

Тактика ведения пациентов с холестазом в условиях коморбидности

В клинической практике врача любой специальности пациенты с одним заболеванием встречаются крайне редко. В большинстве случаев клиницисты имеют дело с коморбидной патологией – наличием у пациента двух и больше (полиморбидность) заболеваний. Термин «коморбидность» в 1970 г. впервые был предложен Feinstein для обозначения сочетания нескольких клинических расстройств. Согласно современным представлениям, выделяют различные подтипы коморбидности: синтропия (два или более заболеваний имеют общие этиологические и патогенетические механизмы), интерференция (одно патологическое состояние индуцирует развитие других) и сочетанная патология (одновременное наличие у пациента двух не связанных между собой заболеваний). Следует отметить, что частота коморбидных состояний превышает вероятность случайных совпадений. В процессе смены парадигмы существования и самореализации современного человека, технологического и научного прогресса в мировой медицине активно внедряется стратегия «4 П», которая предусматривает то, что медицина должна основываться на таких ключевых принципах – прогнозирование (prediction), профилактика (prevention), персонафикация (personification) и партнерство (participative). В контексте коморбидной патологии особое значение имеет персонализированный подход к каждому пациенту. Это требует от врача больших знаний, а также умения применить их в конкретной клинической ситуации.

Коморбидные состояния очень характерны для заболеваний пищеварительной системы. Обычно наблюдается одновременное вовлечение в патологический процесс органов желудочно-двенадцатиперстной кишки и пищевода (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), желчевыводящих путей и печени (гепатит и холецистит), иногда и поджелудочной железы (холецистопанкреатит), перечисленных отделов ЖКТ и кишечника (хронический гастродуоденит и хронический колит и т.д.). Кроме того, основную категорию пациентов, которые обращаются к терапевтам, семейным врачам и гастроэнтерологам, составляют пожилые люди, они зачастую вынуждены одновременно принимать несколько лекарственных средств, чтобы поддерживать оптимальное функционирование всех органов. Поэтому проблема коморбидности не теряет своей актуальности и требует решения путем усовершенствования существующих схем терапии и создания новых лекарственных средств, характеризующихся минимальным межлекарственным взаимодействием.

В рамках научно-практической конференции с международным участием «Х Украинская гастроэнтерологическая неделя», которая состоялась 27–28 сентября в г. Днепр, доклад «Коррекция холестаза в условиях коморбидной патологии» представил заведующий кафедрой внутренней медицины №1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак.

— Большинство пациентов, которые обращаются к врачу с конкретными жалобами, имеют коморбидную патологию. Наличие у одного пациента нескольких заболеваний затрудняет диагностику и лечение, вследствие чего патология пролонгируется, увеличивается частота осложнений, повышается риск летального исхода. Коморбидность — одна из наиболее частых причин возникновения такого негативного явления, как полипрагмазия. На фоне одновременного назначения большого количества лекарственных препаратов утрачивается контроль эффективности терапии, увеличиваются материальные затраты пациентов и повышается риск нежелательных межлекарственных взаимодействий. Это сопровождается ухудшением комплаенса и, следовательно, снижением его эффективности.

Поэтому тактика ведения пациентов с коморбидной патологией должна основываться на персонализированном подходе. Данным принципом руководствуются врачи ведущих зарубежных клиник, и отечественным

специалистам следует позаимствовать эту стратегию и активно внедрять ее в своей клинической практике. Персонализированный подход в лечении таких пациентов предусматривает построение пошагового алгоритма для всесторонней оценки состояния больного, проведение лабораторных и инструментальных исследований и выбор оптимальной схемы терапии.

Для лучшего понимания оптимизации лечебной стратегии ведения пациента с коморбидной патологией предлагаем рассмотреть конкретный клинический случай.

Пациент К., 54 года. Диагноз: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) с эзофагитом стадии А-В, фаза обострения. Грыжа пищеварительного отверстия диафрагмы, II степень. Хронический эрозивный гастрит, дуоденит. *Helicobacter pylori* +. Сахарный диабет 2-го типа. Синдром внутрипеченочного холестаза.

Как уже указывалось, наличие коморбидной патологии зачастую сопряжено с назначением большого количества лекарственных средств различных фармакологических групп. Важным критерием правильного выбора препарата является низкий риск развития межлекарственных взаимодействий на фоне его сочетанного применения с другими фармпрепаратами. У данного пациента на первый план выходит кислотозависимое заболевание, которое является показанием к назначению ингибиторов протонной помпы (ИПП). Все представители этой фармакологической группы имеют единый механизм действия и обладают сравнимой клинической эффективностью, но отличаются между собой по профилю безопасности, pH-селективности, продолжительности и выраженности эффекта, особенностям метаболизма в системе цитохрома P450. Последняя характеристика препарата определяет риск развития межлекарственных взаимодействий. Низкая аффинность к системе печеночных цитохромов P450 отмечена у пантопразола. Поэтому этот представитель класса ИПП можно рассматривать как препарат выбора при кислотозависимых заболеваниях, особенно у пожилых пациентов, принимающих достаточно большое количество препаратов, а также у больных, использующих средства с узким терапевтическим окном (R.S. Wedemeyer et al., 2014).

У пациента К. в диагнозе указаны хронический эрозивный гастрит и дуоденит, ассоциированный с *H. pylori*, что является показанием к проведению эрадикационной терапии. В консенсусе Маастрихт V внесены определенные коррективы, которые следует учитывать при назначении антихеликобактерной терапии.

В частности, в документе особое значение придается оценке локальной резистентности *H. pylori* к кларитромицину, увеличению длительности эрадикационной терапии с применением висмута и/или ИПП до 14 дней. Проведение тройной терапии должно быть ограничено регионами с низкой резистентностью к антибактериальным средствам. Для Украины наиболее актуальной является квадротерапия с применением висмута и ИПП, так как в нашем регионе отмечается высокий уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину. В случае неэффективности квадротерапии с использованием висмута или ИПП может быть рекомендована трех- или четырехкомпонентная терапия с применением фторхинолонов. До настоящего времени важные вопросы, касающиеся состава здоровой микробиоты желудка, а также того, каким образом на нее влияет *H. pylori*, остаются невыясненными.

У пациента К. на выбор эрадикационной терапии также влияет коморбидное течение хеликобактерассоциированного гастрита и сахарного диабета 2-го типа. На основании результатов клинических исследований по оценке эффективности различных схем антихеликобактерной терапии у пациентов с коморбидным течением гастрита (*H. pylori* +) и сахарного диабета 2-го типа было установлено, что эффективность эрадикации *H. pylori* выше в группе пациентов, которые получали квадротерапию на основе пантопразола, висмута, тетрациклина и метронидазола (85%), в сравнении с пациентами, которым назначена тройная терапия пантопразолом, кларитромицином и амоксициллином (51%) (M. Demir et al., 2011).

Одним из компонентов коморбидной патологии в представленном клиническом случае является синдром холестаза. Назначение корректной терапии при холестазе требует детального изучения лабораторных показателей крови, особенно определения уровня прямого (конъюгированного) и непрямого (неконъюгированного) билирубина, выявления