol. — 2018, Feb; 113(2). — P. 175–194.

Інфліксимаб та запальні захворювання кишечника

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) – хвороба Крона (ХК), виразковий коліт (ВК) – це хронічні, часто рецидивуючі хвороби, які уражають різні відділи шлунково-кишкового тракту (ШКТ). При ХК у патологічний процес може залучатися будь-який відділ ШКТ (від ротової порожнини до анального отвору), при цьому вогнища запалення можуть чергуватися зі здоровими ділянками слизової оболонки. У разі ВК уражається товста кишка, а слизова оболонка пошкоджується по всій її довжині.

Для лікування пацієнтів із ЗЗК застосовують засоби, які впливають на медіатори запалення: аміносаліцилати, кортикостероїди, імуномодулятори та біологічні препарати, що включають інгібітори фактора некрозу пухлини (TNF).

Інфліксимаб – це гібридне моноклональне антитіло IgG1, яке вперше застосували як біологічну терапію при ЗЗК середнього та тяжкого ступеня ще 20 років тому. Дані рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), великих когортних досліджень і метааналізів свідчать, що інфліксимаб – ефективний засіб для лікування пацієнтів із ЗЗК (табл. 1). Проте за даними деяких дослідників, близько 30% хворих не відповідають на індукційну терапію інфліксимабом, 50% пацієнтів відмовляються від лікування цим препаратом через низку побічних ефектів. Такі випадки можна пояснити застосуванням інфліксимабу в неадекватних дозах, зниженням його концентрації в крові через підвищення кліренсу та/або імуногенності та появою антитіл до цього препарату. Багато досліджень демонструють зв'язок між концентрацією інфліксимабу та терапевтичним ефектом у пацієнтів із ЗЗК, особливо в період підтримувальної терапії.

Інфліксимаб і ХК

Дані РДК

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ACCENT I вивчали ефективність застосування інфліксимабу у пацієнтів з ХК середнього та тяжкого ступеня з індексом активності ХК щонайменше 220. Стартова доза інфліксимабу становила 5 мг/кг маси тіла. Через 2 тижні учасників

дослідження розподілили на групи: 1-ша група – для прийому плацебо, 2-га група – інфліксимабу 5 мг/кг, 3-я група – інфліксимабу 10 мг/кг. Засоби приймали на 2-му та 6-му тижнях, а далі – через кожні 8 тижнів до 46-го тижня. На 2-му тижні дослідження відповідь на одне введення інфліксимабу отримано у 58% пацієнтів. На 30-му тижні ремісія була досягнута у 21% пацієнтів 1-ї групи, 39% – 2-ї групи та 45% – 3-ї групи. Слід зазначити, що у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп час до втрати відповіді на лікування склав більше 54 тижнів, що значно більше, ніж у 1-й групі (19 тижнів). Частота побічних ефектів була приблизно однаковою у всіх групах.

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ACCENT II включало пацієнтів з одним або більше епізодів дренування черевної порожнини або періанальними фістулами тривалістю не менше 3 міс. Хворим було призначено інфліксимаб в дозі 5 мг/кг на 1, 2 та 6-му тижнях. Надалі пацієнтів розподілили на групи для застосування плацебо та інфліксимабу (5 мг/кг). Час до втрати відповіді на лікування склав 40 тижнів у групі інфліксимабу та 14 тижнів у групі плацебо. На 54-му тижні дослідження у 36% пацієнтів групи інфліксимабу спостерігалася загоєння фістул проти 19% у групі плацебо (B.E. Sands et al., 2004).

Великі когортні дослідження

Порівняно з РКД, когортні дослідження краще відображають ситуацію у клінічній практиці, а також охоплюють більший проміжок часу. Результати цих досліджень підтверджують високу ефективність і безпеку інфліксимабу для пацієнтів з ХК.

Під час спостереження за 614 пацієнтами протягом 55 міс виявлено, що лише у 10,9% хворих не отримано відповіді на початкову терапію, водночас у 63,4% хворих вдалося досягти тривалого контролю симптомів захворювання. Проте половина пацієнтів потребували перегляду режиму застосування інфліксимабу: скорочення інфузії, збільшення дози препарату до 10 мг/кг і/або проведення реіндукції чи одночасного збільшення дози препарату та зменшення інтервалу між введеннями лікарського засобу (F.H. Schnitzler et al., 2009).

Результати метааналізу

Нещодавно був опублікований систематичний огляд, що охоплював дані за січень 1980 – травень 2016 р. У ньому вивчали ефективність біологічної терапії та лікування імуномодуляторами у пацієнтів із ЗЗК шляхом порівняння частоти госпіталізації та потреби у проведенні хірургічного втручання. В осіб із ХК терапія інгібіторами TNF асоціювалася зі зниженням частоти госпіталізації (відносний ризик – ВР – 0,46; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,36–0,6) та хірургічного лікування (ВР 0,23; 95% ДІ 0,13–0,42; E.J. Mao et al., 2017).

Метою ще одного систематичного огляду було порівняння ефективності біологічної терапії для індукції та підтримки клінічної ремісії, безпечності препаратів у пацієнтів із помірним і тяжким перебігом ХК. Для цього використовували показник SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) – поверхні під кумулятивною кривою розподілу. У пацієнтів, яким раніше не проводили біологічну терапію, застосування інфліксимабу

асоціювалося з найвищим рівнем індукції клінічної ремісії (SUCRA 0,93). У хворих, у яких досягнуто відповідь на індукційну терапію, адаліумаб (SUCRA 0,97) та інфліксимаб (SUCRA 0,68) успішно використовували як підтримувальну терапію (S. Singh et al., 2018).

Інфліксимаб і ВК

Дані РДК

Результати двох послідовних досліджень щодо вивчення активного ВК (Active Ulcerative Colitis Trials 1, 2; АСТ-1 та АСТ-2) за участю 364 хворих із помірним і тяжким ВК підтвердили ефективність застосування інфліксимабу для індукції та підтримки клінічної ремісії. Разом із прийомом інших лікарських засобів пацієнти отримували плацебо або інфліксимаб у дозі 5 або 10 мг/кг на 1, 2 та 6-му тижнях, надалі – через кожні 8 тижнів до 46-го тижня (АСТ-1) та 22-го тижня (АСТ-2) лікування. В учасників обох досліджень спостерігалася клінічна відповідь на терапію: зменшення суми балів за шкалою Меіо щонайменше на 3 бали (30%), зниження частоти ректальних кровотеч. У 45 та 44% пацієнтів у дослідженні АСТ-1, котрі отримували інфліксимаб у дозах 5 та 10 мг/кг, була досягнута стійка клінічна відповідь, що у 2 рази більше, ніж у хворих групи плацебо (20%). В обох дослідженнях пацієнти групи інфліксимабу краще відповідали на лікування уже на 30-й тиждень. Варто зазначити, що поряд з вищою ефективністю доведена безпечність інфліксимабу: в АСТ-1 частота серйозних несприятливих подій була однаковою в групах плацебо та інфліксимабу, в АСТ-2 такі випадки частіше виникали у групі плацебо (P. Rutgeerts et al., 2005).

Результати метааналізу

Ретроспективне дослідження, проведене в Колумбії, дало змогу продемонструвати

Таблиця 1. Дані РДК щодо ефективності та безпечності інфліксимабу при ЗЗК							
Кількість хворих (n)	Період спостереження (тижнів)	Засіб	Клінічна відповідь (%)	Серйозні побічні явища (%)	Інфекційні ускладнення (%)	Інфузійна реакція (%)	Автор
Хвороба Крона							
108	12	Плацебо (n=25)	12	НВ	НВ	НВ	Targan et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=27)	48			НВ	
		Інфліксимаб 10 мг/кг (n=28)	29	НВ	НВ	НВ	
		Інфліксимаб 20 мг/кг (n=28)	46			НВ	
94	18	Плацебо (n=31)	26	НВ	НВ	НВ	Present et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=31)	68			НВ	
		Інфліксимаб 10 мг/кг (n=32)	56			НВ	
335	54	Плацебо (n=110)	21	29	4	9	Hanauer et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=113)	39	28	4	23	
		Інфліксимаб 10 мг/кг (n=112)	45	22	3	19	
195	54	Плацебо (n=99)	23	23	6	17	Sands et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=96)	46	14	3	16	
113	54	Тіопурини + плацебо (n=56)	22	5	НВ	0	Lemann et al.
		Тіопурини + інфліксимаб (n=57)	38	5	НВ	4	
208	30	Азатиоприн (n=170)	30	27	6	6	Colombel et al.
		Інфліксимаб (n=169)	44	18	5	17	
		Азатиоприн + інфліксимаб (n=169)	57	15	4	5	
Виразковий коліт							
364	54	Плацебо (n=121)	20	26	4	11	Rutgeerts et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=121)	55	22	3	10	
		Інфліксимаб 10 мг/кг (n=122)	54	24	7	12	
364	30	Плацебо (n=123)	26	20	1	8	Rutgeerts et al.
		Інфліксимаб 5 мг/кг (n=121)	47	12	2	12	
		Інфліксимаб 10 мг/кг (n=120)	60	9	3	12	
115	14	Циклоспорин (n=58)	40	16	4	НВ	Laharie et al.
		Інфліксимаб (n=57)	46	25	5	НВ	
НВ – немає відповіді.							

НВ – немає відповіді.

Таблиця 2. Порогові концентрації інфліксимабу в сироватці крові, пов'язані з об'єктивними терапевтичними результатами при ЗЗК				
Варіант ЗЗК	Порогова концентрація (мкг/мл)	Терапевтичний результат	Аналіз, який застосовується для ТМП	Автор
ХК	>2,8	Нормалізація вмісту СРБ (≤5 мг/л)	ГАЗР	Vande Casteele et al.
	≥2,2	Нормалізація рівня СРБ (≤5 мг/л)	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.
	≥9,7	Ендоскопічна ремісія	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.
	≥9,8	Гістологічна ремісія	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.
	>0,6	Нормалізація вмісту СРБ (≤0,3 мг/дл)	ІФА	Imaeda et al.
	>1,1	Нормалізація рівня ФК (<300 мкг/г)	ІФА	Imaeda et al.
	>4	Загоєння слизової оболонки	ІФА	Imaeda et al.
	>2,7	Загоєння слизової оболонки	ІФА	Morita et al.
	>3,4	Нормалізація рівня СРБ (≤5 мг/л)	ІФА	Ward et al.
	>5,7	Нормалізація вмісту ФК (<59 мкг/г)	ІФА	Ward et al.
	>10,1	Загоєння фістули	ГАЗР	Yarur et al.
	>10,1	Загоєння слизової оболонки	ГАЗР	Yarur et al.
	>3	Нормалізація рівня ФК (<250 мкг/г)	ІФА	Magro et al.
	>3	Загоєння слизової оболонки	ІФА	Magro et al.
ВК	≥7,5	Ендоскопічна ремісія	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.
	≥10,5	Гістологічна ремісія	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.
	>6,8	Нормалізація рівня СРБ (≤5 мг/л)	ІФА	Ungar et al.
	>5	Загоєння слизової оболонки	ІФА	Ungar et al.
	>7,3	Нормалізація вмісту ФК (<250 мкг/г)	ІФА	Huang et al.
	>8,3	Загоєння слизової оболонки	ГАЗР	Yarur et al.
	<4,6	Госпіталізація	ГАЗР	Yarur et al.
	<6,3	Серйозна інфузійна реакція	ГАЗР/ІФА	Papamichael et al.
	>5,4	Ендоскопічна реакція	ІФА	van Hove et al.

СРБ – С-реактивний білок, ФК – фекальний кальпротектин, ІФА – імуноферментний аналіз, ГАЗР – гомогенний аналіз зсуву рухливості для вимірювання рівня інфліксимабу та антитіл до інфліксимабу у сироватці крові.

різницю віддалених результатів лікування 7227 пацієнтів із ВК до (2003-2004) та після (2008-2009) впровадження інфліксимабу. Виявлено, що застосування інфліксимабу для лікування пацієнтів з ВК сприяло зниженню частоти колектомії з 9,97 до 8,88% (p=0,03; S.E. Moore et al., 2014).

Великі когортні дослідження

Нещодавно проведено метааналіз великого багатоцентрового реєстру Іспанії (1989-2013), у який включено 740 хворих із рефрактерним до кортикостероїдів гострим тяжким ВК. Метою метааналізу було порівняння ефективності застосування циклоспорину (n=377), інфліксимабу (n=131) та послідовної «терапії порятунку» (n=63). Частота проведення колектомії була найвищою у пацієнтів, котрі отримували циклоспорин (24,1%) та «терапію порятунку» (32,7%), порівняно з тими, хто отримував інфліксимаб (14,5%; p=0,01). Слід зазначити, що між групами не було різниці у рівні смертності (I. Ordas et al., 2017).

Результати мережевого метааналізу продемонстрували вищу ефективність інфліксимабу, ніж адалімумабу, для досягнення клінічної ремісії (BP 2,4; 95% ДІ 1,2-4,6) та загоєння слизової оболонки кишечника (BP 2; 95% ДІ 1,1-3,6) у пацієнтів з ВК (S. Danese et al., 2014). За даними іншого метааналізу, застосування інфліксимабу у пацієнтів з ВК асоціювалося зі зниженням частоти госпіталізації (BP 0,48; 95% ДІ 0,29-0,80) та проведення хірургічного втручання (BP 0,67; 95% ДІ 0,46-0,97; E.J. Mao et al., 2017).

Результати недавно проведеного метааналізу показують, що анти-TNF- та анти-інтегринова терапія є більш ефективними в аспекті підтримання індукції та загоєння слизової оболонки кишечника у пацієнтів з ВК. Зокрема, було виявлено, що терапія адалімумабом поступається інфліксимабу та комбінації інфліксимаб + азатиоприн (A. Cholaranee et al., 2017).

У систематичному огляді й метааналізі ефективності та безпеки тофацинібу й інших біологічних агентів у пацієнтів, котрим раніше не призначали анти-TNF-терапію, було виявлено, що застосування будь-якого засобу є ефективнішим, ніж плацебо. Проте інфліксимаб є ефективнішим, ніж адалімумаб (BP 2; 95% ДІ 1,4-3,0), голімумаб (BP 1,7; 95% ДІ 1,1-2,6) для отримання клінічної відповіді, ефективнішим за адалімумаб (BP 2,1; 95% ДІ 1,2-3,6) в аспекті досягнення клінічної ремісії, а також ефективнішим за адалімумаб (BP 1,9; 95% ДІ 1,3-2,8) та голімумаб (BP 1,7; 95% ДІ 1,1-2,7) для загоєння слизової оболонки кишечника (S. Bonovas et al., 2018).

Досвід застосування інфліксимабу для профілактики ускладнень після резекції товстої кишки у пацієнтів із ХК

Незважаючи на те що проктоколектомія є методом хірургічного лікування пацієнтів з ВК, в осіб із ХК можливий рецидив патології у клубовій кишці.

Результати нещодавнього систематичного огляду літератури, котрий включав дані щодо 571 хворого, якому призначали інфліксимаб, адалімумаб, тіопурин, месалазин або плацебо, засвідчили, що раннє призначення інфліксимабу або адалімумабу є ефективним методом післяопераційної профілактики ендоскопічного та клінічного рецидиву ХК (Z. Bakouny et al., 2018).

У цьому напрямі було проведено велике дослідження PREVENT (проспективне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження для порівняння препарату Ремікейд® та плацебо як профілактики післяопераційного рецидиву ХК). У дослідження було включено 297 пацієнтів із ХК, яких було розподілено на дві групи: одні приймали інфліксимаб у дозі 5 мг/кг, інші – плацебо через кожні 8 тижнів протягом 200 тижнів. Отримано такі результати: у групі інфліксимабу, порівняно з плацебо, спостерігалися нижчі показники клінічного (12,9 та 20,0% відповідно; p=0,097) та ендоскопічного рецидиву (30,6 та 60% відповідно; p<0,001; M. Regueiro et al., 2016).

Терапевтичний моніторинг інфліксимабу при ЗЗК

У низці наукових досліджень зафіксовано, що підтримання високої концентрації інфліксимабу в крові дозволяє отримати кращі терапевтичні результати у пацієнтів із ЗЗК (табл. 2). Терапевтичний моніторинг препарату (ТМП) – це визначення концентрації лікарського засобу та антитіл до нього у пацієнтів без первинної відповіді на терапію (primary non-response, PNR) та у хворих із вторинною втратою відповіді (secondary loss of response, SLR). Така стратегія є новим напрямом оптимізації анти-TNF-терапії у пацієнтів із ЗЗК. Слід зазначити, що ця методика також є економічно вигіднішою, ніж емпірична оптимізація лікування, котра ґрунтується винятково на врахуванні клінічних проявів захворювання. Наукові дані підтверджують результативність ТМП-стратегії як методу покращення віддалених результатів у пацієнтів із ЗЗК.

Дані доказової медицини демонструють, що терапевтичний моніторинг застосування інфліксимабу асоційований зі зменшенням частоти виникнення рецидивів та епізодів відсутності ефекту від лікування, розвитку неадекватної реакції організму на інфузію, низькою потребою у проведенні хірургічного втручання чи госпіталізації хворого (K. Paramichael et al., 2017). За результатами недавнього багатоцентрового ретроспективного дослідження, підтримання високої концентрації інфліксимабу під час індукційної фази лікування пацієнтів із ЗЗК (на 2-му та 6-му тижні) асоційоване з досягненням ранньої ендоскопічної ремісії (E. Dreesen et al., 2018).

Незважаючи на усі переваги методики ТМП, сьогодні все ще існують проблеми щодо її широкого впровадження у практичну діяльність лікарів (висока вартість досліджень, коректна інтерпретація результатів, визначення

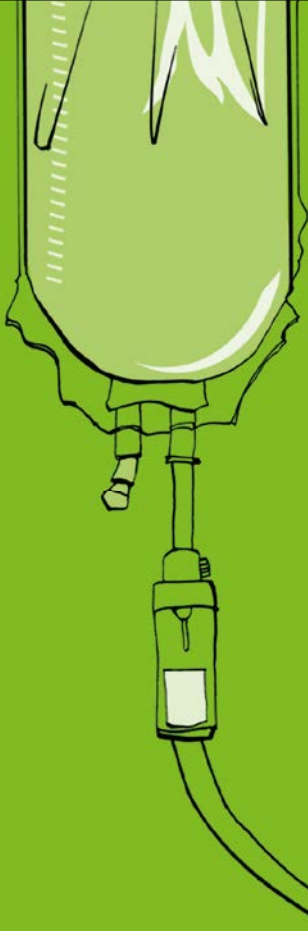
оптимальної концентрації препарату для різних терапевтичних завдань, фенотипу ЗЗК). Проте використання швидких тестів для негайного визначення концентрації інфліксимабу є перспективним методом підвищення ефективності анти-TNF-терапії у пацієнтів із ЗЗК.

Висновки

Отже, сучасні дані доказової медицини свідчать про те, що інфліксимаб є ефективним лікарським засобом для лікування пацієнтів із ЗЗК. Незважаючи на 20-річний досвід його активного використання, у багатьох лікарів питання оптимального застосування залишається відкритим. ТМП може стати помічним методом для оптимізації анти-TNF-терапії та уникнення небажаних побічних явищ.

Переклала з англ. Ілона Цюпа
CP-100734





Ремікейд®

ІНФЛІКСИМАБ

Імунологія

Гастроентерологія

Виразковий коліт/Хвороба Крона

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РЕМИКЕЙД®

Склад: діюча речовина: infliximab; 1 флакон містить 100 мг інфліксимабу.

Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для інфузії.

Фармакотерапевтична група. Імуносупресанти. Інгібітори фактора некрозу пухлини-альфа (TNFα). Код АТХ L04A B02.

Показання.

- ревматоїдний артрит;
- хвороба Крона;
- хвороба Крона у дітей;
- виразковий коліт;
- виразковий коліт у дітей;
- анкілозний спонділоартрит;
- псоріатичний артрит;
- псоріаз.

Для докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Протипоказання. Наявність в анамнезі реакцій підвищеної чутливості до інфліксимабу, інших миш'яків білків або будь-яких допоміжних речовин препарату. Туберкульоз або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис, абсцеси та опортуністичні інфекції. Серцева недостатність середнього та важкого ступеня (NYHA III-IV).

Спосіб застосування та дози.
Лікування слід проводити під контролем лікарів із досвідом діагностики та лікування таких захворювань, як ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишечника, анкілозний спонділоартрит, псоріатичний артрит і псоріаз. Ремікейд® застосовувати внутрішньовенно. Інфузії препарату здійснює кваліфікований медичний персонал, який пройшов навчання щодо виявлення будь-яких реакцій, пов'язаних із проведенням інфузії. **Дорослі. Ревматоїдний артрит.** Призначають по 3 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії на 2 та 6 тижнях після першої інфузії, далі – через кожні 8 тижнів залежно від перебігу захворювання. Ремікейд® слід застосовувати у комбінації з метотрексатом. **Активна форма хвороби Крона від середнього до тяжкого ступеня.** Призначають по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії, після чого через 2 тижні проводять повторну інфузію у тій же дозі. **Хвороба Крона в активній формі з утворенням фістул.** Призначають по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії на 2 та 6 тижнях лікування після першого застосування. **Виразковий коліт, псоріатичний артрит, псоріаз.** Призначають по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії на 2 та 6 тижнях лікування після першої інфузії, далі – через кожні 8 тижнів. **Анкілозний спонділоартрит.** Призначають по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії на 2 та 6 тижнях лікування після першої інфузії, далі – через кожні 6-8 тижнів. **Діти. Хвороба Крона у дітей віком від 6 років, виразковий коліт у дітей від 6 років.** Призначають по 5 мг/кг шляхом внутрішньовенної інфузії на 2 та 6 тижнях лікування після першої інфузії, далі – через кожні 8 тижнів. Найбільш серйозними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням інфліксимабу, були реакції на препарат. Для докладної інформації щодо рекомендованих доз та приготування інфузійного розчину див. повну інструкцію для медичного застосування.

Побічні реакції. Інфекції верхніх дихальних шляхів були найчастішою побічною реакцією (ПР), про яку повідомлялося у ході клінічних випробувань, з частотою 25,3 % у групі, яка отримувала Ремікейд®, та 16,5 % у контрольній групі пацієнтів. Найбільш серйозними побічними реакціями, пов'язаними із застосуванням інфліксимабу, були реакції на препарат. Для докладної інформації щодо рекомендованих доз та приготування інфузійного розчину див. повну інструкцію для медичного застосування.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/4904/01/01 від 21.09.2016 року терміном на 5 років.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 21.09.2016 року зі змінами від 26.04.2019 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: 04070, м. Київ, вул. Спаська, 30; тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Быстрый результат при
лечении заболеваний печени^{2,3}

Скорость в действии – ощущение бодрости

Гептрал® быстро нормализует уровень
печеночных ферментов, снижает
симптомы усталости и утомляемости,
замедляет прогрессирование
хронического гепатита^{*, 1-4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Регистрационные удостоверения МЗ Украины: № UA/6993/01/02 действительно до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 действительно до 21.06.2021.

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 949 мг адеметионина 1,4-бутадиисульфата, что соответствует 500 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки кишечнорастворимые.

Показания. Внутривенный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутривенный холестаз беременных.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата. Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B₁₂). **Особенности применения.**

Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипергаммемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина B₁₂ и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентраций адеметионина, пациентам из группы риска (анемии, заболевания печени, беременность или вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний либо способа питания, такого, как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если выявлена недостаточность, рекомендуется лечение витамином B₁₂ и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были сообщения о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании при лечении адеметионином. Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска суицида или других серьезных поступков, поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения и постоянной психиатрической помощи во время лечения адеметионином с целью адекватной оценки и лечения симптомов депрессии. Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови. **Способ применения и дозы.** Лечение может

начаться с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. **Начальная терапия. Перорально (внутрь):** рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутривенно или внутримышечно:** рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки на протяжении двух недель. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг (для парентерального введения применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций в комплекте с растворителем). **Поддерживающая терапия.** Применять внутрь 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме как от белого до желтоватого (из-за нарушения целостности алюминиевой обертки), рекомендовано воздержаться от их применения.

Для внутривенного или внутримышечного применения лиофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Для внутривенного введения необходимую дозу адеметионина следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Неиспользованную часть раствора нужно выбросить. Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения. Пациенты пожилого возраста. Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы.

Побочные реакции. Наиболее часто во время лечения адеметионином сообщалось о боли в животе, астении, головной боли, тревоге, бессоннице, диарее и тошноте, кожном зуде. Другие побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного средства.

Применение в период беременности или кормления грудью. В ходе клинических исследований у женщин, которые принимали адеметионин в III триместре беременности,

не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены.

Категория отпуска. По рецепту.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников, для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 05.07.2019; и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018.

* у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ВПХ; * ВПХ – внутривенный холестаз.

Литература: 1. Инструкция по применению препарата Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Thera.p Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73:60-68.



Можливості адеметіоніну у лікуванні пацієнтів із внутрішньопечінковим холестазом і хронічними захворюваннями печінки

13-14 червня у м. Дніпро відбулася щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». У рамках наукового заходу провідні вітчизняні експерти та колеги з зарубіжжя представили цікаві доповіді про сучасні тенденції у веденні пацієнтів з гастроентерологічною патологією, поділилися власним досвідом впровадження нових концепцій у діагностику та лікування низки захворювань. Серед широкого спектра обговорюваних питань увага багатьох спікерів була сконцентрована на патології печінки, яка є однією з найбільш актуальних проблем ХХІ століття.



Особливості ведення пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ) детально висвітлила **завідувачка кафедри гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Тетяна Дмитрівна Звягінцева.**

— НАЖХП слід розглядати як захворювання не лише печінки, а й усього організму. Думка про те, що НАЖХП є печінковою маніфестацією метаболічного синдрому, застаріла. Сьогодні доступні переконливі дані про те, що часто саме НАЖХП передують розвитку цукрового діабету 2 типу й інших проявів метаболічного синдрому. При НАЖХП у патологічний процес залучаються органи з периферичною інсулінорезистентністю — м'язи, підшкірна жирова клітковина, вісцеральний жир (F. Piscaglia et al., 2016).

Ожиріння, цукровий діабет, метаболічний синдром, гіпертригліцеридемія є безумовними факторами ризику формування НАЖХП. Проте виділяють широкий перелік інших імовірних факторів, які також можуть сприяти виникненню захворювання. До них належать гіпотиреоїдизм, гіпопітuitarизм, гіпогонадізм, синдроми обструктивного сонного апное та полікістозних яєчників, повне парентеральне харчування, надмірне вживання фруктози, швидке зниження маси тіла, носійство генів *PNPLA3*, *TM6SF2* (J. Brandon et al., 2017). Отже, НАЖХП є багатофакторним захворюванням, патогенетичні механізми якого повністю не вивчені. Зокрема, справжня роль впливу факторів навколишнього середовища та генетичних факторів, позапечінкових і внутрішньопечінкових причин у визначенні фенотипу захворювання не зрозумілі. Проте точно відомо, що саме ці фактори відіграють велику роль у розвитку НАЖХП.

Віднедавна дослідницькі пошуки медичної спільноти спрямовані на з'ясування значення жовчних кислот (ЖК) у прогресуванні НАЖХП від стеатозу печінки до стеатогепатиту, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Збільшення концентрації ЖК у крові характерне для синдрому ВПХ. ЖК не лише беруть участь у процесах травлення, а й є важливими сигнальними молекулами, лігандами ядерних рецепторів (фарнезоїдних X-рецепторів — FXR, поверхневих клітинних рецепторів, прегнан-X-рецепторів, печінкових X-рецепторів і рецепторів вітаміну D).

У регуляції метаболізму ЖК головну роль відіграють FXR та ентерогепатична циркуляція ЖК. FXR активуються за рахунок впливу ЖК у клубовій кишці, що в результаті стимулює синтез фактора росту фіброblastів 19 (FGF-19) ентероцитами. FGF-19 через порталну вену потрапляє у печінку, де пригнічує синтез ЖК *de novo*, сприяє кращому вивільненню ЖК із гепатоцитів. Крім того, FXR беруть участь у регуляції ліпідного, вуглеводного, енергетичного обміну, а також імунзапального та фібротичного процесів.

У пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом ВПХ має внутрішньочасточковий та каналікулярний характер і виявляється з частотою 2,5–50,0%. Унаслідок накопичення токсичних ЖК, холестерину й ендоплазматичного оксидативного стресу порушується функція рецепторних, ферментних і транспортних систем на базолатеральній та каналікулярній мембранах гепатоцитів. Це супроводжується порушенням транспорту ЖК через пошкодження клітинного скелета, мікрофіламентів і мікротрубочок. При обстеженні 163 пацієнтів з НАЖХП у 30,1% із них був виявлений ВПХ, при цьому частота ВПХ була прямо пропорційною тяжкості основного захворювання.

Наявність холестаза у пацієнтів з різними формами НАЖХП асоційована з вищим ризиком фіброзу. У розвитку фіброзу ключова роль належить зірчастим клітинам, функція яких регулюється печінковими X-рецепторами. При порушенні функції цих рецепторів посилюється трансформація зірчастих клітин у міофібробласти, які синтезують колаген та білки позаклітинного матриксу. У пацієнтів з холестазом також наростала дисліпідемія (А.А. Шиповская и соавт., 2018).

У зв'язку з багатофакторністю НАЖХП, вагомою роллю патогенетичних механізмів розвитку захворювання підхід до ведення пацієнтів із ним має бути комплексним і впливати на основні ланки патогенезу. У цьому аспекті увагу експертів з усього світу привертають препарати адеметіоніну. На українському фармацевтичному ринку оригінальний адеметіонін представлений лікарським засобом Гептрал® (Abbott Laboratories GmbH). Сьогодні доступна велика кількість наукових публікацій, які підтверджують позитивний вплив адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП і ВПХ, що супроводжується зниженням рівня загального та кон'югованого білірубіну, лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ).

З метою оцінки ефективності застосування адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП і ВПХ було проведено проспективне дослідження за участю 90 пацієнтів. Вони були рандомізовані на 3 групи: пацієнти 1-ї групи приймали препарат Гептрал® у дозі 1200 мг на добу, 2-ї — 800 мг на добу; пацієнтам контрольної групи була призначена дієта без проведення фармакотерапії. У хворих, котрі приймали препарат Гептрал®, відзначалася нормалізація основних лабораторних показників: у 86,2% пацієнтів 1-ї групи рівень АЛТ та АСТ у крові нормалізувався через 10 днів лікування, у 81,5% пацієнтів 2-ї групи — через 1 міс. Слід зазначити, що ефект терапії зберігався навіть через 2 міс після закінчення прийому лікарського засобу. Терапія препаратом Гептрал® також забезпечувала зменшення кількості пацієнтів з астенією у 2 рази уже через 1 міс прийому лікарського засобу та зменшення вираженості стеатозу за даними ультразвукового дослідження. У ході дослідження науковці відзначили, що препарат Гептрал® справляє дозозалежний ефект, адже у пацієнтів, котрі отримували його у вищій дозі, терапевтична дія наставала швидше (А.Б. Барановский и соавт., 2010).

Ефективність застосування адеметіоніну у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки підтверджують результати метааналізу 12 рандомізованих клінічних досліджень (загалом 705 пацієнтів). Після статистичної обробки даних було виявлено достовірне зниження рівня загального білірубіну й АСТ на тлі лікування адеметіоніном, а частота побічних ефектів була такою самою, як у групах плацебо (Guo Tao et al., 2015).

Таким чином, застосування препарату Гептрал® супроводжується покращенням функції печінки, тому цей лікарський засіб можна рекомендувати для лікування пацієнтів із хронічним ураженням органа та ВПХ.



Про властивості молекули S-аденозилметіоніну та її значення у лікуванні захворювань печінки детально розповів запрошений іноземний гість конференції, представник іспанської гепатологічної школи, **професор José Maria Mato de la Paz.**

— Завдяки інтенсивному розвитку метаболоміки науковцям вдалося відкрити 25 770 метаболічних шляхів, які відіграють ключове значення у функціонуванні

людського організму. Встановлено також понад 5 тис. метаболітасоційованих захворювань. Узагальнивши усі отримані дані, вчені дійшли висновку, що на метаболізм людини впливає 8 молекул: нікотинамідаденіндинуклеотидфосфаат (NAD(P)H), UDP-глюкоза, ацетил-коензим А, карбамоїл-Р, ізопентеніл-пірофосфат, глутатіон (GSH), аденозинтрифосфат і S-аденозилметіонін (SAME; Waksh et al., 2018).

SAME є джерелом практично усіх метильних груп в організмі людини, що зумовлює велике значення молекули у підтримці нормального метаболізму. Зокрема, завдяки SAME відбувається метилювання ДНК, білків і гістонів, фосфатидилетаноламіну, а також метилювання атомів O, N, S, C у малих молекулах.

Слід наголосити, що для перетворення метіоніну в SAME необхідний фермент метіонаденосилтрансфераза (MAT), який є одним із ключових компонентів метіонінового циклу. У хворих із цирозом печінки активність MAT є значно нижчою, ніж у здорових людей, що індукує зниження рівня SAME та глутатіону. Нестача адеметіоніну у печінці асоційована із каскадом патологічних реакцій, що проявляється порушенням синтезу поліамінів, гіпометилюванням ДНК, білків, фосфатидилетаноламіну, порушенням метаболізму фолатів, накопиченням активних форм кисню, змінами вуглеводного та ліпідного обміну, порушенням синтезу ДНК. Ці механізми лежать в основі розвитку неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу та цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми.

Дефіцит SAME в організмі таких хворих є точкою медикаментозного впливу, що успішно застосовується в усьому світі. Доведено, що прийом адеметіоніну (Гептрал®) покращує виживаність пацієнтів із алкогольним цирозом печінки та сприяє подовженню часу очікування трансплантації органа (Mato et al., 1999). В експериментальному дослідженні було виявлено, що пероральне введення SAME у дозі 30 мг/кг маси тіла на добу супроводжується позитивною гістологічною динамікою.

Застосування адеметіоніну у пацієнтів з ВПХ на тлі хронічних захворювань печінки асоційоване з покращенням лабораторних показників і загального стану хворих, що продемонстровано у рандомізованому подвійному плацебо-контрольованому клінічному дослідженні. У дослідженні взяли участь 220 пацієнтів, які були розділені на 2 групи: пацієнти 1-ї групи приймали адеметіонін, 2-ї — плацебо. Уже на 2-й тиждень лікування у пацієнтів 1-ї групи спостерігалася значне зниження рівня загального та кон'югованого білірубіну, АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП. Хворі, які отримували адеметіонін, через 2 тижні лікування відмітили істотне зниження інтенсивності свербіжів шкіри, втоми та покращення загального самопочуття (Frezza et al., 1990).

Важливим аспектом лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки є забезпечення позитивних віддалених результатів терапії. Так, з метою вивчення загальної виживаності (час до настання смерті або трансплантації печінки) хворих на алкогольний цироз печінки (класи А та В за Чайлдом — П'ю) було проведено клінічне дослідження. Учасники були розподілені на 2 групи: пацієнти 1-ї групи (n=57) отримували адеметіонін у дозі 1,2 г/добу, 2-ї групи (n=58) — плацебо протягом 24 міс. У результаті встановлено, що частота загальної смертності/ трансплантації печінки була значно вищою у групі плацебо (29% — у 2-й групі, 12% — у 1-й). Між кривими виживаності в обох групах спостерігалася статично достовірна різниця (p=0,046).

Підсумовуючи доступні результати клінічних досліджень щодо ефективності препарату Гептрал® у пацієнтів з ВПХ на тлі хронічних захворювань печінки, можна зробити такі висновки:

- прийом оригінального адеметіоніну асоційований зі значним зниженням рівня загального білірубіну, АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП уже через 1-2 тижні лікування;
- адеметіонін сприяє підвищенню якості життя пацієнтів завдяки зниженню втомлюваності (на 7-15-й день терапії), покращенню настрою (уже через 5-7 днів лікування).

Підготувала Ілона Цюпа

Нормагут — і кишечник скаже ГУТ!



**СУЧАСНИЙ
ДРІЖДЖОВИЙ
ПРОБІОТИК
ІЗ НІМЕЧЧИНИ!**



РП МОЗ України UA/9221/01/01 від 04.04.2019
випускається без рецепту

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Применение *Saccharomyces boulardii* в современной клинической практике

Одним из самых значительных прорывов в медицине стало установление роли кишечной микробиоты (КМ) в понимании патогенеза многих заболеваний, особенно гастроэнтерологических и метаболических, а также новых возможностей их лечения при помощи модификации КМ. Сотни клинических исследований и публикаций посвящены этому вопросу. Хотя нам еще мало известно о характере физиологического влияния КМ на здоровье хозяина, сегодня эту область характеризуют как одну из наиболее перспективных в медицине, а исследования в области КМ и изучение ее влияния на жизненные процессы в организме человека признаны одним из десяти главных достижений науки последнего десятилетия.

Сравнительно недавно было установлено, что КМ человека состоит из триллионов микроорганизмов, включая 150-200 распространенных и около 1000 более редких штаммов, общее количество генов которых превышает человеческий геном в 150 раз. КМ состоит преимущественно из бактерий, но также содержит простейшие и вирусы, которые эволюционировали совместно с человеком. Она осуществляет функции, необходимые для поддержания здоровья организма-хозяина, включая обработку пищи, переваривание комплекса полисахаридов и синтез витаминов. Более того, она секретирует большое количество биоактивных метаболитов, действие которых варьирует от ингибирования различных патогенов до влияния на метаболизм токсических составляющих и изменение метаболизма хозяина.

Кишечный дисбиоз, характеризующийся изменением качественного и/или количественного состава КМ, может способствовать развитию функциональной и органической патологии кишечника, поддерживать и усугублять патологические изменения в ЖКТ, а также рассматривается как фактор риска развития других гастроэнтерологических заболеваний, нарушений иммунитета, аллергии, метаболической и системной патологии. Нарушения микробиоты ассоциированы со многими заболеваниями, такими как некротизирующий энтероколит у детей, синдром раздраженного кишечника (СРК), инфекционная и антибиотикассоциированная диарея (ААД), воспалительные заболевания кишечника, хронический запор, заболевания печени, аллергия, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и некоторые другие.

В последние годы широко проводятся рандомизированные клинические испытания многочисленных пробиотиков, которые являются производными традиционной ферментированной пищи, комменсальных бактерий, обладающих полезными для организма человека свойствами, или получены из окружающей среды. Применение пробиотиков показало обнадеживающие результаты при целом ряде как кишечных, так и внекишечных заболеваний, при которых наблюдаются нарушения микробиоты.

История развития пробиотиков началась более 100 лет назад, еще в 1904 г., когда Илья Мечников, лауреат Нобелевской премии и профессор Пастеровского института в Париже, выдвинул теорию, что бактерии молочной кислоты способствуют улучшению здоровья и долголетию. Он предположил, что кишечная аутоинтоксикация и образующиеся токсические вещества могут быть подавлены с помощью модификации кишечных бактерий и замены протеолитических микробов, таких как клостридии, полезными микроорганизмами. В 1906 г. Анри Тиссье из Пастеровского института установил, что значительная колонизация бифидобактерий связана со снижением вероятности диареи у детей. В дальнейшем он впервые выделил бифидобактерию от новорожденного, находившегося на грудном вскармливании, назвав ее *Bacillus bifidus communis*. А.Тиссье утверждал, что бифидобактерии могут заменить протеолитические бактерии, вызывающие диарею, и рекомендовал введение бифидобактерий новорожденным, страдающим этим синдромом. В 1917 г. немецкий профессор Альфред Ниссле выделил из фекалий солдата непатогенный штамм кишечной палочки, который не вызывал развития энтероколита во время тяжелой эпидемии шигеллеза. Сам термин «пробиотики» в медицинскую терминологию впервые был введен в 1965 г. Лилли и Стиллуэллом. В противоположность антибиотикам, пробиотики были описаны как микробные факторы, стимулирующие рост других микроорганизмов. В 1989 г. Рой Фуллер подчеркнул необходимость жизнеспособности пробиотиков и выдвинул идею об их положительном воздействии на человека.

Использование пробиотиков частично основывается на гипотезе о том, что микробы, колонизирующие наш организм, могут быть не вполне пригодны для этого, а значит, добавление «полезных» микробов в виде пробиотиков может положительно влиять на здоровье. Эта гипотеза

подтверждается результатами ряда исследований, в которых показано положительное действие пробиотиков на некоторые физиологические конечные точки организма-хозяина, включая регуляцию иммунной системы, модуляцию болевой чувствительности, состава и/или активности микробиоты, ингибирование патогенов и поддержание целостности пищеварительного тракта.

Многочисленные экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что пробиотики могут оказывать как иммунологические, так и неиммунологические эффекты. Среди иммунологических заслуживает внимания активация локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличения местной и системной продукции секреторного иммуноглобулина А (sIgA), модулирование цитокиновых профилей, вызов гиперответа на пищевые аллергены. К основным неиммунологическим эффектам относится переваривание пищи и конкуренция за питательные вещества с патогенами, изменение локального уровня pH для создания невыгодного местного окружающего пространства для развития патогенов, продукция антимикробных пептидов для подавления патогенов, устранение супероксидных радикалов, стимуляция продукции эпителиального муцина, усиление барьерной функции кишечника, конкуренция с патогенами за адгезию, модификация патогенных токсинов.

Продовольственная и сельскохозяйственная комиссия ООН и ВОЗ определяет пробиотики следующим образом: «Пробиотики — живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью организма-хозяина». Термин «пробиотик» может использоваться только для продуктов, которые содержат живые микробы в достаточном для получения эффекта количестве (дозы от 2×10^7 колониеобразующих единиц (КОЕ) в сутки до $3,2 \times 10^{12}$ КОЕ в сутки), при условии, что продукт был тщательно исследован в ходе клинических испытаний, подтвердивших их положительное влияние на здоровье. К сожалению, в большинстве стран не обращают внимания на это научное определение, поэтому термин «пробиотик» иногда используется для коммерческих продуктов, которые не соответствуют этим минимальным критериям.

Современные пробиотики должны отвечать следующим требованиям:

- 1) оказывать положительное действие на организм-хозяина;
- 2) не вызывать побочных эффектов при длительном применении;
- 3) обладать колонизационным потенциалом, т.е. сохраняться в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (быть устойчивыми к низкой кислотности, желчной кислоте, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- 4) обладать стабильной клинической эффективностью;
- 5) технология их получения должна быть простой.

Современные бактериальные препараты относятся к категории биотерапевтических, т.е. лечебных. Механизм их действия обусловлен наличием у микроорганизмов, входящих в их состав, ряда функциональных свойств: способности выживать в кислой среде, эффективно прикрепляться к эпителиоцитам слизистой стенки кишки и колонизировать ее, продуцировать антимикробные вещества, стимулировать иммунную систему, предупреждать избыточный рост и размножение патогенных микробов и восстанавливать нормальную микрофлору кишечника. Продвигаясь по пищеварительному тракту, микроорганизмы сохраняют свою жизнеспособность и обеспечивают временное полезное воздействие на микрофлору кишечника, модифицируя ее состав и метаболическую активность. Эффективность пробиотиков зависит от многих факторов: их состава, состояния микрофлоры организма человека, образа жизни и др. Наиболее часто назначаются хорошо изученные пробиотики, изготовленные на основе бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков.



С.М. Ткач

В настоящее время пробиотики являются предметом множества клинических исследований. Постоянно растет количество работ по описанию роли пробиотических штаммов в улучшении течения хронических воспалительных заболеваний кишечника, СРК, диареи, запоров, вагинита, атопического дерматита, сепсиса, пищевой аллергии и болезней печени.

С лечебной целью могут применяться пробиотики, содержащие микроорганизмы — обычные обитатели кишечника, в первую очередь, бифидо- и лактобактерии, а также микроорганизмы, которые в норме в кишечнике человека не обитают (например, *Bacillus cereus* IP 5832 или *Saccharomyces boulardii*). Эти средства могут быть монокомпонентными, т.е. включать только один вид микроорганизмов, или многокомпонентными. Доказано, что положительный эффект на кишечную микрофлору оказывают следующие микроорганизмы: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus fermentum*, *Strepto- (Enterococcus) faecium* SF68, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, а также непатогенные дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii* и некоторые другие.

На сегодняшний день одними из самых изучаемых пробиотических средств в современной медицине являются *Saccharomyces boulardii*, выделенные ученым Анри Буларом из кожуры тропических фруктов — личи и мангустина. Пробиотические штаммы *Saccharomyces boulardii* относятся к виду *Saccharomyces cerevisiae*. В отличие от «диких», штаммы *Saccharomyces boulardii*, которые используются в терапевтических целях (штаммы CNCM I-745 и HANSEN CBS5926), обладают способностью тесно группироваться, образуя кластеры, как генетически, так и метаболически. В естественной микробиоте кишечника *Saccharomyces boulardii* отсутствуют. При попадании в организм их устойчивая концентрация в толстой кишке достигается в течение трех дней, после прекращения приема они выводятся из кишечника в течение 2-5 дней. В отличие от микробных пробиотиков, *Saccharomyces boulardii* благодаря своей грибковой природе обладают естественной устойчивостью к действию антибиотиков и не обмениваются ДНК (генами резистентности) с бактериями.

Таким образом, *Saccharomyces boulardii* относится к группе самоэлиминирующихся пробиотиков — средств, содержащих живые микроорганизмы или продукты их жизнедеятельности, которые нормализуют микрофлору кишечника, не являясь при этом ее типичными постоянными представителями или «конкурентами» нормальной микрофлоры. В то же время для них характерен прямой микробный антагонизм по отношению к различным патогенным и условно-патогенным микроорганизмам и грибам, которые нарушают микробиоценоз кишечника, таким как *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, а также *Entamoeba histolytica*, *Lamblia*, *Enterovirus*, *Rotavirus*. Кроме антимикробного действия, для *Saccharomyces boulardii* характерны следующие эффекты:

- 1) антитоксическое действие, обусловленное выработкой протеаз, расщепляющих токсины (в частности цитотоксин А *Clostridium difficile*);
- 2) антисекреторный эффект (уменьшение секреции воды и солей) благодаря снижению образования цАМФ в энтероцитах;
- 3) усиление неспецифической иммунной защиты вследствие увеличения продукции IgA и секреторных компонентов других Ig;
- 4) ферментативная активность, обусловленная повышением активности дисахаридаз тонкого кишечника (лактазы, сахаразы, мальтазы);
- 5) трофический эффект в отношении слизистой оболочки тонкого кишечника вследствие высвобождения спермина и спермидина.

Продолжение на стр. 16.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Применение *Saccharomyces boulardii* в современной клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 15.

Микроорганизмы *Saccharomyces boulardii* не погибают при приеме внутрь, для них нехарактерно интенсивное размножение в кишечнике, поэтому длительной колонизации пищеварительного тракта, как правило, не возникает. Кроме того, генетически обусловленная устойчивость *Saccharomyces boulardii* к действию антибактериальных препаратов дает возможность применять их в сочетании с данной группой лекарственных средств.

В Украине *Saccharomyces boulardii* зарегистрированы под несколькими торговыми названиями. Одним из часто применяющихся является **Норманг** (содержит *Saccharomyces boulardii* штамм HANSEN CBS5926), выпускающийся в форме капсул по 250 мг. Рекомендуемая суточная доза *Saccharomyces boulardii* для взрослых и детей старше 3 лет составляет 250–1000 мг, для детей до 3 лет — 500 мг.

Исследования клинических эффектов *Saccharomyces boulardii* длятся уже более 50 лет, но интерес ученых к этим микроорганизмам не угасает. К настоящему моменту проведено более 50 рандомизированных контролируемых исследований, в ходе которых изучались эффективность и безопасность *Saccharomyces boulardii* в клинической практике при различных заболеваниях, и более чем в 80% работ показана достоверная эффективность применения этого пробиотика. Многогранное терапевтическое действие *Saccharomyces boulardii* обуславливает широту спектра их клинического применения. В настоящее время имеется весомая доказательная база, которая подтверждает эффективность и безопасность применения *Saccharomyces boulardii* при острой инфекционной (как бактериальной, так и вирусной) диарее, ААД, псевдомембранозном колите, вызванном *Clostridium difficile*, кишечном дисбиозе, диарее путешественников, СРК, для профилактики их возникновения, а также как вспомогательное средство для эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*. Возможные механизмы действия при таких состояниях — прямое конкурентное вытеснение патогенных микроорганизмов из кишечника, антисекреторный эффект при секреторной диарее, антиоксическое действие, а также усиление и модуляция иммунного ответа.

В метаанализе, обобщившем 31 рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (5029 пациентов), пробиотик *Saccharomyces boulardii* продемонстрировал эффективность и безопасность, статистически достоверно превышающую плацебо в 84% оцениваемых случаев. Проведенный в 2014 г. систематический обзор, в ходе которого оценивалась эффективность *Saccharomyces boulardii* при острой диарее у детей, показал, что *Saccharomyces boulardii* статистически достоверно сокращает длительность диареи (среднее различие –19,7 ч; 95% доверительный интервал — ДИ — от –26,05 до –13,34), уменьшает частоту дефекации ко второму дню заболевания (среднее различие –0,74; 95% ДИ от –1,38 до –0,10) и к третьему дню заболевания (среднее различие –1,24; 95% ДИ от –2,13 до –0,35), а также снижает риск сохранения диареи к третьему дню (относительный риск — ОР — 0,41; 95% ДИ 0,27–0,60) и к четвертому дню заболевания (ОР 0,38; 95% ДИ 0,24–0,59) по сравнению с контрольной группой. Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания по про- и пребиотикам (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition — ESPGHAN), *Saccharomyces boulardii* включен в перечень пробиотиков с сильным уровнем рекомендаций к использованию в качестве дополнения к регидратации при лечении детей с острым гастроэнтеритом.

Весьма распространенным заболеванием, частота возникновения которого варьирует в пределах от 5 до 50% в зависимости от места путешествия, является диарея путешественников. Для ее профилактики основными являются диетические рекомендации, а в лечении используются хинолоны и макролиды. В 2007 г. был опубликован метаанализ 12 рандомизированных контролируемых клинических исследований, в ходе которых изучалась эффективность пробиотиков в профилактике диареи путешественников. Как оказалось, *Saccharomyces boulardii* достоверно предотвращают возникновение диареи и могут быть предложены в качестве эффективного и безопасного метода профилактики. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании принимал участие 1231 человек, путешествовавший по миру. Результаты показали, что в группе плацебо частота возникновения диареи в среднем составила около 43%, а в группе, получавшей *Saccharomyces*

boulardii для профилактики, — в среднем 31%, что было достоверно ниже. Интересно, что результаты исследования различались по регионам. Наиболее высокая эффективность средства (без развития диареи) отмечена в Африке (до 59%) и на тропических островах (около 40%), в других регионах этот показатель был ниже. Эти различия, по-видимому, можно объяснить разными возбудителями в разных регионах и их чувствительностью. Во время исследования применяли две дозы: 250 и 500 мг в сутки. Различий в частоте развития диареи в зависимости от дозы не отмечалось.

Крайне важной клинической проблемой также является ААД, которая в ряде случаев перевешивает пользу антибиотикотерапии. Наибольший риск нежелательных последствий использования антибиотиков доказан в отношении пенициллинов (5–10%), комбинации амоксицилина и клавулановой кислоты (10–25%), цефалоспоринов третьего поколения и клиндамицина (15–20%). Общепринятая практика совместного использования пробиотика и антибиотика, которая обеспечивает профилактический эффект, снижает риск и тяжесть ААД. Хотя срок применения пробиотика определяет врач, согласно европейским стандартам, длительность пробиотикотерапии должна быть не менее чем в 3 раза больше продолжительности применения антибиотиков. Результаты первого посвященного данной проблеме метаанализа 9 рандомизированных контролируемых исследований, опубликованного еще в 2002 г., показали, что пробиотики помогают предотвратить развитие ААД. На основании 20 исследований с общим количеством участников 3818 человек было показано, что прием дрожжевых грибов *Saccharomyces boulardii* снизил частоту возникновения диареи на 61%. Двойные слепые рандомизированные исследования, проведенные при различных требующих назначения антибиотиков инфекциях, продемонстрировали, что применение *Saccharomyces boulardii* снижает частоту ААД в 2–4 раза. Так, в одном из исследований с участием 388 пациентов частота возникновения диареи в группе больных, принимавших *Saccharomyces boulardii* на фоне антибиотиков, составила 4,5 против 17,5% в группе, принимавшей плацебо. В двух других исследованиях (180 и 193 пациента) эти величины составили 9,5 против 22% и 7,2 против 14,6% соответственно. По данным метаанализов 2010 и 2012 г. был показан достоверный эффект от использования *Saccharomyces boulardii* в профилактике ААД (ОР 0,47; 95% ДИ 0,35–0,63; $p < 0,001$). В более позднем метаанализе были проанализированы данные 17 исследований, посвященных оценке эффективности *Saccharomyces boulardii* в профилактике ААД. В 14 из 17 проанализированных исследований с общим количеством пациентов 4627 человек оказалось, что назначение *Saccharomyces boulardii* обладает протективным эффектом в диапазоне от 43,7 до 87,3%. Метаанализ (5 исследований, 1076 пациентов) продемонстрировал статистически достоверное снижение риска развития ААД с 17,2 до 6,7%. Таким образом, на настоящий момент имеются убедительные доказательства того, что дрожжевые грибы *Saccharomyces boulardii* эффективны для профилактики ААД, особенно у госпитализированных пациентов. Одновременное назначение антибиотиков с *Saccharomyces boulardii* статистически достоверно снижает развитие ААД более чем на 50%. Кроме того, при лечении *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи была доказана эффективность только лишь *Saccharomyces boulardii*. Таким образом, использование *Saccharomyces boulardii* в качестве лечебного и профилактического пробиотика доказательно обосновано как по эффективности, так и с точки зрения безопасности при различных формах диареи у взрослых и детей.

СРК является одним из наиболее распространенных гастроэнтерологических заболеваний, которым страдает в среднем 10–15% взрослых. СРК — наиболее частое проявление функциональной гастроинтестинальной патологии, которое в большинстве случаев сохраняется длительное время, нередко всю жизнь. Для уменьшения выраженности симптоматики при всех субтипах СРК, особенно при частых вздутиях живота и диарее, рекомендуется прием определенных пробиотических штаммов или их комбинаций, показавших свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях. На сегодняшний день выделить какой-либо преимущественный моно- или комбинированный пробиотик не представляется

возможным. Тем не менее, к пробиотикам, продемонстрировавшим эффективность при СРК и рекомендуемых основными международными консенсусами, относятся моноштаммы *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 и HANSEN CBS5926, а также *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, *Bifidobacterium infantis* 35624, *Bifidobacterium lactis*, *Escherichia coli* DSM17252, *Lactobacillus acidophilus* SDC2012, 2013, *Lactobacillus plantarum* 299, *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086, *Bifidobacterium animalis*.

Кроме того, согласно последним Европейским консенсусам по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* (Маастрихт IV, 2010 г., Маастрихт V, 2015 г.), для улучшения переносимости и эффективности эрадикационной терапии во всех случаях рекомендуются некоторые пробиотические штаммы, в частности, лактобактерии или *Saccharomyces boulardii*. Так, метаанализ использования *Saccharomyces boulardii* в качестве адьювантной терапии при тройной антихеликобактерной терапии показал многообещающие результаты (ОР=0,46; 95% ДИ 0,3–0,7), заключающиеся в снижении нежелательных проявлений, особенно диареи, и косвенном повышении уровня эрадикации (в среднем на 5%).

ВОЗ, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США и Организация по продуктам питания и сельскому хозяйству ООН заключают, что пробиотики безопасны и имеют статус GRAS (Generally Regarded As Safe). Это означает, что они могут использоваться в фармацевтической промышленности без ограничения. Однако эти же организации отмечают, что пробиотики также могут вызывать 4 типа нежелательных реакций: развитие системных инфекций, нарушение метаболизма, чрезмерную стимуляцию иммунной системы у чувствительных лиц и перенос генов резистентности. При применении *Saccharomyces boulardii* зарегистрированы только единичные случаи фунгемии, чаще возникшие из-за контаминации сосудистых катетеров у пациентов с выраженной иммуносупрессией, предшествующей длительной госпитализацией, хирургическим вмешательством и/или тяжелыми основными заболеваниями. За весь период клинического применения пробиотика *Saccharomyces boulardii* случаев системных инфекций у пациентов (и взрослых, и детей) без иммуносупрессии зарегистрировано не было. Таким образом, эффективность и безопасность пробиотика *Saccharomyces boulardii* для лечения и профилактики различных типов диареи продемонстрированы в контролируемых клинических исследованиях и подтверждены многочисленными метаанализами.

Несмотря на то что в механизме действия *Saccharomyces boulardii* еще много неясного, результаты их многолетнего клинического применения свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности. Благодаря комплексному антидиарейному, антимикробному, антивирусному и антиоксическому действию пробиотика, содержащие *Saccharomyces boulardii*, могут быть основным или дополнительным средством лечения инфекционных диарей и ААД у взрослых и детей, кишечного дисбиоза, диареи путешественников, СРК, инфекции *Helicobacter pylori* и некоторых других патологических состояний.

Литература

- Dinleyici E.C., Eren M., Ozen M. et al. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. Expert Opin Biol Ther. 2012; 12(4): 395–410.
- D'Souza A.L., Rajkumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: metaanalysis. BMJ. 2002; 324(7350): 1361.
- Eren Z., Guroi Y., Sonmezoglu M. et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in an elderly patient following probiotic treatment. Mikrobiyol Bul. 2014; 48(2): 351–5.
- Feizizadeh S., Salehi-Abargouei A., Akbari V. Efficacy and Safety of *Saccharomyces boulardii* for Acute Diarrhea. Pediatrics. 2014; 134(1): e176–91.
- Hennequin C., Kauffmann-Lacroix C., Jobert A. et al. Possible role of catheters in *Saccharomyces boulardii* fungemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000; 19(1): 16–20.
- Johnston B.C., Ma S.S., Goldenberg J.Z. et al. Probiotics for the Prevention of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 157(12): 878–88.
- Kanmani P., Satish Kumar R., Yuvaraj N. et al. Probiotics and its functionally valuable products—a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013; 53(6): 641–58.
- Kligler B., Cohrsen A. Probiotics. Am Fam Physician. 2008; 78: 1073–1078.
- McFarland L.V. Systematic review and metaanalysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. World J Gastroenterol. 2010; 16(18): 2202–22.
- McFarland L.V. Metaanalysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. Travel Med Infect Dis. 2007; 5(2): 97–105.
- McFarland L.V. Metaanalysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol. 2006; 101(4): 812–22.
- Micklefield G. *Saccharomyces boulardii* in the treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea. MMW Fortschr Med. 2014; 156 Suppl 1: 18–22.
- Santino I., Alari A., Bono S. et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia, a possible consequence of the treatment of *Clostridium difficile* colitis with a probiotic. Int J Immunopathol Pharmacol. 2014; 27(1): 143–6.
- Szajewska H., Guarino A., Hojsak I et al. on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. JPGN2014; 58 (4): 531–9.

Я.В. Нікіфорова, к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Шляхи оптимізації ерадикаційної терапії при хелікобактерній інфекції

В усьому світі поріг ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) не досягає необхідного рівня 80%. Основними факторами, що знижують ефективність антихелікобактерної терапії (АХБТ) на сучасному етапі, є зростаюча резистентність *H. pylori* до антибактеріальних засобів, нерациональне використання препаратів і некоректне їх призначення, виникнення побічних ефектів АХБТ з подальшою необхідністю призначення додаткових лікарських засобів для їх корекції та збільшення витрат на них. Це, в свою чергу, знижує комплаєнс пацієнтів до такої терапії. Існуючі схеми потрібної АХБТ не забезпечують стабільного максимального рівня ерадикації *H. pylori*. Тому пошук нових шляхів оптимізації ерадикаційної терапії при хелікобактерній інфекції є актуальним.

Проблема лікування захворювань, що асоційовані з інфекцією *H. pylori*, залишається актуальною вже понад 25 років з моменту відкриття *H. pylori* та введення її канцерогенної небезпеки.

H. pylori є першою бактерією, класифікованою Міжнародним агентством із дослідження раку при Всесвітній організації охорони здоров'я як канцероген, що має епідеміологічна кореляція із аденокарциномою шлунка та MALT-лімфомою [3, 8]. Це пов'язано з тим, що інфекція *H. pylori* є вирішальним фактором у ступінчастому процесі канцерогенезу при розвитку раку шлунка (РШ). Під час цього процесу зміни слизової оболонки шлунка (СОШ) проходять стадії гострого гастриту, хронічного гастриту, атрофії, кишкової метаплазії та дисплазії (каскад Корреа) перед розвитком аденокарциноми [8, 12].

У численних метааналізах отримані переконливі дані про значне поліпшення стану СОШ після проведення ерадикаційної терапії на стадії атрофії, але не на стадії кишкової метаплазії [13, 14, 18].

Висока поширеність захворювань, що асоційовані з *H. pylori*, зумовлює актуальність постійного динамічного вивчення проблеми й пошуку нових ефективних схем АХБТ. У розвинених країнах Європи кількість людей, інфікованих *H. pylori*, досягає 15-20%, США та Канаді — 30%, а в деяких країнах Азії й Африки — до 90% населення [5, 7, 13, 17]. В Україні середній рівень інфікованості *H. pylori* серед дорослого населення досить високий і становить близько 70% [7].

Такі показники пов'язані з факторами вірулентності й патогенності *H. pylori*, що дозволяють їй існувати і виживати в різних умовах навколишнього середовища, швидко пристосовуватися й виробляти резистентність до різних схем АХБТ.

Найважливішим фактором вірулентності *H. pylori* є бактеріальна уреаза, яка міститься не тільки в цитоплазмі, але й на поверхні хелікобактерій. Існує особливий механізм, який регулює гідроліз сечовини залежно від рН середовища за принципом негативного зворотного зв'язку. Уреаза *H. pylori*, гідролізуючи сечовину в мікрооточенні, нейтралізує penetрацію іонів водню крізь клітинну стінку бактерії, підтримуючи внутрішньоклітинний рівень рН, необхідний для її життєдіяльності [1, 2, 16]. Безпосередня адгезія мікроорганізмів до епітеліальних клітин, аміак, що виділяється в результаті дії ферменту уреазі, і бактеріальні цитотоксини пошкоджують мембрани епітеліальних клітин.

Основними патогенними факторами *H. pylori* є: порушення трансмембранного потенціалу й стимуляція зворотної дифузії іонів водню, пряме пошкодження слизової оболонки, індукція синтезу прозапальних цитокінів, зниження синтезу тканинних простагландинів і аденозинтрифосфату (АТФ), активація тканинних фосфоліпаз, порушення судинної проникності, зниження кровотоку в слизовій оболонці, дестабілізація захисного слизу, порушення процесів регенерації епітелію слизової оболонки й активація перекисного окислення ліпідів [3, 7, 10, 12]. Клінічно це проявляється розвитком

перерахованих вище захворювань гастроудоденальної зони, основою лікування яких є проведення АХБТ.

Розуміння факторів вірулентності та патогенності *H. pylori* відіграє вирішальну роль при визначенні тактики лікування *H. pylori*-асоційованих захворювань. З цією метою у 1987 р. була створена Європейська група з вивчення інфекції *H. pylori* — European Helicobacter pylori Study Group (EHSG), під патронажем якої проводилися погоджувальні конференції за участю провідних експертів у цій сфері досліджень, узагальнювалися й обговорювалися клінічні дані, створювалися рекомендації з діагностики та лікування інфекції *H. pylori* [2, 5, 7].

Перші такі рекомендації були розроблені в м. Маастрихт у 1996 р., у зв'язку з чим отримали назву Перший Маастрихтський консенсус. У цьому консенсусі були вперше визначені рекомендації, підготовлені на основі літературних даних, які базувалися на наукових доказах, думці експертів та практикуючих лікарів [1].

У міру отримання нових даних про *H. pylori* кожні 5 років під керівництвом EHSG проводився перегляд документа, що регламентує тактику і стратегію ведення пацієнтів, які страждають на *H. pylori*-асоційовані захворювання. Були проведені конференції та розроблені консенсуси Маастрихт II (2000), Маастрихт III (2005), Маастрихт IV (2010). Останній перегляд рекомендацій Маастрихт V відбувся в 2015 р. у м. Флоренція.

Кожні наступні рекомендації є результатом глибокого аналізу та корекції попередніх схем АХБТ та діагностики інфекції *H. pylori*, заснованих на доказах.

Схеми терапії, що рекомендовані Маастрихтом II (2000), передбачали АХБТ 1-ї та 2-ї лінії. Терапія 1-ї лінії полягала у застосуванні інгібітора протонної помпи (ІПП) та двох антибіотиків (переважно амоксициліну та кларитроміцину) протягом 7 діб. Терапія 2-ї лінії складалася з препаратів вісмуту субцитрату або вісмуту субсаліцилату, ІПП, тетрацикліну та метронідазолу. Ця схема зазвичай застосовувалася за умови первинної неефективності препаратів, що містять кларитроміцин, однак була менш ефективною, якщо первинна схема АХБТ мала у складі метронідазол. Тому вибір терапії 2-ї лінії завжди залежав від попередньої схеми лікування.

Схеми терапії, зазначені у Маастрихті III (2005), залишилися попередніми, але тривалість АХБТ 1-ї лінії було рекомендовано збільшити до 14 діб. Доведено, що в цьому випадку ефективність ерадикації збільшується на 12% порівняно з лікуванням протягом 7 днів [5, 6]. Схему використання ІПП, кларитроміцину, амоксициліну було рекомендовано згідно з Маастрихтом III (2005), Американською колегією гастроентерології (2006), Китайською групою (2003), Сінгапурською (2004), Бразильською (2004), Іспанською, Новозеландською, Азіатсько-Тихоокеанською. Схему використання ІПП, кларитроміцину, метронідазолу згідно з рекомендаціями Маастрихту III (2005), Сінгапурської (2004) та Китайської (2003), Новозеландської,



Я.В. Нікіфорова

Азіатсько-Тихоокеанської груп призначали тоді, коли резистентність до метронідазолу в країні була менше ніж 40%. Схема ІПП + кларитроміцин + фуразолідон була рекомендована Бразильською (2004) та Китайською (2003) групами. Головною метою Маастрихту III (2005) було переглянути порядок ведення *H. pylori*-інфікованих пацієнтів на основі порівняння результатів контрольованих досліджень і тим самим покласти початок глобальній кампанії «Здоровий шлунок». Були розширені показання для проведення АХБТ: виразкова хвороба в активній та неактивній фазах, атрофічні зміни слизової оболонки шлунка, MALT-лімфома, стан після резекції з приводу раку шлунка, інфіковані, які є родичами першої лінії хворим на рак шлунка, функціональна диспепсія, гастрит із морфологічними змінами слизової оболонки, тривале лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби ІПП, планована й здійснювана терапія нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), випадки раку шлунка в родині, стан після втручання з приводу виразкової хвороби, профілактика раку шлунка, ішемічна хвороба серця, імунна тромбоцитопенія, залізодефіцитна анемія нез'ясованої етіології, не-досліджувана диспепсія [6, 7, 17-19].

Однак зростання резистентності до кларитроміцину зумовило необхідність раціонального використання антибактеріальних препаратів, вдосконалення й інтеграції нових схем — використання як терапії 1-ї лінії квадротерапії та послідовної терапії. У 2007 р. W.D. Chey та B.M.Y. Wong опублікували «Практичне керівництво Американської колегії гастроентерології з ведення інфекції *Helicobacter pylori*», в якому були наведені схеми послідовної АХБТ. Вона складається з ІПП 2 рази на добу, амоксициліну 1 г 2 рази на добу протягом 5 днів; потім ІПП 2 рази на добу, кларитроміцин 500 мг і тинідазол 500 мг двічі на добу впродовж 5 днів. За даними авторів, ефективність АХБТ тривалістю 7-10 діб, яка складається з ІПП, амоксициліну та кларитроміцину, знизилася до 70%, що значно менше необхідного рівня ефективності ерадикації — 80%. Терапія «порятунку» з ІПП 2 рази на добу, амоксициліном 1 г 2 рази на добу та левофлораксацином 500 мг 2 рази на добу є більш ефективною порівняно з раніше пропонованими схемами [6]. Введення нових схем лікування із застосуванням левофлораксацину для пацієнтів з алергією на препарати пеніцилінового ряду, а також для регіонів, де препарати вісмуту недоступні, є одним із шляхів проведення ефективної АХБТ.

Наступні кроки щодо збільшення ефективності АХБТ були запропоновані та розглянуті в Маастрихті IV (2010). Основними положеннями

Продовження на стор. 18.

Я.В. Нікіфорова, к. мед. н., ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Шляхи оптимізації ерадикаційної терапії при хелікобактерній інфекції

Продовження. Початок на стор. 17.

консенсусу є: використання подвійних доз ІПП, що підвищує ефективність лікування на 6-10% (рекомендації класу А), збільшення тривалості АХБТ до 10-14 днів, що підвищує ефективність на 5% (рекомендації класу А), а також застосування пробіотиків, що зменшує частоту розвитку небажаних ефектів (у тому числі антибіотикасоційованої діареї) та підвищує комплаєнс пацієнтів щодо тривалості АХБТ (рекомендації класу D). Рекомендоване використання препаратів, до яких *H. pylori* має низький рівень резистентності (препарати вісмуту, тетрациклін, амоксицилін, рифабутин) [11, 13]. Враховуючи відсутність як первинної, так і вторинної резистентності *H. pylori* до препаратів вісмуту, а також таких побічних ефектів, як антибіотикасоційована діарея та дисбіоз кишечника, у Маастрихтському консенсусі IV особлива увага приділялася саме препаратам вісмуту трикалію дицитрату (ВТД). Ці препарати рекомендовано використовувати в схемах ерадикаційної терапії як 1-ї, так і 2-ї лінії [11]. За аналізом рекомендацій істотно зміцнилася позиція прихильників профілактики раку шлунка шляхом проведення ерадикаційної терапії. Рекомендації чітко визначали необхідність обов'язкового проведення АХБТ хворим із пептичною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки (активною, неактивною, ускладненою), хронічним атрофічним гастритом, MALT-лімфомою, пацієнтам після резекції шлунка з приводу раку, пацієнтам, найближчі родичі яких хворіли на рак шлунка, та за бажанням пацієнта. Рекомендоване проведення АХБТ при функціональній диспепсії, тривалому прийомі НПЗП чи аспірину, необхідності тривалого прийому ІПП (лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби), залізодефіцитній анемії неуточненого генезу, ідіопатичній тромбоцитарній пурпурі, дефіциті вітаміну B₁₂.

У 2015 р. відбувся Кіотський глобальний консенсус щодо *H. pylori*-асоційованого гастриту. Мета цього заходу полягала в систематизації накопичених за останні кілька років даних про етіологію, діагностику та лікування запальних змін слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки — гастриту й дуоденіту [14]. Експерти широко обговорювали питання, пов'язані з актуальністю існуючих класифікацій хронічного гастриту, дуоденіту, аналізували роль нозологій у формуванні та прогресуванні передракових змін СОШ, а також розглядали необхідність проведення АХБТ як методу профілактики РШ. Ухвалення цього консенсусу передувало роботі комітету експертів Маастрихтського консенсусу V та поклало початок змінам у показаннях щодо проведення АХБТ при *H. pylori*-асоційованих захворюваннях. Визначено нову стратегію для лікування гастриту в усіх його клінічних формах, а також певну позицію щодо чотирьох головних питань: класифікація гастриту в зв'язку з переглядом Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем, пов'язаних зі здоров'ям (МКХ), що триває, діагностика гастриту та його лікування, функціональна диспепсія та інфекція *H. pylori*.

Маастрихт V (2015) сьогодні є останнім міжнародним консенсусом, якого дотримуються фахівці більшості країн Європи. За його рекомендаціями тактика вибору режимів ерадикації *H. pylori* повинна визначатися регіональною (популяційною) резистентністю мікроорганізму до кларитроміцину, метронідазолу та фторхінолонів. Окрім того, слід враховувати індивідуальний анамнез прийому цих антибактеріальних препаратів. У випадках високої резистентності *H. pylori* до кларитроміцину в популяції призначення стандартної потрійної терапії не рекомендовано. Поріг високої резистентності

мікроорганізму до антибіотиків складає 15%. Починати АХБТ у таких випадках слід із вісмут-вісмісної або безвісмутової квадротерапії без кларитроміцину. За неефективності терапії 1-ї лінії слід використовувати схему лікування з левофлосацином. Тривалість стандартної потрійної та вісмут-вісмісної терапії повинна становити 14 днів. Рекомендовано збільшити також тривалість послідовної та супутньої терапії до 14 днів. Практично усі варіанти ерадикаційних протоколів передбачають призначення подвійних доз ІПП 2 рази на добу, з яких частіше використовувався езомепразол по 40 мг 2 рази на добу. Щодо призначення пробіотиків, то експерти Маастрихту V відзначили позитивний ефект окремих з них (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus*) на зниження побічної дії АХБТ, однак необхідні подальші дослідження для більш точного розуміння проблеми [12].

Значущість успішної АХБТ неможливо недооцінювати, оскільки вона дозволяє:

- знизити частоту рецидивів виразкової хвороби до 10% за рік у порівнянні з 70% в інфікованих хворих, яким АХБТ не проводилася;
- досягти зворотного розвитку MALT-лімфому шлунка;
- провести первинну профілактику РШ та вторинну профілактику його рецидивів після оперативного лікування [7, 11, 13].

Результати численних досліджень вчених різних країн доводять, що знищення збудника за допомогою медикаментозних засобів призводить не тільки до зникнення клінічних симптомів, але й супроводжується відновленням ультраструктури клітин. Так, через 4-6 тижнів після ерадикації зникає інфільтрація епітелію й власної пластинки СОШ поліморфно-ядерними лейкоцитами (тобто відзначається перехід гастриту в неактивну форму). Інфільтрація лімфоцитами й плазматичними клітинами власної пластинки слизової оболонки, редукція лімфоїдних фолікулів знижуються приблизно на 40% через місяць після ерадикації *H. pylori* і досягають нормативних показників через рік. Ці зміни призводять до тривалої та стійкої ремісії [1, 12, 18].

Незважаючи на наявність загальноновизнаних стандартів лікування захворювань, що асоційовані з *H. pylori*, існують певні труднощі в проведенні успішної АХБТ [8].

Еефективність ерадикаційної терапії може бути детермінована трьома групами факторів:

- з боку мікроорганізму — *H. pylori*-резистентність до антибактеріальних засобів, перехід спіралеподібних форм бактерій в кокові, високе бактеріальне навантаження, вірулентність штаму;
- з боку лікаря — некоректним призначенням схем АХБТ, використанням багатокомпонентних схем терапії з призначенням більше 4 препаратів та необхідність багаторазового прийому протягом доби;
- з боку пацієнта — гіперсекрецією кислоти у шлунку, поліморфізмом генів *CYP2C19*, *MDR1*, *IL-1β*, курінням, надмірною масою тіла, цукровим діабетом, особливостями зміни слизової оболонки у людей похилого віку, а також низьким комплаєнсом до АХБТ.

Велику роль відіграє наростання резистентності *H. pylori* до призначуваних антибактеріальних препаратів, що значно зменшує ефективність ерадикації [4, 5]. Відомо, що за наявності резистентності до одного з препаратів АХБТ частота успішної ерадикації знижується на 30-50%. У випадку резистентності до двох препаратів частота успішної ерадикації не перевищує 10-15% [13, 16]. 3-поміж антибактеріальних препаратів, що застосовуються в АХБТ, найбільша частота первинної

резистентності спостерігається до метронідазолу й тинідазолу. Так, у деяких країнах Східної Європи вона досягає 50% при допустимому бар'єрі раціонального застосування не більше ніж 30% [11, 13]. За попередніми даними, отриманими в наукових лабораторіях Києва та Харкова, в Україні рівень метронідазол-резистентності *H. pylori* перевищує 40%. Показник резистентності *H. pylori* до макролідів, у першу чергу до кларитроміцину, значно нижчий [7]. Але в країнах Європи він більший і становить до 20-35% [11].

Слід враховувати й вторинну резистентність до антибактеріальних препаратів, яка виникає після проведення невдалої ерадикації. За даними зарубіжних дослідників, вторинна резистентність *H. pylori* до метронідазолу складає 90-100% [9, 12]. Це пов'язане зі зниженням проникності клітинної стінки або клітинної оболонки у найпростіших, внутрішньоклітинною трансформацією препарату та зменшенням ступеня активності нітроредуктаз, підвищенням концентрації цитотоксичних продуктів метаболізму внаслідок зниження утворення комплексів із ДНК [1, 4, 6].

Враховуючи наявність вираженої резистентності до метронідазолу та інших антибіотиків, збільшення випадків невдалої ерадикації [1, 3, 9], необхідним є пошук альтернативного лікування. Деякі автори рекомендують використання інших резервних антибіотиків у схемах АХБТ. Проте їх призначення як препаратів 1-ї лінії призведе до втрати ефективності не лише при гастроентерологічній патології, а й при негоспітальних, нозокоміальних інфекціях, туберкульозі тощо [6].

Підбір антибактеріальної терапії з урахуванням резистентності *H. pylori* на сучасному етапі розвитку медицини у середньостатистичного лікаря поліклініки або стаціонару неможливий, оскільки методики визначення чутливості *H. pylori* до антибіотиків не входять до їх повсякденної клінічної практики. Крім того, відсутня можливість ідентифікації індивідуальних генетичних детермінант визначення ефективності АХБТ для кожного конкретного хворого [1, 7]. З огляду на це ведеться пошук інших шляхів, які могли б усунути або значно зменшити існуючі на сьогоднішній день недоліки в АХБТ.

Відомо, що значну роль у забезпеченні ефективної дії антибіотиків відіграє підтримання відповідного рівня рН шлункового середовища в межах 4-6 протягом проведення АХБТ. На сьогодні доведено, що найбільш стійка підтримка рН на необхідному рівні досягається шляхом включення в схему терапії інгібіторів H⁺-K⁺-АТФаз — ІПП омепразолу, лансопразолу, пантопразолу, рабепразолу, езомепразолу [1, 3, 6]. Вони забезпечують стійке й рівномірне підвищення рівня рН шлунка, збільшують концентрацію антитіл до бактерій і подовжують період їх життя, пригнічують активність уреаз *H. pylori* й одну з її АТФаз, підвищують ефективність антибіотиків (більшість із них впливає на клітини, які діляться), знижують протеолітичну активність шлункового соку, підвищують частоту ерадикації *H. pylori* у складі резервної терапії (за наявності резистентності бактерій до нітроїмідазолів) [1, 4, 13], відзначаються синергізмом до антибактеріальних препаратів. Такі механізми дії ІПП забезпечили цьому класу лікарських препаратів провідне місце в лікуванні кислотозалежних захворювань.

Однак швидкість активації дії ІПП значно впливає на ефективність АХБТ. Так, омепразол забезпечує оптимальний для проведення АХБТ рівень рН лише на 4-5-ту добу використання, тоді як рабепразол, пантопразол та езомепразол активуються максимально швидко, і тому необхідний рівень рН досягається вже на 1-шу добу лікування. Перша доза рабепразолу та пантопразолу забезпечує відповідно 88 та 90% від можливого зменшення кислотної секреції. При використанні ІПП слід також враховувати ризик імовірних міжлікарських взаємодій із іншими препаратами, що метаболізуються цитохромним ізоферментом CYP2C19. На відміну від омепразолу, рабепразол метаболізується в основному неферментним шляхом, має більш низьку афінність до печінкової цитохром-P450-ферментної системи. Рабепразол не вступає в міжлікарські взаємодії

та може використовуватися з антацидами й диклофенаком. Однак встановлено, що омепразол, езомепразол та ланзопразол мають значний потенціал небажаних міжлікарських взаємодій з такими групами препаратів, як антиконвульсанти, седативні препарати, міорелаксанти, антидепресанти, пропранолол, варфарин, прогестерон, тестостерон і циклофосфамід. Найбільш безпечним відносно ризику взаємодій з цими препаратами є пантопразол, оскільки він — слабкий інгібітор ферменту CYP2C19. Пантопразол є препаратом вибору у хворих, які приймають одночасно декілька лікарських засобів. Слід зазначити, що фармакокінетика цього препарату істотно не відрізняється у молодих людей та людей похилого віку, що є основною групою пацієнтів, яким призначається багатокомпонентна терапія з оглядом на супутню патологію. Крім того, легка та середньотяжка дисфункція печінки не впливає на фармакокінетику пантопразолу, що забезпечує його фармакологічні ефекти. На відміну від інших ІПП, які мають зворотний зв'язок або з цистеїном-813, або з цистеїном-321, пантопразол зв'язується одночасно з обома цистеїнами протонної помпи. Саме тому час для відновлення інгібованої секреції кислоти складає для ланзопразолу 15 год, для омепразолу та рабепразолу — 30 год, а для пантопразолу — 46 год. Препарати рабепразолу, пантопразолу та езомепразолу добре переносяться хворими та мають мінімальну кількість побічних ефектів. Швидкість дії, відсутність «прориву», покращення якості життя хворих вже з першої доби прийому — їхні безсумнівні переваги [16, 18]. Однак при виборі ІПП слід дотримуватися індивідуального підходу, враховуючи завдання терапії та безпечність застосування обраного препарату.

Ще одним вагомим фактором, що може впливати на успішність АХБТ, є призначення лікарями препаратів-генериків, які не відповідають загальноприйнятим фармацевтичним критеріям Good Manufacturing Practice (GMP). Для успішної ерадикації *H. pylori* дуже важливими є такі властивості препаратів, як біодоступність та активність, оскільки головною є їх місцева дія [1, 6]. Отже, лікарі повинні мати чіткі уявлення щодо вибору ІПП, який буде забезпечувати оптимальний рівень рН, мати мінімальну кількість побічних ефектів та виключати ризик можливих міжлікарських взаємодій.

Ще одним із способів підвищення ефективності АХБТ, який слід враховувати лікарям, є призначення препаратів ВТД. Це єдиний антихелікобактерний засіб, до якого не було зафіксовано формування резистентності цього мікроорганізму [1, 7, 18]. Солі вісмуту субцитрату й субсаліцилату були першими сполуками вісмуту, які негативно впливали на ріст *H. pylori in vitro*. ВТД пригнічує життєдіяльність *H. pylori*: руйнує бактеріальну стінку, пригнічує ферменти бактерій (уреазу, каталазу, ліпазу, фосфоліпазу), запобігає адгезії до епітеліальних клітин шлунка [1, 2, 7, 16, 19]. Під час монотерапії антихелікобактерний ефект ВТД становить до 40%. Він відрізняється від схожого ефекту при прийомі антибіотиків і подібний до дії антисептиків. Бактерицидна дія розвивається швидко шляхом безпосереднього контакту з бактеріями. ВТД легко проникає в шлункові ямки і захоплюється епітеліоцитами, що дозволяє впливати на кокові форми та бактерії, які містяться всередині клітин, недоступних для інших антибактеріальних засобів. Квадротерапія з включенням препаратів колоїдного вісмуту (ІПП + препарат ВТД + два антибіотики) вважається найкращою заміною стандартної потрійної терапії та сприяє достовірному зниженню антибіотикорезистентності *H. pylori*. Додавання препаратів вісмуту підвищує ефективність ерадикації на 20%, підтверджуючи актуальність такого способу оптимізації АХБТ. При дослідженні *in vitro* спостерігається синергізм дії вісмуту субцитрату та антибіотиків, зокрема з β-лактамами. Для ВТД також характерний синергізм дії з кларитроміцином. Штами *H. pylori*, резистентні до кларитроміцину, стають вразливими при його комбінації з вісмуту цитратом *in vitro* [1, 19, 20]. У ряді досліджень доведено, що квадротерапія з включенням ВТД у пацієнтів, які не проходили в минулому лікування, сприяла успішній ерадикації

в 95,2–97,1% за умови тривалості АХБТ 14 днів [11, 12, 17, 19]. Це пояснюється багатокомпонентним механізмом дії ВТД на *H. pylori*. Препарати ВТД впливають на різні ланки патогенезу захворювань, що асоційовані з *H. pylori*.

ВТД має високу розчинність у воді (в 10 разів вищу, ніж у інших сполук вісмуту) та здатність створювати колоїдні частинки, що преципітують у кислому середовищі шлунка та зв'язуються з *H. pylori*. Бактерицидні концентрації ВТД у шарі слизу досягаються вже після прийому першої дози. Відсутність первинної та вторинної резистентності *H. pylori* до ВТД забезпечують високу ефективність вісмутовмісних схем АХБТ. Під час монотерапії антихелікобактерний ефект складає майже 40% (за рахунок дуже високих концентрацій препарату у СОШ) [15]. Головною перевагою антихелікобактерної дії препаратів ВТД є їх здатність погіршувати адгезію *H. pylori*. Крім антибактеріального, з основних фармакологічних ефектів препарату можна зазначити також в'язуючий та гастроцитопротекторний [6, 8–12]. Основою безпеки застосування ВТД є його низька біодоступність, яка у 10 разів менша, ніж у неколоїдних розчинних солей вісмуту. Тому при прийомі ВТД побічні ефекти виникають рідко.

Крім того, антибактеріальна активність препаратів вісмуту сприяє нормалізації мікрофлори кишечника, але на відміну від пробіотиків, при використанні яких збільшення вмісту біфідобактерій або лактобактерій є транзиторним, цей ефект залишається стабільним протягом 3 місяців після припинення лікування [2, 5, 7]. Це, в свою чергу, знижує додаткові фінансові витрати на інші пре- та пробіотичні препарати для профілактики антибіотикасоційованої діареї. Водночас деякі експерти наголошують на необхідності призначення як супутньої терапії окремих пробіотиків (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus*) з метою зниження побічної дії АХБТ [9, 12, 20].

Також на позитивний результат АХБТ впливає відповідальність пацієнта, а саме — дотримання приписів лікаря (комплаєнс), тому що велике значення для максимальної ефективності препаратів має розуміння пацієнтом призначення конкретної кратності та часу їх прийому в потрібних дозах, терміну лікування, а також усвідомлення необхідності відмови від вживання алкоголю та куріння, особливо під час лікування. Виникнення побічних ефектів АХБТ з подальшою необхідністю призначення інших лікарських препаратів для їх корекції та додаткові витрати пацієнтів значно впливають на комплаєнс.

Ще одним фактором, що підвищує ефективність АХБТ, є її тривалість. Результати Кокранівського огляду досліджень з оцінки ефективності трикомпонентної АХБТ свідчать, що незалежно від типу й дози антибіотиків збільшення її тривалості з 7 до 14 днів (45 досліджень) підвищило рівень ерадикації з 72,9 до 81,9%, ефективність ерадикації при тривалості терапії 7 і 10 днів (24 дослідження) складала 75,7 і 79,9% відповідно [18].

Варто підкреслити, що кількість пацієнтів із захворюваннями, асоційованими з *H. pylori*, не зменшується, а випадки невдалої АХБТ частішають.

Таким чином, незважаючи на наявність чітко встановлених методів діагностики та принципів проведення ерадикаційної терапії, у переважної більшості фахівців виникають запитання щодо пошуку нових шляхів підвищення ефективності АХБТ. Перспективними напрямами подальших досліджень є:

- подолання антибіотикорезистентності — пошук ефективної антибактеріальної терапії;
- визначення оптимальних препаратів для динамічного підтримання відповідного рівня рН (дослідження дії різних ІПП) та їх відповідного дозування;
- активне призначення препаратів ВТД у схемах АХБТ;
- подальше дослідження застосування різних пробіотиків.

В Україні багатоцентрових досліджень щодо вивчення ефективності АХБТ не проводилося. Є лише поодинокі регіональні дані. За даними А.Л. Демидової (2008) у Львові та області

ефективність 7-денної АХБТ складає близько 76%, за даними проф. С.М. Ткача (2013) у Києві ефективність 7-денної АХБТ — 85%, за даними проф. А.Е. Дорофєєва (2012) у Донецьку та області ефективність 10-денної АХБТ близько 93%. У Харкові та області за даними дослідження проф. Г.Д. Фадеєнко в рамках European Registry on *H. pylori* Management — UKRAINE (Hp-EuReg — UKRAINE, 2013–2019) ефективність АХБТ із призначенням ВТД протягом 10 та 14 днів складає 92,4 та 94,3% відповідно у порівнянні з недостатньою ефективністю безвісмуткових 10- та 14-денних схем АХБТ (68,4–75,0%) [7].

Можливими способами оптимізації АХБТ в Україні можуть бути:

- використання подвійних доз ІПП, що відповідають загальноприйнятим фармацевтичним критеріям GMP;
- додавання препаратів ВТД (підвищує ефективність АХБТ на 20%, що вказує на актуальність такого способу оптимізації лікування);
- збільшення тривалості АХБТ до 14 днів;
- одночасне призначення пробіотичних препаратів;
- індивідуальний підхід при призначенні схем АХБТ (збір анамнезу щодо попереднього лікування);
- контроль комплаєнтності пацієнта.

Ефективність правильно проведеної АХБТ у лікуванні та запобіганні розвитку й прогресування гастритів, виразок та РШ вже підтверджена в усьому світі. Вагомий внесок у цю справу в Україні може забезпечити активне виявлення (скринінг) осіб, інфікованих *H. pylori*, та проведення в них АХБТ відповідно до міжнародних стандартів з активним призначенням препаратів ВТД.

Пошук шляхів оптимізації АХБТ триває й досі.

Література

1. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии // Consilium Medicum. — 2013. — № 8. — С. 5–9.
2. Маев И.В., Андреев Д.Н. и др. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* // Фарматека. — 2016. — № 6. — С. 24–33.
3. Маев И.Г., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка // Терапевтический архив. — 2017. — С. 101–109.
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Причины неэффективности антихеликобактерной терапии // РЖГГК. — 2013. — № 6. — С. 62–72.
5. Скрыпник И.Н. Современная антихеликобактерная терапия: успехи и пути преодоления неудач // Здоров'я України. — 2014. — № 3 (33). — С. 21.
6. Степанов Ю.М. Сучасні можливості оптимізації антихелікобактерної терапії // Внутренняя медицина. — 2009. — № 4 (16). <http://www.mif-ua.com/archive/article/10371>.
7. Фадеенко Г.Д., Никифорова Я.В. Антихеликобактерная терапия. Роль препаратов висмута трикалия дицитрата в повышении эффективности стандартных схем терапии инфекции *H. pylori* // Гастроэнтерология. — 2016. — С. 36–41.
8. Correa P. Gastric cancer: overview // Gastroenterol Clin North Am. — 2013. — Vol. 42. — P. 211–217.
9. Domingo J.J.S. Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults // Gastroenterologia y Hepatologia (English Edition). — 2017. — Vol. 40 (6). — P. 417–429.
10. Han X., Jiang K., Wang B. et al. Effect of Rebamipide on the Premalignant Progression of Chronic Gastritis: A Randomized Controlled Study // Clin Drug Investig. — 2015. — Vol. 35 (10). — P. 665–673.
11. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV. Florence Consensus Report // Gut. — 2012. — Vol. 61, N. 5. — P. 646–664.
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., ... & R. Hunt. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V // Florence consensus report. — Gut, gutjnl. — 2016.
13. Megraud F., Coenen S., Versporten A. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption // Gut. — 2013. — Vol. 62 (1). — P. 34–42.
14. Sugano K., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // Gut. — 2015. — Vol. 64. — P. 1353–1367.
15. Uygun A., Ozel A. M., Sivri B. et al. Efficacy of a modified sequential therapy including bismuth subcitrate as first-line therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in a Turkish population // Helicobacter. — 2012. — Vol. 17 (6). — P. 486–490.
16. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication // Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 723183.
17. Yan T.L., Hu Q.D., Zhang Q., Li Y.M., Liang T.B. National rates of *Helicobacter pylori* recurrence are significantly and inversely correlated with human development index // Aliment Pharmacol Ther. — 2013. — Vol. 37. — P. 963–8.
18. Yuan Y., Ford A.C., Khan K.J. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication // Cochrane Database Syst Rev. — 2013. — Vol. 12: CD008337.
19. Yoon J.H., Baik G.H., Kim Y.S. et al. Comparison of the Eradication Rate between 1-nd 2-Week Bismuth-Containing Quadruple Rescue Therapies for *Helicobacter pylori* Eradication // Gut Liver. — 2012. — Vol. 6 (4). — P. 434–439.
20. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis // World Journal of Gastroenterology: WJG. — 2015. — Vol. 21 (14). — P. 43–45.

ПЕНТАСА – єдиний рН-незалежний месалазин

ПЕНТАСА



Різні пацієнти – вибір один




ПЕНТАСА
месалазин

Інформація для співробітників охорони
здоров'я. За повною інформацією
звертайтеся до представництва компанії

ТОВ «Феррінг Україна»,
бул. Вацлава Гавела, 4,
БЦ «Сільвер центр», 4 пов.,
Київ, Україна 03067, т. +38 (044) 351 18 17
[fering@ferring.com.ua](mailto:ferring@ferring.com.ua), www.ferring.com.ua

FERRING
PHARMACEUTICALS

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины;
А.Э. Дорофеев, д. мед. н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика;
Ю.Г. Кузенко, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Современные подходы к лечению легкого и среднетяжелого неспецифического язвенного колита

По материалам последнего практического руководства АГА 2018 года

Неспецифический язвенный колит (НЯК) – хроническое воспалительное заболевание кишечника, обычно развивающееся в молодом возрасте. У большинства пациентов НЯК имеет легкое или среднетяжелое течение, характеризующееся периодами обострения и ремиссии. Более 90% людей после постановки им данного диагноза начинают лечение препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), в достаточно короткие сроки достигают клинической ремиссии, а затем продолжают прием для ее поддержания. Некоторым пациентам требуется назначение иммуномодуляторов или биологической терапии.

Тяжесть течения НЯК может быть легкой, среднетяжелой и тяжелой, причем определение активности заболевания в клинической практике и медицинской литературе варьирует. Поскольку четко разграничить тяжесть течения не всегда представляется возможным, в последние годы появилась тенденция выделять легкие/среднетяжелые и среднетяжелые/тяжелые формы НЯК. Легкий/среднетяжелый НЯК встречается значительно чаще, обычно характеризуется наличием <4-6 дефекаций в день, небольшим/умеренным выделением крови с калом, отсутствием выраженных симптомов, низким уровнем общей воспалительной реакции и отсутствием признаков высокой воспалительной активности, основанных на критериях Truelove и Witt и клиники Mayo. Хотя определение активности болезни основывается на целом спектре симптомов и признаков, пациенты с более частой дефекацией и ректальным кровотечением, а также с более выраженной общей воспалительной реакцией должны рассматриваться как пациенты со среднетяжелой формой НЯК. В таких случаях редко требуется проведение колэктомии. Некоторые особенности позволяют прогнозировать у них агрессивное течение заболевания: возраст до 40 лет при первичной постановке диагноза, распространенность процесса, выраженные эндоскопические изменения (наличие глубоких язв), внекишечные проявления и высокие маркеры воспалительной активности. Клиницисты всегда должны обращать внимание на эти симптомы и назначать таким пациентам более агрессивное начальное лечение или быстро интенсифицировать терапию, если течение НЯК адекватно не контролируется. Кроме того, при легком/среднетяжелом НЯК нужно избегать повторных курсов стероидной терапии, а у пациентов, нуждающихся в стероидах, рассматривать эскалацию терапии.

Пациенты с НЯК могут иметь различную анатомическую протяженность воспалительного поражения кишки. Выделяют пациентов с распространенным НЯК (если воспаление распространяется проксимальнее селезеночного изгиба толстой кишки), левосторонним НЯК/проктосигмоидитом (если воспаление не выходит за пределы селезеночного изгиба или его протяженность не больше 50 см от ануса) и проктитом (если воспаление ограничено только прямой кишкой и распространяется на 15-20 см от ануса). Как тяжесть заболевания, так и анатомическая протяженность воспаления имеют большое значение для выбора соответствующей терапии.

Краеугольный камень лечения легкого/среднетяжелого НЯК – препараты 5-АСК, включающие сульфасалазин, месалазин и диазосвязанный 5-АСК. Сульфасалазин, старейшее лекарство в этом классе, состоит из 5-АСК, связанной с сульфапиридином. Под влиянием кишечных бактерий сульфасалазин превращается в сульфапиридин и 5-АСК. Установлено, что именно 5-АСК является активным терапевтическим агентом, в то время как сульфапиридин вызывает все нежелательные побочные эффекты. Месалазин доступен в различных лекарственных формах, предназначенных для доставки активного лечебного компонента в разные части тонкого или толстого кишечника. Диазосвязанные 5-АСК, такие как балсалазид и олсалазин, являются пролекарствами, которые под влиянием кишечных бактерий превращаются в 5-АСК. Системное воздействие 5-АСК аналогично для всех пероральных препаратов месалазина и диазосвязанных 5-АСК. Терапевтическая эффективность и безопасность различных препаратов 5-АСК в эквивалентных дозах в основном схожи и отличаются некоторыми нюансами, связанными с преимущественным воздействием препарата на тот или иной отдел кишечника.

В 2018 г. состоялось заседание рабочей группы Американской гастроэнтерологической ассоциации (АГА), на котором были приняты новые практические

рекомендации по ведению пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, основывающиеся на методологии GRADE, в основе которой лежат сила и качество доказательств. Кроме этого, учитывались баланс между пользой и вредом вмешательств, ценности и предпочтения пациентов, а также используемые ресурсы. Основные рекомендации представлены ниже.

Рекомендация 1. У пациентов с обширным легким/среднетяжелым НЯК рекомендуется применять либо стандартные дозы месалазина (2-4 г в сутки), либо диазосвязанные 5-АСК, но не низкие дозы месалазина, сульфасалазина или оставлять без лечения (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*). При этом пациенты, уже получавшие сульфасалазин для поддержания ремиссии или пациенты с выраженными симптомами артрита могут разумно выбирать сульфасалазин в дозе 2-4 г в сутки, если альтернативное лечение является дорогостоящим.

Эта рекомендация основывается на данных 18 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалось действие различных доз месалазина или плацебо в лечении легкого/среднетяжелого НЯК. Низкие дозы определены как общая суточная доза <2 г, стандартная – как 2-4 г в сутки и высокая – >4 г в сутки. Как высокие дозы, так и стандартные, и месалазин в малых дозах превосходили плацебо при индукции ремиссии (ОР 0,75; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,66-0,86 для высокой дозы; ОР 0,84; 95% ДИ 0,78-0,91 для стандартной; ОР 0,88; 95% ДИ 0,82-0,94 для низкой), и все дозы хорошо переносились пациентами. Как высокие, так и стандартные дозы месалазина при индукции ремиссии превосходили действие низких доз месалазина (ОР 0,81; 95% ДИ 0,71-0,92 для высоких доз; ОР 0,88; 95% ДИ 0,79-0,99 для стандартных), с тенденцией в пользу небольшого преимущества высоких доз по сравнению со стандартными (ОР 0,94; 95% ДИ 0,88-1,01). Для поддержания ремиссии и стандартные, и низкие дозы месалазина также превосходили плацебо (ОР 0,55; 95% ДИ 0,43-0,70 для стандартных доз; ОР 0,63; 95% ДИ 0,51-0,78 для низких), а стандартные превосходили низкие дозы месалазина (ОР 0,63; 95% ДИ 0,55-0,78). Преимущество высоких доз над стандартными в поддержании ремиссии отмечено не было (ОР 0,93; 95% ДИ 0,71-1,17).

Рекомендация 2. У пациентов с распространенным или левосторонним легким/среднетяжелым НЯК рекомендуется к пероральным 5-АСК добавлять ректальный месалазин (*условная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

Данная рекомендация основана на 4 РКИ, в которых сравнивались комбинированное применение пероральных и ректальных форм 5-АСК для индукции ремиссии по сравнению с пероральным применением только сульфасалазина или стандартных доз месалазина. Установлено, что комбинированная терапия была более эффективной для индукции ремиссии (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49-0,94) и превосходила пероральный прием только 5-АСК для поддержания ремиссии (ОР 0,45; 95% ДИ 0,20-0,97). В этих исследованиях клизмы использовались 2 раза в неделю или на протяжении 1 недели в течение месяца. Как пероральные, так и ректальные формы месалазина переносились хорошо. Таким образом, стратегия сочетания пероральной и топической терапии позволяет оптимизировать схемы применения 5-АСК для достижения более высоких показателей индукции и поддержания ремиссии, потенциально избегая эскалации терапии до кортикостероидов или иммуносупрессоров.

Рекомендация 3. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК и субоптимальным ответом на стандартную дозу месалазина или диазосвязанного 5-АСК, или при умеренной активности заболевания рекомендуется использовать высокую дозу месалазина (>4 г в сутки) в сочетании



С.М. Ткач



А.Э. Дорофеев



Ю.Г. Кузенко

с ректальным месалазином (*условная рекомендация для индукции ремиссии, низкое качество доказательств для поддержания ремиссии*).

Высокие дозы перорального месалазина имеют небольшое преимущество по сравнению со стандартной дозой как для индукции ремиссии (ОР 0,94; 95% ДИ 0,88-1,01), так аналогично и для поддержания ремиссии (ОР 0,93; 95% ДИ 0,73-1,17). Оптимизация применения высоких доз 5-АСК перорально в сочетании с ректальным применением может позволить некоторым пациентам избежать назначения кортикостероидов или иммуносупрессоров.

Рекомендация 4. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК пероральный месалазин предпочтительнее принимать 1 раз в день, а не несколько раз в день (*условная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

В 4 РКИ, сравнивавших эквивалентные дозы месалазина 1 раз в день против нескольких, не было обнаружено значительной разницы в скорости индукции ремиссии (ОР 0,96; 95% ДИ 0,85-1,08), а в 11-ти РКИ аналогичные показатели были отмечены при поддержании ремиссии. Метаанализ обсервационных исследований у пациентов с различными хроническими заболеваниями продемонстрировал лучшую приверженность лечению при однократном приеме лекарств по сравнению с более сложными схемами дозирования. При поддерживающей терапии несоблюдение режима приема месалазина является распространенным явлением и ассоциируется с более высоким риском рецидива заболевания. Таким образом, эффективность однократного приема схожа с другими схемами дозирования, однако улучшает приверженность лечению и общий контроль заболевания.

Рекомендация 5. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК для индукции ремиссии предпочтительнее использовать пероральные стандартные дозы месалазина или диазосвязанного 5-АСК, а не будесонид ММХ или будесонид с контролируемым высвобождением в подвздошной кишке (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Исследование CORE-I сравнивало будесонид ММХ 6 мг или 9 мг в день, месалазин 2,4 г в день и плацебо. Какой-либо значительной разницы между будесонидом ММХ 9 мг в сутки и месалазином при индукции ремиссии выявлено не было (ОР 0,94; 95% ДИ 0,85-1,04) при аналогичной переносимости. Отдельное РКИ показало, что при

Продолжение на стр. 22.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины; **А.Э. Дорофеев**, д. мед. н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика; **Ю.Г. Кузенко**, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Современные подходы к лечению легкого и среднетяжелого неспецифического язвенного колита

По материалам последнего практического руководства АГА 2018 года

Продолжение. Начало на стр. 21.

индукции ремиссии будесонид с контролируемым илеальным высвобождением (КИВ) был менее эффективным, чем месалазин в высоких дозах (ОР 1,34; 95% ДИ 1,09-1,64). В испытании CORE-II будесонид ММХ и КИВ-будесонид были аналогично эффективны при индукции ремиссии (ОР 0,95; 95% ДИ 0,86-1,04) с сопоставимой переносимостью. Таким образом, в целом препараты будесонида не превосходят месалазин по индукции ремиссии. Отсутствие их превосходства над 5-АСК при индукции ремиссии, а также отсутствие долгосрочной эффективности при поддержании ремиссии и более высокий потенциал побочных эффектов будесонида сделали пероральные препараты 5-АСК предпочтительными для большинства пациентов с легким/среднетяжелым НЯК.

Рекомендация 6. У пациентов с легким/среднетяжелым проктитом или проктосигмоидитом предпочтительнее использовать клизмы или суппозитории с месалазином, а не пероральные формы. Тем не менее, если пациентам удобнее принимать месалазин перорально либо при недостаточной эффективности суппозиториях рекомендуется прием препаратов 5-АСК перорально (*условная рекомендация, очень низкое качество доказательств*).

Объединенный анализ 4 РКИ показал тенденцию в пользу ректального применения месалазина по сравнению с пероральным для индукции ремиссии (ОР 0,43; 95% ДИ 0,14-1,31), хотя и со значительной неоднородностью. После исключения 1 пробного исследования, сравнивающего высокие дозы ММХ-высвобождающегося месалазина против месалазина в клизмах, топические 5-АСК оказались значительно эффективнее пероральной терапии (ОР 0,28; 95% ДИ 0,14-0,56). В этих исследованиях топические 5-АСК применялись в виде клизм (месалазин 4 г 2-3 раза в неделю или непрерывно одну неделю в месяц).

Рекомендация 7. У пациентов с легким/среднетяжелым проктосигмоидитом, которые выбрали ректальный путь введения, предпочтительнее использовать клизмы с месалазином, нежели с кортикостероидом (*условная рекомендация, умеренное качество доказательств*). При этом их недостаточной эффективности рекомендуется применять ректальные формы стероидов в виде пены.

Объединенные результаты 4 РКИ показали, что месалазин в клизмах (4 г в сутки) более эффективен, чем плацебо для индукции ремиссии (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35-0,73). Ректальное применение стероида для индукции ремиссии также оказалось эффективнее плацебо (ОР 0,73; 95% ДИ 0,66-0,80). Метаанализ 13 РКИ, сравнивающих ректальное применение 5-АСК и кортикостероидов, показал, что топические 5-АСК (клизмы 1-4 г в сутки или суппозитории 1 г в сутки) превосходят по эффективности топические кортикостероиды для индукции ремиссии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,61-0,90).

Рекомендация 8. Тем пациентам с легким/среднетяжелым язвенным проктитом, которые выбрали ректальную терапию, рекомендуется применять свечи с месалазином (*сильная рекомендация, умеренное качество доказательств*).

Объединенный анализ 4 РКИ показал, что суппозитории месалазина (1-1,5 г в сутки) более эффективны, чем плацебо в индукции ремиссии (ОР 0,44; 95% ДИ 0,34-0,56). Поддерживающая терапия месалазином в суппозиториях (0,5-1 г 1 раз в день трижды в неделю) также превосходила плацебо (ОР 0,50; 95% ДИ 0,32-0,79). Суппозитории месалазина, как правило, хорошо переносятся, лучше всасываются и дают мало побочных эффектов.

Рекомендация 9. У пациентов с легким/среднетяжелым язвенным проктитом или проктосигмоидитом, которые интолерантны или рефрактерны к суппозиториям с месалазином, для индукции ремиссии предпочтительнее использовать ректальные формы кортикостероидов, чем оставлять пациента вообще без лечения (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Хотя РКИ по кортикостероидным суппозиториям не проводились, косвенные данные предполагают преимущества ректальных кортикостероидов у пациентов с язвенным проктосигмоидитом. Кроме того, некоторые пациенты с выраженной симптоматикой проктита могут хорошо переносить пенный препарат и отмечают меньший

дискомфорт и улучшенное всасывание по сравнению с суппозиториями.

Рекомендация 10. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, рефрактерным к оптимизированной пероральной и ректальной терапии препаратами 5-АСК, рекомендуется независимо от распространенности процесса добавлять либо преднизон, либо будесонид ММХ перорально (*условная рекомендация, низкое качество доказательств*).

Имеется только одно РКИ у пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, показавшее, что добавление будесонида ММХ к 5-АСК было более эффективным, чем добавление плацебо к 5-АСК для индукции ремиссии (ОР 0,95; 95% ДИ 0,89-1,00). Исследований, в котором бы сравнивались будесонид ММХ с системными кортикостероидами, не проводилось. Имеются 3 РКИ, в которых сравниваются прием кортикостероидов II поколения (КИВ-будесонида, беклометазона и флутиказона) с преднизолоном или преднизолоном перорально для индукции ремиссии. Объединенные результаты этих 3 исследований показали, что значительной разницы в индукции ремиссии не было (ОР 1,04; 95% ДИ 0,96-1,13). Частота возникновения побочных эффектов, связанных с приемом стероидов, была значительно ниже при приеме кортикостероидов II поколения (ОР 0,32; 95% ДИ 0,16-0,64).

Рекомендация 11. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК АГА не дает никаких рекомендаций по применению пробиотиков, что связано с отсутствием достаточных доказательств их эффективности.

Имеются 7 РКИ, включивших 585 пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, показавшие, что пробиотики не имели явных преимуществ над плацебо для индукции ремиссии (ОР 0,88; 95% ДИ 0,69-1,12). Примечательно, что в этих исследованиях использовались несколько разных пробиотиков, в том числе виды *Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus*, VSL # 3 и *Escherichia coli* Nissle 1917. Также в 2 РКИ не было никакой разницы между пробиотиками и плацебо в частоте поддержания ремиссии (ОР 0,82; 95% ДИ 0,63-1,06). Таким образом, хотя пробиотики популярны среди пациентов с НЯК, их польза для индукции или поддержания ремиссии остается неясной.

Рекомендация 12. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, несмотря на терапию 5-АСК, АГА не дает никаких рекомендаций по применению куркумина, что связано с отсутствием достаточных доказательств эффективности.

Объединенные результаты 3 РКИ, включивших 169 пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, показали, что добавление куркумина к стандартным дозам месалазина демонстрировало тенденцию к большей эффективности по сравнению с плацебо (ОР 0,70; 95% ДИ 0,48-1,03), однако результаты были слишком гетерогенны.

Рекомендация 13. У пациентов с легким/среднетяжелым НЯК без сопутствующей инфекции *Clostridium difficile* АГА рекомендует проводить трансплантацию фекальной микробиоты (ТФМ) только в рамках клинических испытаний.

Объединенный анализ 4 РКИ, включивших 281 пациента с активным НЯК, показал, что ТФМ была более эффективна, чем плацебо, в индукции клинической ремиссии (ОР 0,80; 95% ДИ 0,71-0,89) и эндоскопической ремиссии (ОР 0,77; 95% ДИ 0,63-0,93). ТФМ, как правило, хорошо переносится и достаточно редко дает серьезные побочные эффекты. Для отслеживания отдаленных результатов и определения потенциальных рисков ТФМ необходимы дальнейшие наблюдения.

Таким образом, современные данные, полученные в доказательных исследованиях, подтверждают использование стандартной дозы месаламина или диазосвязанного 5-АСК для индукции и поддержания ремиссии у пациентов с легким/среднетяжелым НЯК. Комбинированное применение пероральных и ректальных форм 5-АСК у пациентов с распространенным процессом, также как и повышение доз до высоких у больных с субоптимальным ответом на стандартные дозы, повышают уровень индукции ремиссии. Пациентам с легким/среднетяжелым НЯК и умеренной симптоматикой целесообразно с самого начала назначать комбинированное применение пероральных и ректальных форм 5-АСК. Пациенты с проктосигмоидитом или проктитом могут применять только топические ректальные формы 5-АСК, что предпочтительнее, чем применение пероральных форм.

На фармацевтическом рынке Украины имеются несколько различных препаратов 5-АСК. Одним из наиболее эффективных и безопасных справедливо считается Пентаса, которая является наиболее употребляемым препаратом 5-АСК в мире. Преимущество этого препарата 5-АСК перед другими состоит в том, что он представляет собой микрогранулы, покрытые полупроницаемой осмотически активной этилцеллюлозной оболочкой, благодаря которой 5-АСК постепенно высвобождается по всей длине кишечной трубки (от двенадцатиперстной до прямой кишки) при любом уровне pH кишечной среды. До 75-80% высвобождающегося месалазина при пероральном приеме препарата Пентаса достигают толстого кишечника. То есть Пентаса является единственным препаратом месалазина, у которого высвобождение 5-АСК не зависит от уровня pH среды и скорости транзита по кишечнику, что дает возможность использовать его при любой локализации воспалительного процесса. Кроме того, наличие этилцеллюлозной оболочки препятствует резким скачкам концентрации активного вещества в крови, ответственного за развитие побочных эффектов, что характерно для других препаратов 5-АСК с pH-зависимым высвобождением. Пассаж и высвобождение месалазина при пероральном применении не зависят от приема пищи. К преимуществам следует также отнести то, что Пентаса выпускается как в виде таблеток и гранул пролонгированного действия, так и в виде суппозиториях, ректальной суспензии. Эти формы рекомендованы в практическом руководстве АГА. Следует отметить, что гранулы Пентаса пролонгированного действия (по 1 и 2 г) принимаются 1 раз в день, что также рекомендуется последним практическим руководством АГА.

Пациенты с субоптимальным ответом или непереносимостью ректального месалазина должны применять ректальные формы кортикостероидов в виде клизм или пены. Пациентам с неадекватным ответом на оптимизированные дозы 5-АСК требуется эскалация терапии до применения перорального преднизолона или будесонида ММХ.

В настоящее время пока нет четких рекомендаций относительно применения пробиотиков, куркумина или трансплантации фекальной микробиоты у пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, хотя на сегодняшний день эти методы лечения считаются безопасными. Необходимо изучение их эффективности и безопасности по сравнению со стандартной терапией, а также развитие и валидация инструментов для стратификации риска и выявления пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, у которых высок риск прогрессирования заболевания до среднетяжелого/тяжелого и/или колэктомии. Необходимо также лучшее понимание оптимальных схем дозирования препаратов 5-АСК, в частности, выявление группы пациентов, которые могут получать преимущества от первоначального применения высоких доз перорального или ректального месалазина. Также требуется дальнейшее изучение эффективности и побочных эффектов будесонида и системных кортикостероидов у пациентов, которые адекватно не реагируют на препараты 5-АСК. Наконец, необходимо продолжение исследований для выявления соответствующих пациентов с легким/среднетяжелым НЯК, которые нуждаются в эскалации терапии иммуномодуляторами и/или биологическими препаратами.

Литература

- Cynthia W.K., Siddharth S., Feuerstein J.D., Falck-Ytter C., Falck-Ytter Y., Raymond K. Cross, on behalf of the American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2019; 156: 748-764.
- Hanauer S.B., Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2 (5): 379-388.
- Farup P.G., Hinterleitner T.A., Lukas M. et al. Mesalazine 4 g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2001; 7: 237-242.
- Hanauer S., Schwartz J., Robinson M. et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. Am J Gastroenterol. 1993; 88: 1188-1197.
- Farup P.G., Hinterleitner T.A., Lukas M. et al. Mesalazine 4 g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2001; 7: 237-242.
- Marteau P., Probert C.S., Lindgren S. et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. Gut. 2005; 54 (7): 960-965.
- Flourie B., Hagege H., Tucut G. et al. Randomised clinical trial: once- vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37: 767-775.
- Hanauer S.B. Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. Inflamm Bowel Dis. 1998; 4: 79-83.
- Dignass A.U., Bokemeyer B., Adamek H. et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7: 762-769.

Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології

13-14 червня у м. Дніпро за підтримки Національної академії медичних наук (НАМН) України, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської облдержадміністрації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», а також ГС «Асоціація по вивченню та лікуванню хвороб органів травлення в Україні» відбулася науково-практична конференція «VII наукова сесія «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». Під час заходу провідні українські вчені й запрошені доповідачі з Іспанії поділилися досвідом застосування новітніх технологій у своїй лікарській практиці. Діловий центр «Менора» вмістив усіх численних учасників сесії, а завдяки чудовій організації кожен з них мав можливість плідно попрацювати. У рамках конференції відбулися 4 пленарних засідання, 3 сателітних симпозиуми, були представлені 11 стендових доповідей, а також розгорнута цікава дискусія «Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки».

Відкрив конференцію її науковий керівник, заслужений лікар України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов (м. Дніпро). У вступному слові він зазначив, що інститут, який цього року святкує 55-річчя створення, став альма-матер для багатьох гастроентерологів, професорів і кандидатів наук, котрі сьогодні працюють в Україні.

Прозвучало привітання від президента НАМН України, академіка НАМН України, заслуженого діяча науки та техніки України, доктора медичних наук, професора Віталія Івановича Цимбалюка. У своєму листі він наголосив на важливості організації та проведення вітчизняних наукових форумів, які традиційно привертають значну увагу професійної спільноти та сприяють поглибленню співпраці й активізації впровадження інновацій. В.І. Цимбалюк висловив впевненість у тому, що високий фаховий і представницький рівень учасників дасть можливість розробити пропозиції та рекомендації, які сприятимуть подальшому інноваційному розвитку вітчизняної гастроентерології, згуртуванню фахівців над дослідженням найбільш актуальних питань теорії та практики, стане дієвим поштовхом до втілення нових цікавих ідей для оптимізації діяльності лікарів різного профілю. Він побажав усім учасникам конференції та її організаторам міцного здоров'я, плідної та конструктивної роботи, нових творчих здобутків та успіхів у реалізації запланованого для збереження здоров'я та життя громадян нашої країни.

Радник голови Дніпропетровської обласної ради, доктор медичних наук, професор Володимир Олексійович Павлов зауважив, що у цей справді дуже складний час перед лікарями постає багато викликів, наголосив на важливості медичної реформи, яка триває у нашій країні. Промовець відзначив, що проведення цієї конференції є надзвичайно корисною справою, а сам захід завжди має чудову аудиторію і повну залу учасників.

Президент Української гастроентерологічної асоціації, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник (м. Полтава) у вступному слові підкреслив, що 55 років від заснування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» — значна дата. Від усіх членів Української гастроентерологічної асоціації він привітав колег і побажав інституту подальшого розвитку.

Член-кореспондент НАМН України, завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Наталія В'ячеславівна Харченко приєдналася до тих теплих слів, які прозвучали від президента Української гастроентерологічної асоціації, і привітала Ю.М. Степанова, співробітників Інституту гастроентерології з ювілеєм. Побажала і в подальшому в непростий час тривалого реформування бути здоровими, мати успіхи в роботі, працювати з натхненням.

Натхненню працювали й учасники конференції. У рамках наукових засідань свої доповіді представили провідні експерти у галузі гастроентерології.



У ході сателітного симпозиуму «Актуальні аспекти гастроентерології в міжнародних консенсусах та рекомендаціях» головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Ткач

представив доповідь «Постінфекційний синдром подразненої кишки з позицій консенсусу AGA (American Gastroenterology Association, 2019)», у якій розглянув аспекти патофізіології, навів алгоритм діагностування і ведення пацієнтів з цією патологією.

Керівниця відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями, директорка ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Галина Дмитрівна Фадєєнко у рамках сателітного симпозиуму «Роль мікробіоти в патогенезі захворювань шлунково-кишкового тракту. Сучасні уявлення і перспективи» виступила з доповіддю «Можливості ребіозу кишечника в сучасних умовах» і розповіла про сучасні засоби оздоровлення мікробіому.

Під час сателітного симпозиуму «Доказові аспекти діагностики та лікування захворювань печінки та підшлункової залози» професор Mato de la Paz Jose Maria (Іспанія) представив доповідь «S-аденозилметіонін у лікуванні захворювань печінки».

У рамках панелі дискусії «Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки» професор Ю.М. Степанов виступив із доповіддю «Лікування хронічних запальних захворювань кишечника. Чи є місце месалазину у сучасних умовах?».

Член-кореспондент НАМН України, професор кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Михайло Петрович Захараш представив увазі присутніх доповідь від колективу авторів (М.П. Захараш, М.Д. Кучер, Ю.М. Захараш) «Міжнародні протоколи та стандарти хірургічного лікування при виразковому коліті».

Доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофєєв (Національна медична академія післядипломної освіти

імені П.Л. Шупика, м. Київ) у доповіді «Вузлові точки у тактиці ведення хворих на виразковий коліт» навів розбір клінічного випадку.

Доповідь «Виразковий коліт: ендоскопічна семіотика, показання та принципи хірургічного лікування» представив доктор медичних наук, професор Вадим Борисович Борисенко (Харківська медична академія післядипломної освіти).

Завідувач наукового відділу захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», кандидат медичних наук Марина Валеріївна Стойкевич (м. Дніпро) продемонструвала розбір клінічних випадків хронічного запального захворювання кишечника на підставі спостережень хворих в інституті.

За результатами панелі дискусії було ухвалено резолюцію.

Проведення щорічних наукових сесій, на яких провідні вчені України й світу висвітлюють останні досягнення практичної та теоретичної медицини, а також розв'язують проблемні питання діагностики та лікування пацієнтів із патологією органів травлення та супутніми захворюваннями, вже стало традицією. Цього року, окрім гостя з Іспанії, виступили доповідачі з Києва, Харкова, Львова, Одеси, Дніпра, Вінниці, Запоріжжя, Ужгорода, Полтави. Вони поділилися своїм досвідом із гастроентерологами, лікарями загальної практики — сімейної медицини, терапевтами, хірургами, ендоскопістами, дитячими гастроентерологами, щоб вони могли надавати якісну допомогу своїм пацієнтам і працювати на благо здоров'я української нації.

Підготувала Ірина Веремеєнко



Резолюція експертів з діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки за результатами науково-практичної конференції «VII наукова сесія «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»

1. Діагностика та лікування пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями товстої кишки (ХЗЗК) з легким та середньотяжким клінічним перебігом повинні здійснюватися лікарями гастроентерологами або колопроктологами, з тяжким клінічним перебігом — мультидисциплінарною командою спеціалістів за участю гастроентеролога, колопроктолога, ендоскопіста, морфолога та інших фахівців у спеціалізованих закладах, які мають досвід у лікуванні таких хворих. Діагноз встановлюється на підставі оцінки клінічних проявів захворювання, результатів лабораторних досліджень хворих та підтверджується ендоскопічно і морфологічно.
2. Базисною терапією при лікуванні хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК) залишаються препарати месалазину та топічні чи системні кортикостероїдні гормони.
3. При консервативному лікуванні хворих на ХЗЗК препарати месалазину доцільно призначати одночасно перорально та ректально, що значно підвищує їх ефективність.
4. При лікуванні хворих на середньотяжкій та тяжкій формі ХЗЗК показаним і пріоритетним є застосування імунобіологічних препаратів.

5. Консультація лікаря-колопроктолога повинна проводитись усім хворим з тяжким та тривалим клінічним перебігом ХЗЗК.
6. При розвитку гострих ускладнень ХЗЗК показане виконання колектомії, ілеостомії. При плановому хірургічному лікуванні хворих на НВК операцією вибору є колопроктектомія, мукозектомія, формування J-rauch резервуарно-анального анастомозу.

Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
д. мед. н., професор **Ю.М. Степанов**

Член-кореспондент НАМН України, професор кафедри хірургії № 1
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,
д. мед. н. **М.П. Захараш**

Професор кафедри терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н. **А.Е. Дорофєєв**
Професор кафедри ендоскопії та хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти, д. мед. н. **В.Б. Борисенко**

Креон® №1 В МИРЕ СРЕДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ¹



*Только Креон® содержит
в своем составе
уникальные* минимикросферы™
с панкреатическими ферментами,
адекватные дозы которых позволяют
снизить риск рецидивов хронического
панкреатита²*

БЫСТРОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ^{3,4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000.

Регистрационные удостоверения МЗ Украины № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02, действительны бессрочно.

Состав: 1 капсула содержит панкреатин в гастрорезистентных гранулах (минимикросферах™). Креон® 10000 – 150 мг панкреатина (липазы 10000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ, протеазы 600 ед. ЕФ); Креон® 25000 – 300 мг панкреатина (липазы 25000 ед. ЕФ, амилазы 18000 ед. ЕФ, протеазы 1000 ед. ЕФ).

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.

Код АТХ: A09A A02. Препараты, улучшающие пищеварение, включая ферменты. Полиферментные препараты.

Показания. Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы у взрослых и детей, вызванная различными заболеваниями, в том числе указанными ниже, но не ограниченными этим перечнем: муковисцидоз, хронический панкреатит; панкреатэктомия; гастрэктомия; операции с наложением желудочно-кишечного анастомоза (например, гастроэнтеростомия по Бильрот II); синдром Швахмана-Даймонда; состояние после атаки острого панкреатита и восстановления энтерального или перорального питания.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата. Особенности применения. У больных муковисцидозом, принимавших высокие дозы препаратов панкреатина, наблюдались сужение илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности рекомендуется в случае появления непривычных абдоминальных симптомов или изменения характера абдоминальных симптомов обратиться за медицинской консультацией, чтобы исключить возможность фиброзирующей колонопатии, особенно если пациент принимает более 10000 ед. липазы/кг/сут.

Применение в период беременности или кормления грудью. При необходимости беременные или кормящие грудью, могут принимать Креон® в дозах, достаточных для обеспечения адекватного статуса питания.

Дети. Креон® можно применять детям.

Способ применения и дозы. Дозирование препарата основано на индивидуальной потребности больного и зависит от тяжести заболевания и состава пищи. Препарат рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Капсулы и минимикросферические гранулы следует глотать целиком, не разламывая и не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости во время или после приема пищи, в т.ч. легкой закуски. Если пациент не может проглотить капсулу целой (например, дети и лица пожилого возраста), ее можно осторожно раскрыть и добавить

минимикросферические гранулы к мягкой пище с кислой средой (pH<5,5), не требующей разжевывания, или к жидкости с кислой средой (pH<5,5) Це може бути яблучне пюре или йогурт, или фруктовый сок с pH<5,5, например, яблочный, апельсиновый или ананасовый сок. Такую смесь не следует хранить. Во время лечения препаратами Креон® очень важно употребление достаточного количества жидкости, особенно в период повышенной её потери. Дефицит жидкости может усилить запоры.

Дозировка при муковисцидозе: начальная доза для детей до 4-х лет составляет 1000 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи и для детей в возрасте от 4-х лет — 500 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи. Поддерживающая доза для большинства пациентов не должна превышать 10000 ед. липазы на килограмм массы тела в сутки или 4000 ед. липазы на грам потребленного жира.

Дозирование при других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы: дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от степени нарушения пищеварения и содержания жиров в пище. При приеме пищи необходимая доза составляет от 25000 до 80000 ед. ЕФ липазы и половина индивидуальной дозы при легкой закуске.

Побочные реакции. Очень часто отмечались боли в животе*; часто — тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея*. *Расстройство желудочно-кишечного тракта в основном были связаны с существующим заболеванием. О диареи и боли в животе сообщалось с подобной или меньшей частотой, чем при использовании плацебо.

Нечастыми были сыпь, с неизвестной частотой — зуд, крапивница, гиперчувствительность (анафилактические реакции). Сообщалось о сужении илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия) у больных муковисцидозом, которые принимали высокие дозы препаратов панкреатина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Исследование взаимодействия не проводилось.

Категория отпуска. Без рецепта.

Полная информация о препаратах находится в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Креон® 10000, Креон® 25000 от 22.02.2019 г.

Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

Литература: 1. Internal calculations based IMS Health data – IMS Health Analytics Link MAT09 2018. 2. Л.И. Буторова с соавт. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания // РМЖ. – 2008. – Т. 9, № 7. – С. 513-523. 3. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 21. – R1024-1031 (через 15 минут инкубации минимикросфер препарата Креон® 25000 при pH 6,0 максимальная активность липазы составила 74-82% от исходной дозы). 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Креон® 10 000, Креон® 25000.

* Креон® единственный препарат панкреатина, зарегистрированный в Украине, капсулы которого содержат минимикросферы, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств на 01.06.2019.

UACRE190222

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Абботт Украина»:

01010, г. Киев, ул. Московская, 32/2, БЦ «Сенатор», 7 этаж. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +39 044 498 60 81

Abbott

Поражение поджелудочной железы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа хронических заболеваний, которые сопровождаются поражением желудочно-кишечного тракта. Наиболее распространенные из них – болезнь Крона и язвенный колит. По данным Европейской организации болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's Colitis Organisation, ECCO), в странах Европы от ВЗК страдает около 2,2 млн человек. В последнее время все чаще встречаются среднетяжелая и тяжелая формы болезни Крона и язвенного колита, а также возрастает число резистентных к терапии форм ВЗК. Это говорит об актуальности раннего выявления заболеваний и назначения адекватного лечения.

ВЗК часто становятся причиной резкого снижения качества жизни и ранней инвалидизации. Поэтому основной целью лечения таких пациентов является поддержание длительной ремиссии, а также обеспечение социального, психологического благополучия. Для этого необходим комплексный подход, поскольку ВЗК поражают не только кишечник. Многие пациенты с болезнью Крона или язвенным колитом имеют нарушения в работе других органов, в частности поджелудочной железы (ПЖ). Основная проблема коморбидного течения поражения ПЖ и ВЗК состоит в том, что явных клинических проявлений со стороны ПЖ у таких пациентов нет. Но врач, который лечит пациента с ВЗК, всегда должен помнить о мультисистемности заболевания и вероятности вовлечения в патологический процесс ПЖ.

16-17 мая в г. Киеве состоялся Национальный мультидисциплинарный симпозиум с международным участием «Всемирный день воспалительных заболеваний кишечника в Украине 2019», в рамках которого ведущие отечественные и европейские эксперты выступили с интересными научными докладами, информативными мастер-классами, приняли участие в панельных дискуссиях, провели практически-ориентированные воркшопы.

С докладом «Экзокринная недостаточность поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника: как помочь больному?» выступила доктор медицинских наук Александра Юрьевна Филиппова (Днепропетровская медицинская академия):

– ВЗК – это мультисистемное расстройство, при котором, кроме кишечника, страдают другие органы и системы, в частности ПЖ. Течение ВЗК часто сопровождается проявлениями хронического панкреатита и экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ), но в клинической практике этой проблеме не уделяют достаточно внимания.

По разным данным, внешнесекреторные расстройства ПЖ встречаются у 4-47% пациентов с ВЗК. Зарубежные научные исследования демонстрируют, что поражение ПЖ у пациентов с ВЗК – не редкость: при исследовании ПЖ у пациентов с язвенным колитом макроскопические изменения органа выявляют в 14% случаев, микроскопические – в 53%. При аутопсии патологические изменения ПЖ обнаруживаются в 38-53% случаев. Спектр поражений ПЖ у пациентов с ВЗК охватывает широкий круг патологических состояний: повышение уровня сывороточных панкреатических ферментов, доброкачественные аномалии протока ПЖ, формирование панкреатических аутоантител, ЭНПЖ, хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, острый панкреатит (M. Barthet et al., 2006). Наиболее часто у пациентов с ВЗК развивается хронический панкреатит и ЭНПЖ. Эти состояния, как правило, протекают бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, поэтому определить их достаточно сложно.

К факторам, которые увеличивают риск поражения ПЖ на фоне ВЗК, относят желчнокаменную болезнь, прием некоторых лекарственных препаратов (тиопуринов, аналогов 5-аминосалициловой кислоты, метронидазола, кортикостероидов, циклоспорина), наличие дуоденальных поражений, первичного склерозирующего холангита, гиперкоагуляции (Fousekis et al., 2018).

В аспекте заболеваний ПЖ внимание врачей обычно сосредоточено на первичных поражениях паренхимы органа. Но в практике гастроэнтерологов вторичные расстройства ПЖ встречаются чаще, особенно это касается вторичной ЭНПЖ у пациентов с ВЗК, вызванной обструкцией главного протока ПЖ, снижением стимуляции органа, подавлением экзокринной функции.

При ВЗК панкреатит и ЭНПЖ обычно протекают субклинически, без выраженного болевого синдрома, но с постепенным снижением функции ПЖ (N. Toda et al., 2005). Несмотря на то что хронический панкреатит прогрессирует медленно, у пациентов с ВЗК он сопровождается развитием тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ (C. Huang et al., 2002). У больных с ВЗК при развитии ЭНПЖ синдром мальдигестии и мальабсорбции в большей мере проявляются последствиями нарушения всасывания питательных веществ, нежели признаками расстройства пищеварения (тошнотой, тяжестью в животе, метеоризмом, диареей). Следует отметить, что наличие у пациента с ВЗК синдромов

мальдигестии и мальабсорбции ухудшает прогноз течения основного заболевания и повышает риск летального исхода.

Клиническими симптомами нарушения всасывания микроэлементов и витаминов являются:

- атаксия, периферическая нейропатия (дефицит витамина E);
- нарушение зрения, ксерофтальмия (дефицит витамина A);
- мышечные сокращения или спазмы, остеомалация, остеопороз (дефицит витамина D);
- экхимозы из-за нарушения свертываемости крови;
- гипероксалурия;
- образование оксалатных камней в почках;
- почечная недостаточность;
- нарушение когнитивных функций;
- нарушение работоспособности;
- снижение качества жизни.

Как правило, пациенты с ВЗК не предъявляют жалоб, которые могли бы натолкнуть врача на подозрения о сопутствующем поражении ПЖ. Поэтому для оценки экзокринной функции ПЖ используются исследования индикаторов нарушения нутритивного статуса в крови с установленным диагностическим значением: преальбумина, ретинол-связывающего белка, минералов и микроэлементов (включая сывороточное железо, цинк и магний), витамина D (J. Matthias Lohr et al., 2017). Что касается фекального эластазного теста, который является простым и доступным и дает возможность не прямой и неинвазивной оценки секреции ПЖ, то при легкой ЭНПЖ он не информативен.

Для того чтобы с большой вероятностью установить диагноз ЭНПЖ, к обследованию следует подходить комплексно. У пациентов, у которых верифицировано какое-либо заболевание ПЖ или другие состояния, потенциально вызывающие данное расстройство (например, ВЗК), алгоритм диагностики должен включать три компонента: выявление симптомов нарушения пищеварения/абсорбции питательных веществ (диарея, вздутие живота, спазмы, метеоризм, боль в животе), оценку нутритивного статуса (антропометрия, уровень питательных веществ), тест на фекальную эластазу-1 (по возможности – 13С-триглицеридный дыхательный тест или определение коэффициента всасывания жиров). Наличие по крайней мере двух из трех пунктов делает диагноз ЭНПЖ очень вероятным (J.E. Dominguez-Munoz, 2018).

Раньше данную патологию рассматривали как изолированное поражение одного органа, поэтому алгоритм лечения был направлен на устранение симптомов. Сейчас же концепция лечения пациентов с ЭНПЖ кардинально изменилась. В современном представлении ЭНПЖ лежит в основе развития мальнутриции, которая негативно влияет на весь организм. Поэтому основная цель терапии – это устранение первопричины патологии, а не только ее симптомов.

Главным направлением лечения пациентов с ВЗК является специфическая противовоспалительная терапия. Коморбидным пациентам с ВЗК и ЭНПЖ при наличии клинических проявлений или лабораторных признаков показана заместительная ферментная терапия.

Современный ферментный препарат должен:

- быть устойчивым к действию желудочного сока;
- иметь максимальную площадь контакта с пищевым комком;
- синхронно попадать в желудочно-кишечный тракт с пищей;
- иметь адекватную дозировку.



А.Ю. Филиппова

Согласно рекомендациям Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации (HaPanEU), для лечения пациентов с ЭНПЖ препаратами выбора являются микросферы или минимикросферы диаметром <2 мм в кишечнорастворимой оболочке. Было показано, что минимикросферы диаметром 1-1,2 мм эвакуируются из желудка одновременно с пищей и имеют более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с микросферами размером 1,8-2 мм (J. Matthias Lohr et al., 2017).

Главным критерием корректной заместительной ферментной терапии является прием оптимальной дозы ферментов. Согласно рекомендациям UEG, минимальная доза липазы составляет 40 000-50 000 ЕД во время основного приема пищи и 1/2 дозы – с промежуточными.

При отсутствии эффекта заместительной ферментной терапии дозу препарата увеличивают в 2-3 раза или дополнительно назначают ингибитор протонной помпы (ИПП). При недостаточном эффекте следует искать другую причину нарушения пищеварения. Одной из них может быть повышенная бактериальная колонизация кишечника, что часто встречается у пациентов с хроническим панкреатитом.

Исследования показали, что среди существующих ферментных препаратов только Креон® (Abbott Laboratories GmbH) имеет физиологически обусловленный размер частиц, который обеспечивает их свободное прохождение через привратник (J. Matthias Lohr et al., 2009). Благодаря минимикросферам размером <1,2 мм, помещенным в желатиновую капсулу, заместительная ферментная терапия препаратом Креон® максимально приближена к естественному пищеварению. Использование минимикросфер обеспечивает оптимальное перемешивание препарата с пищевым комком, одновременное попадание с пищей в кишечник, быстрое и полное высвобождение ферментов при pH ≥6.

Преимущества применения минимикросфер размером до 1,2 мм (Креон®) подтверждаются рядом клинических исследований:

- начало липолитической активности препарата Креон® совпадает с физиологическим пищеварением, в то время как микросферы диаметром 2 мм задерживаются в желудке 120 мин и более (P. Kuhnelt et al., 1991);
- площадь контакта ферментов с пищей при использовании минимикросфер в среднем в 1,7-2 раза выше по сравнению с микросферами большего диаметра; важно отметить, что чем больше площадь поверхности контакта жира и липазы, тем активнее происходит процесс гидролиза (J. Matthias Lohr et al., 2009);
- Креон® показывает максимальную липазную активность после 15-минутной инкубации при pH 6, которая составляет 80%; этот же показатель других ферментных препаратов составляет 34-66% (J. Matthias Lohr et al., 2009).

Важным моментом проведения заместительной ферментной терапии является корректная оценка ее эффективности. До недавнего времени об этом можно было судить, исходя лишь из положительной динамики клинических симптомов ЭНПЖ. В новых рекомендациях HaPanEU внимание акцентируется на том, что облегчение симптомов не всегда ассоциируется с нормализацией нутритивного статуса пациента. Недавний обзор подтверждает концепцию контроля нормализации нутритивных параметров (антропометрических и биохимических) как оптимального метода оценки эффективности заместительной ферментной терапии.

Подготовила **Илона Цюпа**

Т.Д. Звягинцева, д. мед. н., профессор, А.И. Чернобай, к. мед. н., доцент, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Новые перспективы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

По выводам экспертов Всемирной организации здравоохранения гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) отнесена к основной патологии XXI века.

С увеличением распространенности заболевания одновременно возрастает частота регистрации случаев аденокарциномы пищевода. Кроме того, наблюдается корреляция факторов риска развития ГЭРБ, эрозивного эзофагита и аденокарциномы пищевода с увеличением индекса массы тела [7]. Тенденция к увеличению заболеваемости ГЭРБ обусловлена тем, что пациентам часто оказывается кратковременная терапевтическая помощь, направленная на быстрое купирование изжоги, регургитации или боли за грудиной. В дальнейшем пациент становится неприверженным к долгосрочной терапии заболевания, самостоятельно принимает безрецептурные препараты, что не избавляет его от симптомов на длительное время. При этом развивается более тяжелая стадия ГЭРБ, ощутимо снижается качество жизни пациента, его физическое и психическое здоровье.

Общепризнано, что в основе ГЭРБ лежит дискоординация моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, обуславливающая доступ агрессивных субстанций из желудка и двенадцатиперстной кишки в пищевод.

В патогенезе эндоскопически негативной рефлюксной болезни (ЭНРБ), помимо нарушений моторики со снижением клиренса пищевода и сенсибилизации слизистой оболочки, отмечается более высокая экспрессия каннабиноидных рецепторов CB1 и повышенная экспрессия гена *TRPV1* в слизистой оболочке пищевода (СОП). Повышение экспрессии *TRPV1* в СОП может способствовать появлению симптомов у пациентов с ЭНРБ и эрозивным эзофагитом и влиять на периферические механизмы, ответственные за гиперчувствительность пищевода при ЭНРБ [22].

В развитии эрозивного рефлюкс-эзофагита, протекающего с нарушением целостности эпителия и эрозивно-язвенными изменениями СОП, основная роль принадлежит более грубым, трудноустраняемым механическим и анатомическим факторам, способствующим поддержанию контакта слизистой оболочки с рефлюктом. При этом чаще наблюдаются тяжелая степень недостаточности нижнего пищеводного сфинктера, аксиальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, выше частота и продолжительность патологического рефлюкса с $\text{pH} < 4$ [12, 23]. В основе рецидивирующего эрозивного процесса также лежит наследственно обусловленное снижение экспрессии белка межклеточных контактов Е-кадгерина, что способствует проявлению повреждающего действия рефлюктата.

Изучается роль изменений микрофлоры верхних отделов желудочно-кишечного тракта в патогенезе ГЭРБ. В частности, определено, что при этом преобладает грамотрицательная микробиота, способствующая повышению продукции провоспалительных цитокинов и снижению пищевода клиренса. В биопленке пищевода выявлено преобладание кампилобактерии *C. concisus*, являющейся новым доминирующим колонистом при рефлюкс-эзофагите, способным замещать или вытеснять нормальную микробиоту пищевода. Доказана взаимосвязь между колонизацией пищевода кампилобактерией *C. concisus* и выработкой эпителием пищевода интерлейкина (IL)-18.

IL-18 является фактором, индуцирующим интерферон- γ , который стимулирует как врожденные, так и адаптивные реакции (Th1 и Th2), активируя натуральные клетки-киллеры и апоптоз при ГЭРБ. Способность *C. concisus* вызвать потенциально повреждающий ДНК окислительный стресс в сочетании с индукцией IL-18 и повышенной колонизацией при рефлюкс-связанных заболеваниях пищевода представляет диагностический интерес и указывает на прогрессирование заболевания к раку пищевода в связи с изменением микробиоты хозяина [15, 25].

ГЭРБ — хроническое рецидивирующее заболевание, требующее длительной, а иногда и пожизненной терапии для достижения высокого качества жизни пациентов и профилактики осложнений.

По результатам систематического анализа рандомизированных исследований, в которых изучали влияние изменения образа жизни и диеты на симптомы ГЭРБ и данные внутрипищеводной pH-метрии, у пациентов с этим заболеванием имеет значение только снижение избыточной массы тела и подъем головного конца кровати [4]. Диетические рекомендации включают избирательное ограничение пищевых триггеров гастроэзофагеального рефлюкса (жирные, острые блюда, кофе, шоколад), если больной отмечает корреляцию возникающих симптомов с приемом определенной пищи.

В настоящее время основой (золотым стандартом) монотерапии при ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако появляется все больше доказательств того, что не все больные удовлетворительно реагируют на прием ИПП: около 30-35% пациентов нуждаются в дополнительном вмешательстве для контроля симптомов ГЭРБ. Поддерживающая терапия при ГЭРБ включает различные варианты длительного симптоматического/адьювантного

использования ИПП, антацидов, альгинатов, прокинетики, препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Следуя последним тенденциям, компания «Ворвартс Фарма» представила на фармацевтическом рынке Украины эмульсию Гиалера™ (производство «Альпифлор», Италия), которая содержит высокомолекулярную гиалуроновую кислоту и альгинат.

Гиалуроновая кислота (ГК) — гликозаминогликан (полисахарид), основной компонент внеклеточного матрикса (растворяется во внеклеточном матриксе в виде соли гиалуроната), состоящий из повторяющихся дисахаридных единиц N-ацетилглюкозамина и D-глюкуроновой кислоты. ГК обладает мощным противовоспалительным и репаративным действием. Результаты исследований показали, что большинство свойств ГК зависит от размера ее молекул. Высокомолекулярная ГК проявляет противовоспалительные свойства, тогда как низкомолекулярная ГК является мощной провоспалительной молекулой [34, 35]. При воспалении и повреждении тканей потребность в ГК увеличивается до 200 раз по сравнению с базовым уровнем, а дефицит высокомолекулярной ГК способствует продлению воспалительного процесса. ГК борется с воспалением несколькими путями:

1) инактивирует фермент гиалуронидазу, который разрушает ГК в очаге воспаления, вызывая потерю структуры и ослабление ткани, облегчая обмен жидкости между тканями и сосудистой системой, что приводит к формированию небольших отеков и плохой регенерации СОП при ГЭРБ;

2) ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 β , -8, транскрипционного фактора-kB, фактора некроза опухоли;

3) маскирует TLR2 и TLR4 через свою полимеризованную структуру и впоследствии предотвращает стимуляцию этих рецепторов, которые запускают воспалительный процесс.

ГК обладает чрезвычайно высокой способностью связывать воду (до 200 раз больше ее собственного объема), благодаря чему оказывает противоотечный эффект, регулирует проницаемость клеток, уменьшает аномально высокую проницаемость капилляров, препятствует повреждению тканей, улучшает результаты проводимой противовоспалительной терапии [36].

ГК считается одним из ключевых участников процесса регенерации тканей. Было доказано, что он модулируется через специфические ГК-рецепторы, клеточную миграцию и ангиогенез, которые являются основными фазами восстановления тканей. ГК соединяется со специфическими рецепторами CD44 (основной рецептор ГК), индуцируя миграцию в среду повреждения фибробластов, которые выделяют ГК во внеклеточный матрикс (Mesa et al., 2002). Связывание ГК с рецепторами CD44 обеспечивает цитопротективное покрытие — эффект покрытия клеточной мембраны. Этот защитный слой способен маскировать рецепторы гибели клеток и, следовательно, препятствовать апоптозу клеток и уменьшать окислительный стресс.

Молекулярные цепи высокомолекулярной ГК, образованные гликозаминогликанами, связывают не только воду, но и специфические белки (протеогликаны) с помощью водородных мостиков, что обеспечивает макроагрегационный эффект. Макроагрегация протеогликанами — нормализация естественной вязкости структуры соединительной ткани, ускорение реконструкции и репарации СОП.

В нескольких итальянских центрах проводилось проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, целью которого была проверка эффективности и безопасности воздействия комбинации ГК и хондроитинсульфата в сочетании с ИПП на подавление соляной кислоты у пациентов с ЭНРБ. Результаты исследования подтвердили, что ГК и хондроитинсульфат обладают синергическим эффектом, уменьшают тяжесть и частоту регургитации, защищают слизистую оболочку пищевода и желудка у пациентов с ЭНРБ, уменьшают выраженность симптомов заболевания и улучшают качество жизни больных, таким образом снижая частоту неудач лечения ИПП [28, 29].



Т.Д. Звягинцева

V. Savarino и соавт. (2017) сообщили о проведенном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании у пациентов с ЭНРБ, которые получали биоадгезивную композицию на основе ГК и хондроитинсульфата дополнительно к подавлению выработки кислоты путем приема стандартной дозы ИПП. Данные исследования подтвердили синергический эффект препаратов, в результате которого улучшилась защита СОП и уменьшились симптомы ЭНРБ [30].

B. Palmieri и соавт. (2009) обнародовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования о влиянии ГК и хондроитинсульфата на течение ГЭРБ. Авторы отметили статистически значимую эффективность в купировании симптомов рефлюкс-эзофагита указанного нового соединения по сравнению с плацебо. Эндоскопически было подтверждено уменьшение воспаления и улучшение заживления СОП при патологии пищевода и гастродуоденальной патологии [27].

Альберто Мерики (2017) сообщил результаты постмаркетингового нерандомизированного открытого клинического исследования препарата в форме жевательных таблеток, содержащего высокомолекулярную ГК, гидроксид алюминия и хондроитинсульфат, применяемого у пациентов с ГЭРБ для устранения изжоги в комбинации с ИПП. Доказано, что, смешиваясь с муцином слюны, препарат обеспечивает более выраженную защиту СОП и купирование симптомов заболевания.

Бельгийские авторы (J. Task, 2019) выполнили двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности применения препарата, содержащего комбинацию ГК, хондроитинсульфата и трисиликата магния, у пациентов с ГЭРБ.

Об эффективности альгинатов известно более 40 лет, и они под разными торговыми марками применяются для симптоматического лечения при ГЭРБ. Альгинаты — класс препаратов, которые могут сочетаться с ИПП и в некоторых случаях (например, при ЭНРБ или ночном кислотном прорыве) являться средствами адьювантной терапии и/или более предпочтительными препаратами, устраняющими изжогу.

Эффективность альгинатов была продемонстрирована в различных рандомизированных клинических исследованиях. Kwiatek и соавт. (2011) показали, что альгинаты могут устранять или вытеснять «кислотный карман», который является вероятным источником постпрандиального кислотного рефлюкса у пациентов с ГЭРБ [24].

Интересная характеристика альгината натрия была выявлена Manabe и соавт. (2012) у пациентов с ЭНРБ, у которых, как известно, частота ответа на ИПП ниже, чем у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью, когда уменьшается изжога. Пациенты, получавшие омепразол в сочетании с альгинатом натрия, отмечали более длительное уменьшение выраженности симптомов по сравнению с получавшими только омепразол. Исследователи заключили, что альгинат натрия эффективен в сочетании с ИПП и должен рассматриваться для лечения пациентов с ЭНРБ, которые не полностью отвечают на прием ИПП [26].

P. Woodland и соавт. (2015) в рандомизированном клиническом исследовании показали, что комбинация ИПП + альгинат могла обеспечить значительно большую долю дней без изжоги, чем только ИПП, в ходе лечения в течение 28 дней. Авторы сделали вывод, что местные защитные средства могут быть изучены в качестве первой линии дополнительной терапии при ГЭРБ [32].

Гиалера™ («Альпифлор», Италия) — запатентованная комбинация высокомолекулярной ГК (0,015 мг) и альгината натрия (0,375) в каждом стике эмульсии по 15 мл (№ 20 в упаковке). Благодаря комбинации компонентов эмульсия оказывает защитное, противовоспалительное и репаративное действие на слизистую оболочку пищевода и желудка, способствует устранению изжоги.

Гиалера™ рекомендована для быстрого купирования изжоги, тяжести в желудке, отрыжки кислым, повышенной кислотности желудочного сока, расстройств пищеварения в результате заброса кислого желудочного содержимого в пищевод (рефлюкс). Гиалера™ является антирегресситантом, так как образует «плот», который покрывает «кислотный карман» и купирует симптомы рефлюкса, а также способствует устранению последствий изжоги в результате воспаления и повреждения СОП вследствие заброса кислого содержимого.

На кафедре гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования проведено пост-маркетинговое исследование эмульсии Гиалера™.

Целью исследования стало изучение эффективности добавки Гиалера™ и ее влияния на качество жизни пациентов с ГЭРБ и ЭНРБ при 14-дневном лечении в стационаре.

Под наблюдением находились 30 пациентов с диагнозом ГЭРБ, из них у 12 пациентов отмечалась ГЭРБ стадии А, у 8 – стадии В (согласно эндоскопической Лос-Анджелесской классификации, 1994 г.). У 10 пациентов отмечалась ЭНРБ. Участники исследования – 18 мужчин и 12 женщин в возрасте от 23 до 58 лет (средний возраст 32,9±4,6 года). Индекс массы тела составил 24,1±6,3 кг/м² (p<0,05). Ожирение I-II степени отмечалось у 9 (30%) пациентов, преимущественно у женщин.

Критерии включения: в исследование были включены взрослые (от 18 до 65 лет) пациенты с верифицированным диагнозом ГЭРБ и ЭНРБ, жалобами на изжогу и/или регургитацию. До включения в исследование больные в течение 10 дней не принимали ИПП и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, в течение 3 суток – антациды и альгинаты.

Критериями исключения были наличие других заболеваний пищевода: ахалазия кардии, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода, а также экстрапищеводные «маски» ГЭРБ, рефрактерная форма ГЭРБ, функциональная изжога, сопутствующая патология пищеварительного тракта (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения), индивидуальная гиперчувствительность к любому из компонентов эмульсии Гиалера™ или неэффективность использования этой добавки в анамнезе.

Диагнозы ГЭРБ и ЭНРБ были верифицированы с помощью индивидуального анамнестического анкетирования, эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), интрагастральной рН-метрии. Все больные отмечали интенсивность изжоги (по шкале Лайкерта) до и на фоне проводимого лечения: 1 – симптом отсутствует; 2 – слабая выраженность симптома (можно не замечать, если не думать об этом); 3 – умеренная (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон); 4 – сильная (нарушает дневную активность или сон); 5 – очень сильная выраженность (значительно нарушает дневную активность или сон). Качество жизни пациентов с ГЭРБ оценивали при помощи общего опросника SF-36.

В соответствии с целью исследования все пациенты на фоне соблюдения рекомендаций по диете и режиму получали ИПП в стандартной дозировке и эмульсию Гиалера™ (по 1 стик 2-3 раза в сутки после приема пищи и 1 стик перед сном при необходимости – наличии изжоги) на протяжении 2 недель нахождения в гастроэнтерологическом стационаре с продолжением применения препарата амбулаторно до 4 недель (ГЭРБ стадии А) и до 8 недель (ГЭРБ стадии В) и в режиме по требованию, что оказалось наиболее рационально у пациентов с ЭНРБ.

Эффективность лечения оценивали по изменению клинического течения ГЭРБ, купированию изжоги, динамике заживления эрозивных дефектов СОП по данным ЭГДС, рН-метрии и характеристик качества жизни согласно опроснику до и после проводимой терапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Большинство пациентов с ГЭРБ составили мужчины – 60%, что совпадает с данными других исследований, указывающими на более высокую частоту заболевания у мужчин. Распределение больных по полу и возрасту позволяет заключить, что в группу риска развития ГЭРБ входят в первую очередь мужчины в возрасте от 40 до 65 лет. Среди женщин заболевание встречалось в равном количестве в возрастных группах от 30 до 50 лет [11].

Доказано, что наличие изжоги является высокодостоверным критерием ГЭРБ с чувствительностью до 87% и специфичностью до 75% [9].

Метод индивидуального анкетирования как основной эпидемиологический метод для определения изжоги в популяции позволил выявить помимо изжоги у всех исследуемых пациентов и такие симптомы ГЭРБ, как боль за грудиной (у 36,6%), ощущение кислоты во рту (у 73,3%), регургитация пищи или кислоты из желудка в глотку и ротовую полость и связанный с этим дискомфорт (у 66,6%), связь этих симптомов с приемом пищи, ее характером (жирная, острая, кислая – у 56,6%), со временем суток (возникновение симптомов в течение дня – у 63,3%, ночью – у 43,3%), изменением положения тела (принятием горизонтального положения – у 70%, наклонами вниз – у 53,3%), какой-либо физической нагрузкой, приводящей к повышению внутрибрюшного давления (у 66,6%), а также частоту возникновения этих симптомов: по крайней мере 1 раз в месяц (у 36,6%), 1 раз или более в течение недели (у 53,3%) либо несколько раз в день (у 60%).

Среди факторов риска и сопутствующих состояний отмечались: абдоминальное ожирение (у 9 (30%) пациентов), вредные повседневные привычки (курение – у 13 (60%), прием пищевых продуктов быстрого питания – у 11 (36,6%) пациентов), а также факторы, предрасполагающие к повреждению пищевода на фоне генетических особенностей и комплексного влияния окружающей среды, которые в совокупности определяют баланс между защитными свойствами СОП и активностью повреждающих факторов.

Среди более молодых пациентов (60%) развитие эрозивного эзофagита предопределяли принадлежность к мужскому полу, а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), что было сопряжено с более интенсивной кислотопродукцией в желудке и возможностью возникновения патологического рефлюкса. У 11 (36,6%) пациентов с ГЭРБ установлена недостаточность розетки кардии, у 4 (13,3%) – глоссалгия (жжение языка).

Среди пациентов с ГЭРБ в возрасте 50-65 лет у 12 (40%) зафиксировано воздействие нескольких факторов риска: ГПОД – у 4 (33,3% из 12) пациентов, регулярный прием нескольких препаратов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера (кофеин, аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, нитраты, блокаторы кальциевых каналов, седативные и снотворные средства) – у 10 (83,3%), метаболический синдром – у 7 (58,3%) пациентов. В клинической картине ЭНРБ бессимптомное течение заболевания отмечалось у 4 (40% из 10) пациентов, рефлюкс у них проявлялся во время проведения ЭГДС, что согласуется с данными других авторов и подтверждает неспецифичность клинической картины заболевания, т.е. установление диагноза возможно лишь при ЭГДС.

Основным клиническим проявлением ГЭРБ у пациентов была изжога – у 27 (90%), у 22 она значительно снижала качество жизни, что выражалось в ограничении повседневной деятельности, уменьшении эффективности труда, удовольствия от приема пищи, ухудшении сна. Частота возникновения изжоги коррелировала со степенью снижения качества жизни пациентов. Большинство пациентов – 20 (74%) чувствовали изжогу в течение 2 или 3 ч после приема пищи, 18 (66,6%) пациентов – в ночное время. Среди основных причин изжоги отмечалась гиперфагическая реакция на стресс.

Среди всех пациентов с изжогой лишь у 9 (33%) больных отмечалась сильная изжога (4-я степень по шкале Лайкерта), у 10 (37%) имела место умеренно выраженная (3-я степень) и у 8 (29,6%) – слабо выраженная (2-я степень) изжога; 3 (11,1%) пациентов изжога практически не беспокоила (1-я степень).

При проведении ЭГДС у 12 (40%) пациентов определили ГЭРБ стадии А, у 8 (26,6%) пациентов – стадии В, у 10 (33,3%) пациентов выявлена ЭНРБ.

При анализе жалоб и эндоскопическом исследовании симптомы тревоги не выявлены ни у одного пациента. 9 пациентам, предъявлявшим жалобы на мучительную изжогу, была выполнена кратковременная рН-метрия пищевода и желудка. У 7 (77,7%) обследованных подтверждено наличие гастроэзофагеального рефлюкса: преимущественно слабокислого (рН от 5,9 до 4) – у 2 (22%), кислого (рН <4) – у 5 (25%). Средние значения кислотности желудка свидетельствовали о непрерывном кислотообразовании повышенной интенсивности (рН=1,2±0,54) и декомпенсации ошелачивания в антральном отделе (рН=2,19±0,75).

У 8 (80%) из 10 пациентов с ЭНРБ при проведении рН-метрии определялся преимущественно слабокислый гастроэзофагеальный рефлюкс (p<0,05).

Качество жизни пациентов с ГЭРБ, особенно стадии В, и ЭНРБ было снижено по всем составляющим опросника. Пациенты вынуждены были менять привычный образ жизни, длительно принимать лекарственные препараты, строго соблюдать диету.

Во время лечения пациентов с ГЭРБ и ЭНРБ было установлено, что количество и интенсивность жалоб, характерных для этих заболеваний, уменьшались в разной степени у большинства участников в первые 5-7 дней. Однако у 1 пациента с ГЭРБ стадии В полного купирования симптомов к концу лечения в стационаре (14-й день) не достигнуто, несмотря на улучшение показателей рН-метрии, что явилось основанием для продолжения лечения на 8 недель на амбулаторном этапе, не уменьшая дозы препаратов и кратность приема.

Ответ на терапию ИПП в сочетании с эмульсией Гиалера™ считали положительным при снижении выраженности ведущего симптома ГЭРБ – изжоги – на 2 градации по 5-балльной шкале Лайкерта и сохранении симптомов лишь легкой степени выраженности или их отсутствии.

При лечении ИПП с добавлением эмульсии Гиалера™ отмечалось полное купирование изжоги на 5-й день у 9 (75%) из 12 пациентов с ГЭРБ стадии А до лечения (1-я степень по шкале Лайкерта), у 3 пациентов к концу стационарного лечения сохранялась слабая изжога (2-я степень по шкале Лайкерта), изжога полностью была купирована к 4-й неделе лечения.

Из 8 пациентов с ГЭРБ стадии В полное купирование изжоги отмечалось у 62,5% к концу 1-й недели, остальных 3 пациентов изжога беспокоила умеренно (2-я и 3-я степень по шкале Лайкерта) к окончанию стационарного лечения, полностью этот симптом был устранен к концу 8-й недели терапии, на амбулаторном этапе.

У всех 10 пациентов с ЭНРБ при лечении ИПП и эмульсией Гиалера™ отмечалось полное субъективное отсутствие изжоги на 3-й день лечения (1-я степень по шкале Лайкерта). При возникновении изжоги у некоторых пациентов с ЭНРБ добавку Гиалера™ можно использовать вместо либо в сочетании с ИПП.

При эндоскопическом контроле симптомов рефлюкс-эзофagита у пациентов с ГЭРБ стадий А и В отмечалось исчезновение и уменьшение количества эрозий СОП, гиперемии и отечности (p<0,05).

При контрольной рН-метрии через 2 недели лечения у 26 (86,6%) пациентов в теле желудка зарегистрировано значение рН >4, гиперацидность – у 3 (10%). Данные рН-метрии в ходе лечения пациентов с ГЭРБ свидетельствовали об исчезновении у них кислого рефлюкса, слабокислый рефлюкс зарегистрирован лишь у 5 пациентов к концу лечения. Зафиксировано снижение высокой интенсивности непрерывного кислотообразования более чем у 20 (66%) пациентов.

При контрольной ЭГДС в конце 4-й недели лечения эрозивные изменения пищевода не выявлены ни у одного пациента с ГЭРБ стадии А; патологический гастроэзофагеальный рефлюкс не отмечен ни в одном случае.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что ИПП не во всех случаях являются препаратами выбора для быстрого купирования изжоги у пациентов с ГЭРБ, особенно при стадии В рефлюкс-эзофagита [2, 7, 12, 14, 17]. Сочетание ИПП с препаратами, содержащими ГК и альгинаты, в частности, с эмульсией Гиалера™, позволило сократить длительность изжоги у большинства пациентов с ГЭРБ, значительно уменьшить ее интенсивность и устранить на 5-й (стадия А) и 7-й (стадия В) день лечения. Проводимая антисекреторная терапия (ИПП + Гиалера™) в течение 4 и 8 недель способствовала купированию клинических симптомов ГЭРБ (в первую очередь изжоги) у 80% пациентов с ГЭРБ и всех (100%) пациентов с ЭНРБ, что явилось статистически значимым.

Отмечалось улучшение качества жизни пациентов с ГЭРБ и ЭНРБ при лечении ИПП и альгинатами, что проявилось в нормализации физической, эмоциональной, социальной составляющих; снижение частоты ночных эпизодов изжоги улучшило качество сна и общее состояние пациентов.

Следует отметить, что по завершении курса лечения ИПП в сочетании с эмульсией Гиалера™ имело место снижение количества и продолжительности эпизодов рефлюкса, что способствовало эпителизации эрозивных изменений СОП. После окончания лечения прекратились жжение и боль в языке у всех больных, причем данные симптомы проходили одновременно с изжогой и отрыжкой.

Таким образом, Гиалера™ в комбинации с ИПП является средством для быстрого купирования изжоги разной степени выраженности и продолжительности.

Выводы

1. Гиалера™ является комбинацией натрия гиалуроната и натрия альгината. Использование этой диетической добавки патогенетически обосновано у пациентов с ГЭРБ и ЭНРБ, так как она обладает цитопротективным, репаративным, противовоспалительным, сорбционным действием; способствует купированию изжоги, кислой отрыжки и тяжести в желудке.

2. При ведении пациентов с ГЭРБ с применением комбинации ИПП и эмульсии Гиалера™ отмечалось полное купирование изжоги на 5-й день у 75% пациентов со стадией А и на 7-й день – у 62,5% пациентов со стадией В. Полное устранение изжоги наблюдалось в конце 4-х и 8-недельного курса лечения у всех пациентов с ГЭРБ и ЭНРБ, что улучшило качество их жизни.

3. Назначение эмульсии Гиалера™ целесообразно для купирования постпрандиальной изжоги у пожилых пациентов на фоне полиморбидности и полипрагмазии.

Список литературы находится в редакции.



Гиалера™
УСУВАЄ ПЕЧІЮ ТА ВАЖКІСТЬ В ШЛУНКУ

ГІАЛЕРА

Швидка дія
Захист від повторних епізодів

Приємний смак
Зручна форма випуску у стіках

Гиалера®. Дієчна (харчова) добавка. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь із інструкцією з використання. Не проконсультуйтесь з лікарем. Протокол випробувань харчової продукції №1880 від 31.05.2017 року. Виробник: Альфафарм с.р.л., Італія. ТОВ «БОРВІС ФАРМА», Україна, 03142, м.Київ, вул. Академіка Крижановського, буд. 4, тел./факс: (044) 594-95-05, www.pbvtd.com

ВРІДНАВІТІС та проконсультуйтесь з лікарем. Протокол випробувань харчової продукції №1880 від 31.05.2017 року. Виробник: Альфафарм с.р.л., Італія. ТОВ «БОРВІС ФАРМА», Україна, 03142, м.Київ, вул. Академіка Крижановського, буд. 4, тел./факс: (044) 594-95-05, www.pbvtd.com

L-орнітину-L-аспартат як гепатопротектор при неалкогольній жировій хворобі печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) у всьому світі визначається як основне хронічне захворювання печінки, пов'язане з ожирінням і метаболічним синдромом. НАЖХП включає простий стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), а також фіброз печінки з подальшим розвитком цирозу, що у багатьох випадках призводить до виникнення гепатоцелюлярної карциноми [1]. Оскільки печінка відіграє ключову роль у виведенні аміаку, то закономірно, що у пацієнтів із НАСГ має місце гіперамоніємія [2]. Накопичення аміаку у печінці підтверджено як у хворих людей, так і на моделях тварин із жировими захворюваннями органа [3].

L-орнітину-L-аспартат (LOLA) — це поєднання ендogenous амінокислот, які продемонстрували здатність до підвищеного виведення аміаку резидуальними гепатоцитами та скелетними м'язами у пацієнтів з цирозом [4]. За результатами нещодавно проведених досліджень висловлено припущення, що LOLA, окрім виведення аміаку, чинить прямий захисний вплив на печінку. Так, 463 пацієнти з жировою хворобою печінки, у 29% з яких етіологія захворювання була не алкогальною, перорально застосовували різні дози LOLA протягом 30-90 днів [5]. Підвищений рівень печінкових ферментів у крові (аспартатамінотрансферази — АСТ, аланінамінотрансферази — АЛТ та гамма-глутамілтранспептидази — γ -ГТ) значно знижувався (до 70%) на тлі лікування LOLA (табл.), що свідчить про поліпшення функції печінки; також відзначена залежність ефекту від дози. Позитивні результати лікування були більш вираженими у пацієнтів з жировою хворобою печінки, ніж у хворих на цироз.

Підгруповий аналіз показав, що лише при повному утриманні від вживання пацієнтами алкоголю було досягнуто оптимального рівня печінкових ферментів.

Роль LOLA у лікуванні НАЖХП/НАСГ

Таким чином, LOLA проявляє гепатопротекторні властивості у пацієнтів з жировою хворобою печінки різної етіології. Щоб вивчити це питання безпосередньо у зв'язку з НАЖХП/НАСГ, виконано багатоцентрове відкрите мультидозове рандомізоване контрольоване дослідження ефективності LOLA, який приймали перорально протягом 12 тижнів. У нього було включено 72 пацієнти віком від 18 до 65 років, у яких діагностовано НАСГ відповідно до Рекомендацій щодо лікування неалкогольного стеатогепатиту (2010): співвідношення розмірів печінки та селезінки <1 за даними комп'ютерної томографії (КТ); рівень АЛТ в 1,3 разу вищий за верхню межу норми. Після 12 тижнів лікування LOLA спостерігалось істотне дозозалежне

зниження рівня АЛТ разом з значним зниженням концентрації тригліцеридів; значно покращилося співвідношення розмірів печінки та селезінки [6].

В іншому дослідженні у 78 пацієнтів з НАСГ і порушеннями мікроциркуляції у печінці проводили полігепатографію — модифіковану методику неінвазивної оцінки стану внутрішньопечінкового кровотоку. Зміни після лікування LOLA включали підвищену стійкість і відхилення форми хвилі та її амплітуди (синусоїдальний рівень). Спостерігалось покращення мікроциркуляції у печінці у всіх пацієнтів навіть за наявності фіброзу 0-1 стадії [7].

Гепатопротекторні механізми LOLA при НАЖХП/НАСГ

Патогенез НАЖХП повністю не з'ясований, однак гіпотеза подвійного удару привернула значну увагу. Вона передбачає, що початковий удар — змінений обмін ліпідів — призводить до накопичення жиру. Другий удар включає низку факторів, зокрема оксидативний стрес і запалення.

Основний механізм дії LOLA, який лежить в основі виведення аміаку при хронічному захворюванні печінки, включає 2 різні процеси: синтез сечовини (L-орнітину, що є метаболічною проміжною речовиною у циклі сечовини) перипортальними гепатоцитами та синтез глутаміну ферментом глутамінсинтетазою (ГС) у перивенозних гепатоцитах і скелетних м'язах. Встановлено, що виведення аміаку за допомогою ГС зменшене на 50% у зразках біопсії печінки у пацієнтів з гістологічно підтвердженим стеатозом і підвищеними рівнями трансаміназ та білірубину у сироватці крові [8]. Ці

відкриття узгоджуються зі значною втратою високоафінного шляху з видалення аміаку за участю ГС по периферії гепатоцитів.

Дослідження останніх років дали змогу виділити низку механізмів впливу LOLA на саркопенію, а також проміжний обмін у печінці, оксидативний стрес і перекисне окислення ліпідів, які можуть відігравати певну роль у гепатопротекторних властивостях LOLA при наявності НАЖХП/НАСГ.

Саркопенія

Цей стан визначається як прогресуюча втрата маси скелетних м'язів, їх сили та функціональності. Саркопенія є фактором ризику розвитку НАЖХП. Механізми, що пов'язують саркопенію з розвитком НАЖХП, включають дію прозапальних факторів, які потенційно можуть уражати печінку [9]. Повідомлялося, що лікування LOLA пацієнтів із цирозом [10, 11] або експериментальних тварин із хронічною печінковою недостатністю [12] сприяє відновленню протеостазу м'язів і значному покращенню їх роботи. Ймовірно, гепатопротекторні властивості LOLA у пацієнтів з НАЖХП (принаймні у частини з них) реалізуються через механізми, що передбачають вдосконалення функцій скелетних м'язів. Подальші дослідження у цьому напрямі тривають.

Глутамін

Лікування хронічного захворювання печінки в експерименті з використанням LOLA сприяло підвищенню вмісту глутаміну у плазмі крові у 3 рази. Це є результатом двоступеневої реакції, що включає трансамінування L-орнітину до глутамату, який є обов'язковим субстратом для ГС [13]. Внутрішньовенні інфузії LOLA також забезпечували значне підвищення рівня глутамату в плазмі крові та відновлення запасів глутаміну в осіб із хронічними захворюваннями печінки [14]. Відновлення синтезу глутаміну в печінці є важливим

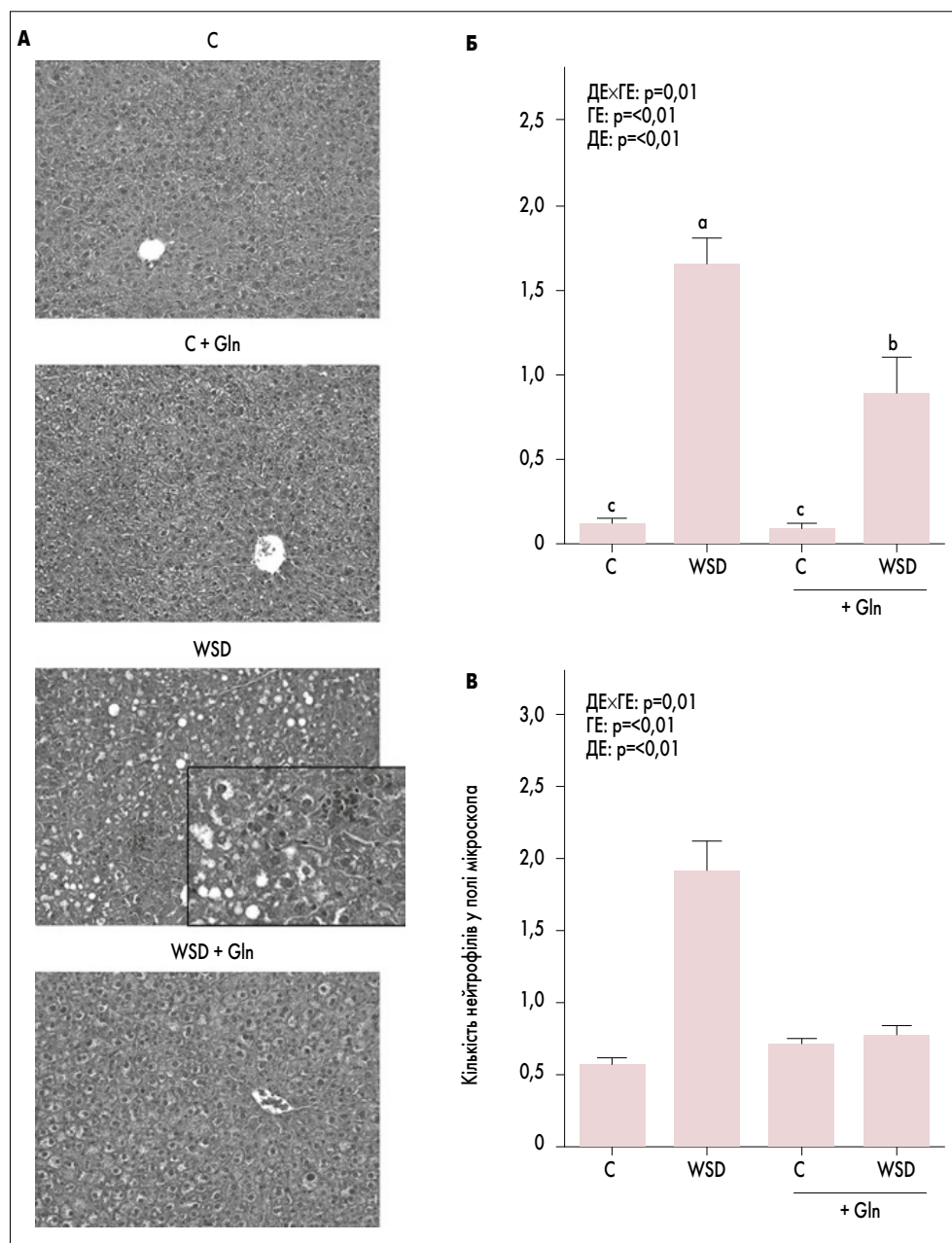


Рис. 1. Вплив глутаміну на гістологічну картину печінки, результати НАЖХП та прозапальну активність, пов'язану із дієтою західного типу (з дозволу Sellmann та співавт. [18])

Показники ушкодження печінки у самок мишей, яких годували за контрольної дієтою або дієтою західного типу з додатковим введенням глутаміну або без нього протягом 6 тижнів: А — мікрофотографії відділів печінки (фарбування гематоксином та еозином; $\times 200$ і $\times 400$); Б — оцінка гістологічної картини печінки за допомогою оцінкової шкали НАЖХП; В — кількість нейтрофілів у тканині печінки. Значення є середніми $\pm$ SEM, $n=7-8$. Середні показники без спільної літери різняться, $p < 0,05$. Gln — глутамін; WSD — дієта західного типу; C — контроль; ДЕ — дієтичний ефект; ГЕ — глутаміновий ефект; ДЕ $\times$ ГЕ — взаємодія між дієтою та глутаміном.

Таблиця. Вплив LOLA (Гепат-Мерц, пероральна форма) на печінкові ферменти в 463 пацієнтів з жировою хворобою печінки			
Показник	АСТ (ОД/л)	АЛТ (ОД/л)	γ -ГТ (ОД/л)
Початок лікування LOLA*	48,1 $\pm$ 53,7	52,6 $\pm$ 44,7	155,4 $\pm$ 236,7
Кінець лікування LOLA	25,7 $\pm$ 16,1	39,2 $\pm$ 36,5	60,9 $\pm$ 56,3
Різниця, %	-46,60	-40,57	-60,82

*9 г/добу, 60 днів, Гепат-Мерц гранулят (Merz Pharmaceuticals GmbH).

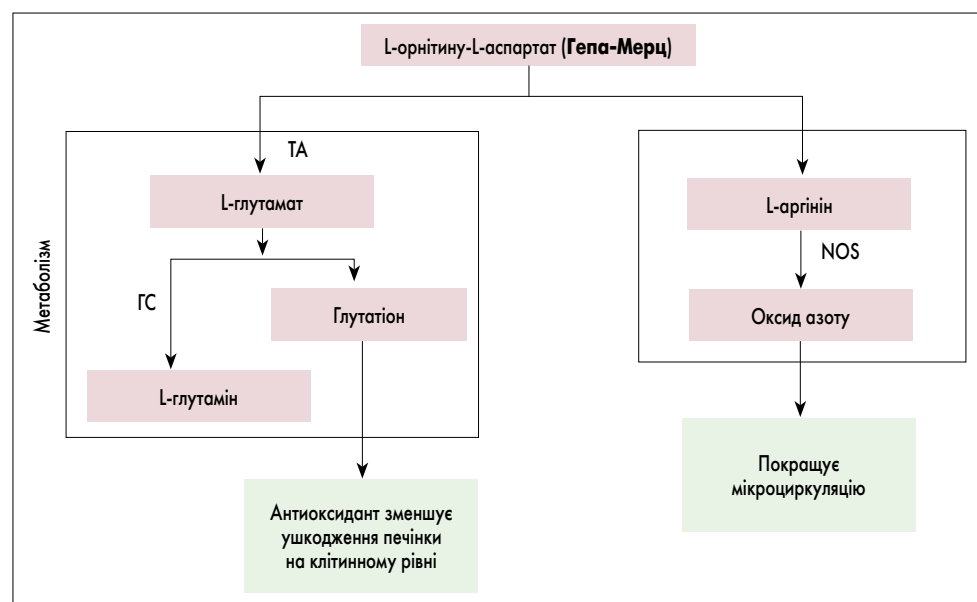


Рис. 2. Механізми гепатопротекторних ефектів LOLA при НАЖХП

ТА — трансамінази, NOS — оксидантисинтаза.

аспектом гепатопротекторних властивостей LOLA при НАЖХП/НАСГ, визначеним на підставі спостережень, у яких після прийому глутаміну у пацієнтів відзначалося покращення функції печінки після ураження, викликаного низкою чинників, включаючи ішемію/реперфузію і хронічне вживання алкоголю [15, 16]. Результати нещодавно проведених двох експериментальних досліджень продемонстрували значний гепатопротекторний вплив глутаміну при НАЖХП/НАСГ [17, 18]. У першому дослідженні, де НАЖХП була зумовлена дієтою з високим вмістом жиру, пероральне застосування глутаміну сприяло зниженню експресії печінкових маркерів окисного стресу та гальмування NFκB p65 разом із позитивною динамікою гепатостеатозу.

У другому дослідженні гепатопротекторні ефекти перорального введення глутаміну при НАСГ, спричиненому дієтою західного типу, були пов'язані із профілактикою перекисного окислення ліпідів у печінці. Більше того, застосування препаратів, які містили глутамін, було асоційоване зі значно меншою прозапальною активністю (рис. 1).

Глутатіон

Ще один важливий продукт глутамату, що походить від LOLA – глутатіон – є потужним антиоксидантом, який володіє необхідними властивостями для контролю оксидативних ушкоджень. Лікування LOLA забезпечувало можливість відновлення втрати глутатіону в сироватці крові тварин з печінковою недостатністю, спричиненою токсичним ураженням [19]. Отже, обидва зазначені дослідження пропонують чітке пояснення гепатопротекторної дії LOLA, а саме – антиоксидантні властивості двох продуктів обміну (глутаміну й антиоксиданту глутатіону).

Застосування антиоксидантів у пацієнтів з НАЖХП/НАСГ вже пропонувалось, але результати такого лікування були суперечливі. У початкових випробуваннях використання вітаміну Е у пацієнтів з НАЖХП сприяло зниженню рівнів трансаміназ, однак значного гістологічного покращення не спостерігалось. Результати початкових клінічних випробувань пробуколу (антиоксиданту, що знижує рівень ліпідів у крові) сьогодні незадовільні [20]. Необхідне проведення подальших досліджень.

Оксид азоту

Припускають, що зміни синусоїдальної перфузії при стеатозі призводять до здавлення синусоїдальних просторів та, як наслідок, – до порушень мікроциркуляції у печінці [21]. Відповідно збільшення синтезу вазоактивного модулятора оксиду азоту чи його вивільнення може бути новою ефективною стратегією запобігання НАЖХП та її лікування [22]. Результати двох досліджень підтвердили таку можливість. У першому дослідженні введення гепатоселективного донатора оксиду азоту [O(2)-вініл-1(піролідин-1-іл)діазен-1-іум-1,2-діолат], V_PYRRO/NO, показало наявні захисні властивості проти стеатозу, викликаного дієтою з високим вмістом жиру. Такі донатори оксиду азоту, які не мають системних гіпотензивних ефектів, можуть бути перспективним методом лікування при НАЖХП [22].

У другому дослідженні щодо вивчення оксиду азоту виявлено, що введення L-аргініну, субстрату для оксиднітритсинтази, асоційоване з покращенням перфузії у мікросудинній системі «жирової печінки» [23]. Ці висновки про корисний вплив L-аргініну є особливо цікавими з огляду на результати експериментальних досліджень хронічної хвороби печінки, які продемонстрували, що лікування LOLA забезпечувало значне збільшення (в 2,5 разу) вмісту L-аргініну у плазмі крові [13]. Збільшення рівня циркулюючого L-аргініну було виявлено у пацієнтів із цирозом, які

пройшли лікування LOLA [14]. Ці дані свідчать, що механізм, завдяки якому LOLA покращує мікроциркуляцію у печінці при НАЖХП/НАСГ (забезпечуючи підвищені концентрації LOLA-похідного L-аргініну), базується на активації синтезу оксиду азоту (рис. 2).

Висновки

Результати клінічних досліджень підтверджують, що LOLA проявляє гепатопротекторні властивості у пацієнтів з НАЖХП/НАСГ. Про це свідчить здатність LOLA зменшувати підвищений рівень печінкових ферментів, у тому числі АЛТ, а також рівень тригліцеридів у сироватці крові. Крім того, застосування LOLA зумовлює значне поліпшення співвідношення печінки

та селезінки на КТ. До механізмів, які відповідають за позитивні ефекти LOLA, належить пришвидшене перетворення складових ферментів LOLA в глутамін, L-аргінін та глутамат. І глутамін, і глутамат мають гепатопротекторні властивості при оксидативному стресі та перекисному окисленні ліпідів за наявності експериментальних НАЖХП/НАСГ. Відомо, що L-аргінін здатний зменшити порушення мікроциркуляції, пов'язані зі вказаними патологіями через посилений синтез оксиду азоту.

Запропоновано застосування нового морфологічного методу виявлення підвищеної концентрації аміаку в печінці, який показав хорошу кореляцію з тяжкістю хронічного захворювання печінки і міг би бути корисним для прогнозу результатів у пацієнтів

з жировими захворюваннями печінки [3]. З'ясування сигнальних шляхів, пов'язаних із аміаком і його проміжними продуктами, має потенціал не тільки для виявлення патофізіологічних механізмів при цих патологіях, а й для розроблення нових терапевтичних стратегій та визначення біомаркерів для стратифікації ризику стосовно НАЖХП/НАСГ. Подальші дослідження необхідні для підтвердження відповідності цих механізмів при розгляді патогенезу НАЖХП/НАСГ у популяції пацієнтів та для оцінки ефективності LOLA у правильно структурованому контрольованому клінічному дослідженні.

Список літератури знаходиться в редакції.
Dig Dis, 2019; 37: 63-68.
Переклала з англ. **Ольга Мигалатюк**



Гепат-Мерц

L-ornithine-L-aspartate

ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБҐРУНТОВАНА ТЕРАПІЯ хронічних захворювань печінки^{5,6}

Гепат-Мерц
Концентрат для інфузійного розчину
Активна речовина: L-орнітин-L-аспартат

10 ампул по 10 мл

Гепат-Мерц
гранулят
Активна речовина: L-орнітин-L-аспартат

30 пакетів по 5 г

- зв'язує та знешкоджує надлишок аміаку^{1,2}
- усуває негативну дію аміаку на клітини печінки та нервову систему⁴
- зменшує синдром цитолізу⁶
- відновлює енергію клітин печінки необхідну для виконання функцій печінки^{3,5}

Виробник:
Мерц Фармасьютикалз, ГмБХ (Німеччина)

Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм»,
вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пушча-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.

Постачальник:
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)

ОСКОРЕНА ВІСТУПІВ Гепат-Мерц концентрат для розчину для інфузій, 5 (10 мл по 10 мл) в ампулах № 10
ОПАД, діюча речовина: 10 мл концентрату містить L-орнітин-L-аспартату 5 г, допоміжна речовина: вода для ін'єкцій, ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Концентрат для розчину для інфузій, ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА. Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, літотропні речовини, гепатотропні препарати. Код АТС A05B A. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ. ПОКАЗАННЯ. Лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушеннями детоксикаційної функції печінки (наприклад, при жировій печінці) з супутніми симптомами або безпосередньою печінковою недостатністю, особливо порушень скорості протікання жовчі. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчувствильність до L-орнітину-L-аспартату або до інших компонентів препарату. Висока м'язова недостатність (рівень креатиніну вище 3 мг/100 мл розрахований на площу поверхні тіла). ЦПХ/БЖС/ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЖОВЧІ. Застосування втручання. Звичайна доза становить до 4 ампул (40 мл) на день. У разі потреби дозу можна збільшити до 6 ампул (60 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Після введення вистачить часу до 300 мл інфузійного розчину, де не слід розчиняти (лише в ампулі у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспартату становить 1 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану пацієнта. ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ. З боку шлунково-кишкового тракту: Дуже рідко (<1/10000): нудота. Рідко (>1/10000, <1/1000): блювота. Загалом ці симптоми є короточасними і не потребують обов'язкового припинення лікування лікарськими препаратами. Вони зникають при зменшенні дози або швидкості введення препарату. Можливі дисперсні реакції. ОСОБЛИВІ УВАГИ. При введенні високої дози препарату Гепат-Мерц необхідно контролювати рівень глюкози в плазмі крові і сечі. При порушенні функції печінки швидкість інфузії необхідно відкоригувати відповідно до індивідуального стану пацієнта, щоб уникнути надто швидкого введення. * У певних тестових інструментах до короточасного застосування препарату можна спостерігати на даній МСЗ. Ураження нервової системи. Інформація про лікарський набутий метаболізм в фармакокінетичних дослідженнях для застосування в професійній діяльності. Після застосування у деяких спостерігали інструменти для медичного застосування. Зберігати у недоступному місці для дітей. Максимальна температура та інші параметри.

Література. 1. Інструкція до медичного застосування Гепат-Мерц. 2. L-Ornithine-L-Aspartate in Experimental Rats: Systemic Encephalopathy: Therapeutic Efficacy and Mechanism of Action / Choue A, Michalak, P, Thoenen, G, Quack, G, Kirsch, R.F. // Biochemical Metabolism Brain Disease – 1998 – Vol. 13, № 2 – P. 147-157. 3. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. / Choue A, Michalak, P, Thoenen, G, Quack, G, Kirsch, R.F. // Hepatology – 1997 – Vol. 25 – P. 133-138. 4. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on portal control in patients with cirrhosis / Schmidt M, Peck – Radoaschewski M, Kung T, Mitternauer C, Gaud A, Frenzel P // Liver Int – 2010 – Vol. 30, № 4 – P. 574-582. 5. Обсуждение функции печени у пациентов с печеночной недостаточностью и метаболической патологией / Корень Л.В. // Медицинские новости. 2011. № 8. 6. Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2014.

Виробник:
Мерц Фармасьютикалз, ГмБХ (Німеччина)

Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм»,
вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пушча-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03.

Постачальник:
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром — неразрывный тангем или совпадение?

Данные доказательной медицины

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее распространенных заболеваний у людей с избыточной массой тела и метаболическим синдромом (МС). Специалисты выявляют новые механизмы развития НАЖБП, устанавливают взаимосвязь стеатоза печени и различных метаболических нарушений и их влияние на ее прогрессирование.

За последние два десятилетия распространенность заболеваний, связанных с нарушением обмена, таких как ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, резко увеличилась, и это стало одной из главных проблем общественного здравоохранения во всем мире [14]. Среди болезней, связанных с ожирением и СД 2 типа, НАЖБП стоит на первом месте. Она является наиболее частой формой хронического заболевания печени, тесно связанной с МС и его отдельными компонентами, СД 2 типа, дислипидемией, ожирением и артериальной гипертензией (АГ). У пациентов с различными компонентами МС, такими как ожирение, СД, частота НАЖБП составляет 75-100% [3].

Патоморфоз НАЖБП может привести к очень опасным осложнениям: фиброзу, циррозу, раку печени. Несмотря на существенное влияние стеатоза и стеатогепатита на патофизиологию печени, чаще всего причиной летального исхода у пациентов с НАЖБП становятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), что подтверждается результатами многочисленных исследований. Патология печени является третьей по частоте причиной смерти таких больных [4]. Случайны ли эти связи или НАЖБП и МС объединены общими патофизиологическими механизмами развития и прогрессирования?

Долгое время НАЖБП считали печеночным проявлением МС. Результаты современных исследований показали, что связь между НАЖБП и компонентами МС, особенно СД 2 типа, АГ, другими ССЗ, является более сложной, чем считалось ранее. Последние данные свидетельствуют о том, что патологические изменения, развивающиеся при НАЖБП, негативно влияют не только на печень, но и на прогрессирование хронических заболеваний, в частности, ожирения, СД 2 типа, ССЗ. Установлено, что НАЖБП может предшествовать и/или способствовать развитию СД 2 типа, АГ, ССЗ. Среди пациентов с НАЖБП, у которых проводится своевременное лечение и ранняя профилактика развития метаболических осложнений, заболеваемость ССЗ и СД 2 типа значительно снижается [2].

Очевидно, что НАЖБП и проявления МС патофизиологически связаны и являются результатом патологических процессов, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия и хроническое системное воспаление.

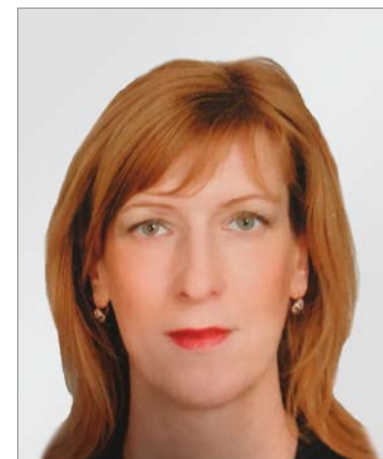
Данные эпидемиологических и клинических исследований патогенеза НАЖБП на фоне МС свидетельствуют о том, что ИР также является первичным патофизиологическим механизмом и ключевым расстройством, которое становится причиной стеатоза печени у больных с ожирением и нарушением толерантности к углеводам [23]. Физиологическое действие инсулина меняется при МС: увеличивается липолиз, повышается синтез свободных жирных кислот (СЖК), снижается уровень апополипротеина В-100 в печени и в итоге развивается висцеральное ожирение [26]. Накопление триглицеридов в печени представляет собой первичное звено, или «первый удар», в патогенезе НАЖБП, но для прогрессирования в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) необходимы дополнительные патофизиологические механизмы [30]. Циркулирующие СЖК, которые являются основным источником накопления печеночных жиров у пациентов с НАЖБП, попадают в кровь при липолизе жировой ткани и частично — при пролиферации липопротеинов. Они являются основным энергетическим субстратом для всех тканей,

за исключением мозга, во время голодания. При наличии ИР уровень СЖК высок, несмотря на высокий уровень циркулирующего инсулина, из-за устойчивости к антилиполитическому действию этого гормона.

Исследования показывают, что у людей с ожирением из-за постоянной перегрузки липидами увеличены адипоциты. Высокий уровень липидов в организме приводит к дисфункции жировой ткани и эктопическому отложению липидов, чаще всего в печени, мышцах, сердце [32]. Висцеральная жировая ткань является основным источником жирных кислот, гормонов, цитокинов, которые участвуют в различных метаболических процессах. Эти адипокины могут привести к повреждению не только печеночной ткани, но и многих других органов, в частности, сердца и сосудистого эндотелия.

В недавнем исследовании [21], в котором изучалось влияние адипокинов и цитокинов, вырабатываемых жировой тканью, на развитие НАЖБП, была выявлена обратная связь концентрации адипонектина в сыворотке и положительная прямая зависимость висфатина, интерлейкина (IL)-6 и фактора некроза опухоли (TNF) с наличием НАЖБП. В исследовании также показана высокая вероятность развития НАЖБП у больных с ожирением и сниженной концентрацией адипонектина в сыворотке крови. В данном исследовании гипoadипонектинемия ассоциировалась с НАЖБП и НАСГ. Сделанные выводы подтвердили результаты предыдущих экспериментов [38]: снижение уровня адипонектина у больных с избыточной массой тела является основным предиктором развития НАЖБП, даже до появления повышенных концентраций провоспалительных цитокинов. Кроме того, адипонектин играет важную роль в появлении метаболических нарушений у лиц с НАЖБП. Еще до развития явного диабета и ожирения уровень адипонектина в сыворотке крови пациентов был снижен [31]. Это связано с уменьшением чувствительности к инсулину и повышенным содержанием жира в печени. Поэтому в качестве ранней диагностики НАЖБП у больных с избыточной массой тела и СД 2 типа [15] рекомендуется исследование уровня адипонектина в сыворотке крови.

Еще один метаболит жировой ткани — лептин — патологическое звено в механизме развития НАЖБП и МС. При ожирении, особенно висцеральном, нарушение функций лептина является ведущим фактором в появлении ИР, накоплении липидов в тканях печени и изменении функции бета-клеток и метаболических процессов в целом. Уровень лептина в жировой ткани и плазме зависит от количества жировой ткани, а также от состояния энергетического баланса. Таким образом, у людей с ожирением уровень лептина выше и увеличивается при переизбытке и низкой физической активности [24]. Лептин подавляет транскрипцию гена проинсулина и экскрецию инсулина, что объясняет высокие уровни этого гормона у лиц с НАЖБП и ИР [10]. Предполагается, что лептин участвует во всех этапах развития НАЖБП. Он поддерживает ИР и способствует накоплению жира в гепатоцитах. Так, исследования популяции с экспериментальным СД 2 типа дали возможность выявить, что полное отсутствие лептина приводит к ожирению и накоплению липидов в печени. У женщин уровень циркуляции лептина выше, чем у мужчин, и не зависит от массы тела [18]. Это может быть связано со стимулирующей ролью эстрогенов или подавляющей — андрогенов.



Т.А. Соломенцева

Лептин является мощным провоспалительным агентом, который стимулирует процессы воспаления в печеночной ткани у пациентов с НАЖБП. Высокий уровень лептина поддерживается провоспалительными цитокинами, из-за чего у пациентов с НАЖБП с ожирением и другими компонентами МС [34] развивается хроническое воспаление. Некоторые провоспалительные и инфекционные агенты, такие как IL-1, липополисахариды, TNF, также могут повышать уровень лептина. Это объясняет более частое выявление НАСГ у людей с НАЖБП и различными компонентами МС. Высокие концентрации лептина являются предикторами быстрого перехода стеатоза печени в стеатогепатит.

В 2001 г. был выделен резистин — полипептид, который секретируется в основном преадипоцитами, в меньшей степени — зрелыми адипоцитами преимущественно абдоминальной локализации [40]. Резистин представляет собой сигнальный полипептид, полученный из адипоцитов. Изначально обнаружен у больных с ожирением и ИР. Наиболее высокий уровень резистина наблюдается в жировой ткани. Основными его «производителями» [8] являются мононуклеарные клетки периферической крови.

Результаты исследований относительно влияния резистина на метаболизм глюкозы, ожирение и ИР неоднозначны. Многие из них связывают ожирение с высоким уровнем циркулирующего резистина. Корреляция между резистином, ожирением, СД 2 типа и ИР также остается спорной. Резистин является адипокином, который оказывает влияние на метаболизм и играет важную роль в патогенезе НАЖБП. Однако на сегодняшний день этот полипептид недостаточно изучен у пациентов с НАЖБП и для получения окончательных результатов требуется больше данных.

Эксперименты показали, что введение рекомбинантного резистина мышам без ожирения приводит к развитию ИР, а введение антисыворотки животным с ожирением и ИР [35] улучшает чувствительность к инсулину. Согласно экспериментальным данным, резистин нейтрализует тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и снижает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой независимо от экспрессии транспортера глюкозы 4 типа. Однако роль резистина в механизмах развития ИР еще недостаточно ясна: в некоторых случаях его участие в патогенезе ИР при ожирении не подтвердилось.

Исследования на мышах показали, что резистин способен модулировать липидный обмен, ИР и участвовать в воспалительных каскадных реакциях, которые играют определенную роль в развитии НАЖБП и процессах фиброгенеза. Печень является основной мишенью действия резистина, который вызывает невосприимчивость к печеночному инсулину, с дополнительным воздействием на скелетные мышцы и жировую ткань [11]. Доказано провоспалительное действие резистина, поскольку он стимулирует выработку TNF и IL-12 в макрофагах с помощью ядерного фактора-к и регулирует секрецию IL-6 и IL-1β [17].

Многие гены резистина были исследованы как потенциальные факторы риска развития МС и его компонентов. Так, изучена роль локуса 299G/A гена резистина у пациентов с НАЖБП и МС [42]. В исследовании принимали участие 160 больных с МС и 162 здоровых добровольца. Уровни резистина в группе лиц с МС были значительно выше, чем в контрольной. Это свидетельствует о том, что они связаны с МС, а полиморфизмы резистина -420C >G и +299G >A влияют на концентрацию циркулирующего резистина.

Жировая ткань является источником синтеза еще одного многофункционального цитокина – TNF. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами играет важную роль в системных, локальных метаболических и воспалительных процессах, связанных с развитием НАЖБП и МС, и в этих процессах TNF является ключевым. Повышенная продукция TNF наблюдалась в культурах клеток периферической крови пациентов с ожирением и НАЖБП [45]. TNF секретируется макрофагами жировой ткани тучных людей. В тканях печени, в частности, гепатоцитах, клетках Купфера и других клетках, при воспалении секреция TNF усиливается. Это подтверждено в многочисленных исследованиях, в которых повышенная экспрессия TNF была обнаружена в жировой ткани животных с ожирением, ИР, СД 2 типа и НАЖБП. Предполагается, что TNF является ключевым звеном в развитии ИР, индуцированной ожирением, стеатоза печени, а затем и НАСГ. Повышение уровня циркулирующего TNF связано с ожирением и ИР как у животных, так и у людей [22].

Многие исследователи рассматривают TNF как медиатор ИР при ожирении. Во многих публикациях отмечается положительная корреляция между экспрессией TNF, объемами талии/бедер и индексом массы тела, а также снижением экспрессии TNF и его концентрацией в крови при увеличении массы тела [27].

Исследован механизм воздействия TNF на чувствительность к инсулину. После экспрессии TNF в жировой ткани нарушается инсулинзависимое поглощение глюкозы периферическими тканями за счет снижения активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и усиления фосфорилирования серина в субстрате инсулинового рецептора-1, из-за чего проведение инсулинового сигнала ослабляется. Установлено, что TNF подавляет экспрессию гена, ответственного за синтез транспортера глюкозы 4 типа, а это замедляет экспрессию последнего в мышечной и жировой тканях, способствует развитию ИР [33]. TNF также замедляет дифференцировку адипоцитов. Полагают, что этот цитокин оказывает ауто- и паракринное действие и влияет на развитие ИР в жировой ткани. Он стимулирует активность липазы и приводит к увеличению уровня СЖК в сыворотке крови и их притоку в печень. TNF также стимулирует липолиз в адипоцитах, вызывая прогрессирование НАЖБП у людей с избыточной массой тела [43].

При ожирении TNF играет важную роль в повышении экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 и снижении экспрессии адипонектина. Высокий уровень TNF ассоциируется с атерогенными метаболическими нарушениями у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) [28].

Результаты исследований TNF часто противоречивы из-за гетерогенности исследовательских популяций, небольшой выборки и факторов, которые влияют на уровень TNF у лиц с НАЖБП, пациентов с ожирением и СД 2 типа.

Клинические исследования показали, что даже здоровые люди с высоким базальным уровнем TNF имеют значительно больший риск развития НАЖБП и различных компонентов МС [37]. У взрослых и детей с избыточной массой тела и ИР выявляется повышенная экспрессия TNF. Что касается корреляции TNF с прогрессированием НАЖБП, в ходе эксперимента установлено, что TNF является предиктором НАЖБП и коррелирует с продвинутыми стадиями заболевания [29]. В исследованиях *in vitro* на животных с избыточной массой тела, у которых были мутантные рецепторы TNF, выяснилось, что TNF, продуцируемый клетками Купфера, усиливает экспрессию тканевого ингибитора мРНК металлопротеиназы-1 (TIMP-1) в активированных клетках гепатоцитов и подавляет их апоптозную индукцию. Это подтверждает участие TNF в развитии фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [41]. Мыши с генетическими мутациями рецептора TNF оказались резистентными к развитию НАЖБП. У мышей с наличием антител к TNF и дефицитом лептина при лечении уменьшалась ИР и степень стеатоза в печени снижалась [6].

Основываясь на опубликованных данных, можно сделать вывод, что TNF связан с ИР, усиленным периферическим липолизом, стеатозом печени, воспалением, некрозом, апоптозом и фиброзом. Некоторые эксперты предполагают, что лекарственные препараты, которые блокируют эффекты TNF, подходят для лечения НАЖБП [12].

В экспериментальных работах показано, что пропорционально нарастанию массы жировой ткани в крови увеличивается концентрация цитокина IL-6. И у пациентов с ожирением, и с нормальной массой тела, но с признаками НАЖБП, наблюдается повышение уровня IL-6, что говорит об общих механизмах развития патологических изменений у людей с НАЖБП и МС. IL-6 обладает ауто- и паракринным эффектами, в частности, снижает экспрессию липопротеиновой липазы, влияя на поглощение СЖК адипоцитами. В печени IL-6 увеличивает продукцию триглицеридов, что может влиять на развитие гипертриглицеридемии при висцеральном ожирении.

Эндотоксемия – еще один общий патогенетический механизм развития и прогрессирования НАЖБП и МС. Повышение уровня циркулирующих эндотоксинов в крови при ожирении или нарушении состава кишечной микробиоты стимулирует макрофаги через толл-подобные рецепторы и способствует продукции TNF, который, в свою очередь, регулирует продукцию IL-6 из адипоцитов и макрофагов, инфильтрированных в жировой ткани [44].

Данные современных исследований показывают, что повышение уровня эндотоксинов в крови способствует выработке провоспалительных цитокинов, вызывает дисфункцию эндотелия, ИР, запускает ряд реакций, которые приводят к развитию НАЖБП и других компонентов МС, увеличивает риск возникновения ССЗ и СД 2 типа [46].

Следовательно, ожирение как один из основных компонентов МС играет важную роль в хроническом воспалении, которое приводит к ИР, накоплению липидов в печени и развитию НАЖБП [39].

Другими элементами патогенетической связи МС и НАЖБП являются общие механизмы повреждения органов и тканей – предикторы развития ССЗ у лиц с НАЖБП и компонентами МС: эндотелиальная дисфункция, эктопическое накопление жира в области эпикарда, нарушение функции левого желудочка [13].

Риск развития ССЗ у пациентов с НАЖБП связан с толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии (ТКИМ), наличием атеросклеротических бляшек сонных артерий, характерных для субклинического атеросклероза, что является важным предиктором инфаркта миокарда [9]. Тесная взаимосвязь между увеличением ТКИМ и НАЖБП подтверждена в нескольких исследованиях. НАЖБП способствует увеличению каротидной ТКИМ независимо от традиционных кардиометаболических факторов риска [19].

Salvi и соавт. [36] оценили взаимосвязь между НАЖБП и субклиническим повреждением сосудов и обнаружили, что НАЖБП была связана с МС в 48% случаев. В той же статье значения ТКИМ были тесно связаны с числом факторов метаболического синдрома.

В других исследованиях показано, что степень повреждения печеночной ткани у пациентов с НАЖБП имеет существенное значение в прогрессировании атеросклероза. Показано, что субклинические сердечно-сосудистые заболевания тесно связаны с тяжестью заболевания печени [25].

Результаты исследования, проведенного в ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», были опубликованы в 2014 г. Они показали, что у пациентов с НАЖБП высока вероятность развития раннего атеросклероза и ССЗ. У этих больных, по сравнению с группой контроля, было выявлено увеличение ТКИМ и толщины эпикардального жира. Это позволяет сделать вывод о том, что вероятность развития раннего атеросклероза у пациентов с НАЖБП увеличивается при наличии хронического субклинического воспаления, что характеризуется повышением уровня белков острой фазы (С-реактивный белок), маркеров воспалительного повреждения печени [1].

Дисфункция эндотелия является одним из самых ранних признаков атеросклероза. Она значительно выражена у пациентов с НАЖБП по сравнению с лицами без стеатоза печени, что указывает на связь НАЖБП с эндотелиальной дисфункцией, отдельно от МС [5].

В литературе описана связь между степенью тяжести жировой дистрофии печени и толщиной эпикардального жира у пациентов с НАЖБП, ожирением и другими компонентами МС [20]. Эпикардальный жир коррелирует с МС, висцеральным ожирением в брюшной полости, атеросклерозом и ИБС [16].

Являясь источником вазоактивных продуктов и цитокинов, он может регулировать тонус коронарных артерий и влиять на прогрессирование ИБС, мерцательную аритмию, систолическую дисфункцию и сердечную недостаточность [7].

Патогенез НАЖБП по-прежнему не изучен до конца и нуждается в дополнительных экспериментальных и клинических исследованиях. Предварительные исследования выявили связь между НАЖБП и МС. Полученные данные подтверждают, что НАЖБП – это недуг, поражающий не только печень, но также негативно влияющий на хронические заболевания и здоровье человека в целом.

Хотя несколько общеизвестных факторов риска объясняют связь между МС и НАЖБП, точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих сложных взаимоотношений, до сих пор неясны. На сегодняшний день изучены основные патофизиологические механизмы связи этих заболеваний, в том числе висцеральное ожирение, патологические профили адипокинов и цитокинов, атерогенная дислипидемия, субклиническое воспаление, ИР, эндотелиальная дисфункция.

В настоящее время большинство исследователей поддерживают гипотезу о том, что НАЖБП является не только компонентом МС, но и одним из патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ССЗ, СД 2 типа, АГ. В связи с этим возникает вопрос: можно ли избежать возникновения или прогрессирования этих болезней путем лечения заболеваний печени, в частности, НАЖБП? Будущие исследования должны определить целесообразность и эффективность лечения НАЖБП с целью предотвращения и/или прогрессирования ССЗ и СД 2 типа.

Литература

1. Фадеев Г.Д., Соломенцева Т.А., Довганюк И.Э., Сытник К.А. Ранние признаки атеросклероза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 4. – С. 32-37.
2. Al-Dayyat H.M., Rayyan Y.M., Tayyem R.F. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk // Diabetes Metab Syndr. 2018; 12: 569-575.
3. Armstrong M.J. et al., Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease, Hepatology. 2014; 59(3): 1174-1197.
4. Bellentani S. // The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Liv Int. 2017; 37: 81-84.
5. Catena C., Bernardi S., Sabato N., Grillo A., Ermani M., Sechi L.A., Fabris B., Carretta R., Fallo F. Ambulatory arterial stiffness indices and non-alcoholic fatty liver disease in essential hypertension. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013; 23: 389-393.
6. Ceccarelli S., Panera N., Mina M. LPS-induced TNF factor mediates pro-inflammatory and pro-fibrogenic pattern in non-alcoholic fatty liver disease. Oncotarget. 2015 Dec 8; 6(39): 41434-41452.
7. Chen J., Budoff M.J., Reilly M.P. et al. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. JAMA Cardiol 2017; 2: 635-643.
8. Chen W.C., Wang S.W., Lin C.Y. et al. Resistin Enhances Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Human Synovial Fibroblasts and Facilitates Monocyte Migration // Cell Physiol Biochem. 2019; 52(3): 408-420. doi: 10.33594/000000029. Epub 2019 Mar 8.
9. Claudia R.L., Cardoso, Guilherme C. et al. Prognostic impact of carotid intima-media thickness and carotid plaques on the development of micro- and macrovascular complications in individuals with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study // Cardiovasc Diabetol 2019; 18:2. Published online 2019 Jan 10. doi: 10.1186/s12933-019-0809-1.
10. Coombes J.D., Choi S.S., Swiderska-Syn M. et al. Osteopontin is a proximal effector of leptin-mediated non-alcoholic steatohepatitis (NASH) fibrosis. Biochim Biophys Acta. 2016 Jan; 1862(1): 135-44.
11. Devanorkar A., Kathariya R., Guttigunur N. et al. Resistin: A Potential Biomarker for Periodontitis Influenced Diabetes Mellitus and Diabetes Induced Periodontitis. Dis Markers. 2014; 2014: 930206.
12. Ekstedt M. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology, 2015; 61: 1547-1554.
13. Fargion S., Porzio M., Fracanzani A.L. Non-alcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. World J Gastroenterol. 2014; 20: 13306-13324.
14. Federico A., Dallio M., Masarone M. et al. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20: 4731-4741.
15. Gatselis N.K., Ntaios G., Makaritsis K. et al. Adiponectin: a key player in adipocytokine in non-alcoholic fatty liver disease. Clin Exp Med 2014; 14: 121-131.
16. Graner M., Siren R., Nyman K., Lundbom J., Hakkarainen A., Pentikainen M.O., Lauerma K., Lundbom N., Adiels M., Nieminen M.S. et al. Cardiac steatosis associates with visceral obesity in non-diabetic obese men. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1189-1197.
17. Habeeballah H., Alsuhaymi N., Stebbing M.J. Effects of central administration of resistin on renal sympathetic nerve activity in rats fed a high fat diet: a comparison with leptin. J Neuroendocrinol. 2017 Jun 26.
18. Huang W.Y., Chang C.C., Chen D.R. et al. Circulating leptin and adiponectin are associated with insulin resistance in healthy postmenopausal women with hot flashes. PLoS One. 2017 Apr 27; 12(4).
19. Huang Y., Bi Y., Xu M., Ma Z., Xu Y., Wang T., Li M., Liu Y., Chen Y. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012; 32: 2321-2326.
20. Wong V.W., Wong G.L., Chan H.Y. et al. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study // Aliment Pharmacol Ther. 2015 Sep; 42(6): 731-40. doi: 10.1111/apt.13327. Epub 2015 Jul 23.

Полный список литературы находится в редакции.

Патогенетическая терапия кожного зуда у пациентов с холестазом

13-14 июня в г. Днепр проходила научно-практическая конференция «Новейшие технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии». В рамках мероприятия были проведены 4 пленарных заседания и 2 симпозиума, посвященные последним достижениям в сфере диагностики и лечения патологии органов пищеварения с позиции доказательной медицины. С докладом «Практические аспекты дифференциальной диагностики кожного зуда, обусловленного холестазом» выступила профессор кафедры гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук Елена Ивановна Сергиенко.



Е.И. Сергиенко

— Кожный зуд — не частое, но мучительное проявление, осложняющее течение холестатических заболеваний печени. Болезненный кожный зуд существенно снижает трудоспособность и качество жизни пациентов, приводит к нарушениям сна, вызывает депрессию. Дифференциация причины этого симптома представляет интерес не только для дерматологов и гастроэнтерологов, но и других специалистов.

Кожный зуд без первичного поражения кожи может свидетельствовать о соматической патологии и часто сопровождается заболеваниями гепатобилиарной системы с синдромом холестаза, а также может присутствовать при хронической болезни почек, эндокринных нарушениях (сахарном диабете, гипер- и гипопаратиреозе), заболеваниях соединительной ткани, крови (эритремии, парапротеинемии), психических расстройствах, злокачественных новообразованиях, протозойных и глистных инвазиях, как побочный эффект от приема лекарственных средств.

Кожный зуд на фоне холестаза может наблюдаться при инфекционных, генетических, метаболических, аутоиммунных поражениях печени, которые приводят к внепеченочной билиарной обструкции и/или внутрипеченочному нарушению экскреции желчи (гепатоцеллюлярный, каналикулярный, дуктулярный виды холестаза).

Согласно данным современных научных исследований, в формировании кожного зуда при холестазе имеют значение центральные и периферические механизмы: повышенная стимуляция рецепторов кожи прuritогенами (желчные кислоты, эндогенные опиаты, гистамин, лизофосфатидная кислота, цитокины), повышение тонуса опиоидных и дисбаланс серотониновых структур головного мозга. Эти изменения возможны на фоне генетических мутаций, приводящих к развитию холестаза (мутации генов белков — транспортеров гепатобилиарного переноса фосфатидилсерина, фосфатидилхолина, желчных солей), а также нарушений биохимических процессов в клетках печени (трансмембранное, транссульфирование) и других (K. Tajiri, Y. Shimizu, 2018).

Кожный зуд на фоне холестаза не является патогномоничным проявлением конкретного заболевания, поэтому для установления причины необходимо изучить данные анамнеза, клинических и лабораторных исследований. Одной из характерных особенностей холестатического зуда является его циркадный ритм с наибольшей интенсивностью в вечерние и ночные часы, а также в тепле. У женщин он усиливается в прогестероновую фазу менструального цикла, во время заместительной гормональной терапии и на поздних сроках беременности, что указывает на роль женских половых гормонов в патогенезе зуда. Хотя у 25-50% больных с холестазом кожный зуд носит генерализованный характер, другой его специфической особенностью является локализация в области спины (в 70% случаев) или на конечностях, в частности — ладонях и подошвах.

На первых этапах заболевания у пациентов, как правило, отсутствуют первичные изменения кожи. Однако из-за длительного зуда и постоянного расчесывания возможно покраснение кожи, появление линейных уртикарий, экскорирированных папул, трещин и корок в местах расчесов и их инфицирование.

Чрезвычайно важным при выборе оптимальной тактики ведения пациентов с гепатобилиарной патологией и холестатическим зудом является дифференциация вне- и внутрипеченочного холестаза. На первом этапе определяется уровень билирубина и его фракций, уробилиногена мочи, активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, протромбинового времени, в ряде случаев — измерение концентрации медикаментов в крови. Далее для уточнения этиологии заболевания применяются дополнительные лабораторные маркеры. Так, при подозрении на аутоиммунную этиологию холестаза необходимо определить типичные аутоантитела (ANA или NF, ASMA, LKM1). При первичном билиарном

циррозе определяются антитела к митохондриальным антигенам и общий уровень иммуноглобулинов класса М. Для подтверждения инфекционного генеза поражения печени необходима серологическая диагностика гепатитов. Инструментальная диагностика должна обязательно включать ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей для исключения диффузного или очагового процесса. При отсутствии четкого понимания этиологии необходимо проведение компьютерной томографии с контрастированием, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, диагностической биопсии печени.

Лечение гепатобилиарной патологии, сопровождающейся синдромом холестаза и кожным зудом, предполагает лечение основного заболевания печени и желчевыводящих путей. При внутрипеченочном холестазе проводится этиотропная и/или патогенетическая терапия. К сожалению, кардинальное устранение причины возможно только при алкогольной болезни печени и ее вирусных заболеваниях. Эффективным направлением в лечении пациентов с внепеченочной билиарной обструкцией в ситуациях, когда проведение этиотропного лечения невозможно, является билиарный дренаж.

Лекарственная терапия холестатического кожного зуда включает следующие направления: выведение прuritогенов, воздействие на метаболизм прuritогенов путем их трансформации в менее токсичные метаболиты, влияние на опиоидные рецепторы, экспериментальный подход. При синдроме холестаза с наличием зуда традиционно описывается применение холестирамина, рифампицина, налтрексона и сертралина, но анализ данных литературы указывает на отсутствие строгой доказательной базы для этих препаратов.

На фоне холестатических заболеваний печени рекомендуется поэтапное ступенчатое лечение кожного зуда. Препаратом 1-й линии считается холестирамин (уровень доказательности 2B). Несмотря на хорошую переносимость, он имеет ряд побочных эффектов: нарушает всасывание витаминов А, D, E, К и некоторых лекарственных препаратов, вызывает мальабсорбцию, запоры, анорексию и дискомфорт со стороны пищеварительного тракта. Рифампицин относится ко 2-й линии фармакологического лечения (уровень доказательности 2A). Основными ограничениями при использовании рифампицина для лечения хронического холестатического зуда являются гепатотоксичность при длительном применении препарата (более 2 недель), высокий риск развития гемолитической анемии, почечной недостаточности, тромбоцитопении. Есть сведения об эффективности антагонистов μ -рецепторов в снижении интенсивности неукротимого кожного зуда, что позволило отнести антагонисты опиоидных рецепторов (налтрексон) к 3-й линии терапии (уровень доказательности 2B). Налтрексон противопоказан пациентам с наркотической зависимостью, тяжелой печеночной недостаточностью. Сертралин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, относится к лекарственным средствам 4-й линии для лечения холестатического кожного зуда (уровень доказательности 2C). При отсутствии положительного эффекта от стандартных методов терапии согласно рекомендациям EASL следует рассмотреть возможность применения экспериментальных методов лечения и ранней трансплантации печени.

Препаратом выбора для патогенетического лечения больных с холестазом является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Это гидрофильная экзогенная нетоксичная третичная желчная кислота, содержание которой в естественном пуле желчных кислот человека составляет всего 4%. Доказано, что прием УДХК приводит к улучшению секреторной способности гепатоцитов, увеличению пассажа желчи, уменьшению энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, оказывающих токсический эффект на мембраны гепатоцитов и билиарный

эпителий, снижению литогенного индекса желчи, усилению желудочной и панкреатической секреции, подавлению апоптоза и выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 2, 6, интерферона- γ), нормализации антигенов *HLA-DR* на поверхности клеточных мембран, ингибированию пролиферативной активности фибробластов, связанной с фактором роста тромбоцитов, стабилизации клеточных мембран и антиоксидантному действию (С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый, 2015). Разнообразные механизмы действия обуславливают многообразие показаний к назначению лекарственного средства. Применяют УДХК при острых и хронических гепатитах (включая аутоиммунные), токсических (в том числе алкогольных) поражениях печени, первичном склерозирующем холангите, неалкогольной жировой болезни печени, первичном билиарном циррозе (до формирования выраженной циррозной трансформации печени), холестатическом гепатозе беременных, муковисцидозе, желчекаменной болезни, для лизиса рентгеноконтрастных холестериновых конкрементов в желчном пузыре (не более 15 мм в диаметре) у пациентов с функционирующим желчным пузырем. При холестатических заболеваниях печени различного генеза средняя суточная доза УДХК составляет 12-15 мг/кг массы тела. В зависимости от тяжести патологии суточная доза может увеличиваться до 20-30 мг/кг в 2-3 приема.

Европейским стандартом УДХК является Урсофальк компании «Др. Фальк Фарма ГмбХ». Препарат производится по инновационным технологиям в Германии и применяется во многих странах. Стабильность и высокое качество

действующего вещества препарата Урсофальк обеспечивает не только быстрое купирование клинических и лабораторных симптомов, но и ряд долгосрочных последствий, таких как замедление прогрессирования заболевания, улучшение субъективного статуса и качества жизни, уменьшение смертности (уровень доказательности А-В). Урсофальк выпускается в различных лекарственных формах: суспензия для орального применения с мерным стаканчиком (для детей с рождения и больных с затрудненным глотанием), капсулы 250 мг, таблетки 500 мг, покрытые пленочной оболочкой. Это позволяет подобрать каждому пациенту ту форму лекарственного средства, которая будет для него наиболее удобна.

Патофизиологические механизмы зуда разнообразны, и применение препаратов в соответствии со ступенчатыми алгоритмами и рекомендациями не всегда приводит к его регрессированию, что говорит о недостаточности современных фармакологических методов, о необходимости разработки дополнительных, более эффективных лекарственных средств. Но при лечении заболеваний печени, сопровождающихся холестазом, обосновано пролонгированное применение препарата Урсофальк.

Подготовила Виктория Бандалетова



Урсофальк®

Оригінальний препарат УДХК
з доведеною ефективністю та безпекою
Дозування та тривалість терапії Урсофальком

При захворюваннях біліарного тракту:^{1,2}

- Дискінезія жовчного міхура**
 - 5–7 мг/кг маси тіла на добу
 - курсами по 1–3 місяці
- Хронічний безкам'яний холецистит**
 - 5–7 мг/кг маси тіла на добу
 - курсами по 1–3 місяці
- Біліарний сладж**
 - 8–10 мг/кг маси тіла на добу
 - курсами по 3–6 місяців
- Холестероз жовчного міхура**
 - 10–15 мг/кг маси тіла на добу
 - 6–12 місяців та більше
- ЖКХ (жовчокам'яна хвороба)**
 - 10–15 мг/кг маси тіла на добу
 - 6–18 місяців
- Постхолецистектомічний синдром**
 - 5–7 мг/кг маси тіла на добу
 - курсами по 1–3 місяці
- Біліарний рефлюкс**
 - по 1 капсулі 250 мг на ніч
 - від 10–14 днів до 2 місяців
- Профілактика колоректального раку**
 - 8–15 мг/кг на день
 - безперервно на довгий час

При захворюваннях печінки:^{1,2}

- Первинний біліарний цироз**
 - 13–15 мг/кг маси тіла на добу
 - постійно
- Первинний склерозуючий холангіт**
 - 15–25 мг/кг маси тіла на добу
 - постійно
- Алкогольна хвороба печінки**
 - 13–15 мг/кг маси тіла на добу
 - 6 місяців
- Вірусний гепатит**
 - 10 мг/кг маси тіла на добу
 - 6–12 місяців та більше
- Неалкогольний стеатогепатит**
 - 13–15 мг/кг маси тіла на добу
 - 12 місяців та більше
- Ураження печінки при муковисцидозі**
 - 20–40 мг/кг маси тіла на добу
 - постійно
- Внутрішньопечінковий холестаз вагітних**
 - 5–20 мг/кг маси тіла на добу, на 1–3 прийоми
 - три тижні
- Профілактика гепатоцелюлярної карциноми**
 - 250–750 мг на день
 - безперервно на довгий час

- Зменшує симптоматику¹⁻³
- Сповільнює прогресування¹
- Захищає від ускладнень²
- Збільшує тривалість життя³

¹ Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1529-38. ² Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc. 1997; 72:1137-40. ³ Parks A et al. Gastroenterology. 2006; 130(5): 717-20. ⁴ Tazaki K, Fujiwara S, Ohnawa S, Miyakawa K, Tami S, Hirokawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(11):1649-50. ⁵ Watanabe T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008; 38(2):123-31. ⁶ Liu Y, Qian F, Liu L, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. 2006; 26(3):350-2. ⁷ Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22(9):783-8.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному місці для дітей. Має протипоказання та побічні реакції. Урсофальк суспензія РТ № UA/3746/01/01 від 02.10.2015. Урсофальк капсули РТ № UA/3746/02/01 від 09.10.2015. Урсофальк таблетки РТ № UA/3746/03/01 від 18.12.2015. Ексклюзивний дистрибутор: ПрАТ «Наффарма», вул. Лесна, 30а, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03, drfalkpharma.de



Виробник: Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)
Постачальник: Альфа Фарма АТ (Швейцарія)

Анкета читача



Заповніть анкету
та надішліть за адресою:

**Медична газета «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2**

**Вкажіть відомості,
необхідні для отримання тематичного номера
«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»**

Прізвище, ім'я, по батькові.....

Спеціальність, місце роботи.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район..... область.....

вулиця..... будинок.....

корпус..... квартира.....

Телефон: дом.....

роб.....

моб.....

E-mail:.....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (ті пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис.....

Здоров'я України

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер
«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»?

.....

Назвіть три найкращі матеріали номера.

.....

1.

2.

3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?

.....

.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?

.....

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера
«Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»?

.....

На яку тему?

.....

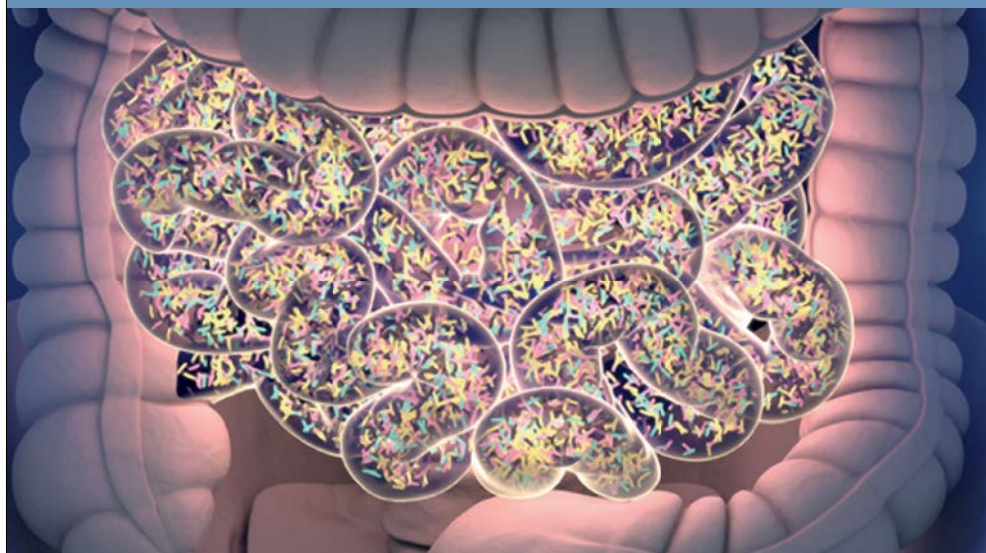
Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

.....



НАЦІОНАЛЬНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «ЗАПАЛЬНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКА»

21.11.2019-22.11.2019



УЧАСТЬ У ЗАХОДІ БЕЗКОШТОВНА

+38 044 498 0880
SM.MEDEXPERT@GMAIL.COM
UDA.IN.UA
MED-EXPERT.COM.UA

М.КІЇВ
ВУЛ.ХРЕЩАТИК, 14
ГОТЕЛЬ «ХРЕЩАТИК»
ГРАНД-ХОЛ

Конференцію включено під № 405 в Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2019 році

АНОНС

28-а Міжнародна медична виставка
Public Health
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

1-3 ЖОВТНЯ 2019

Київ, МВЦ, Броварський пр-т, 15
М Лівобережна

У науковій та діловій програмі тільки інноваційні теми
та методики з міжнародними доповідачами
для професіоналів охорони здоров'я



Організатори – ДП «Прем'єр Експо» (Україна), ITE Group Plc. (Великобританія)

Медицина - це воістину
найбагатородніше
зі всіх мистецтв.



Тіпнократ



www.health-ua.com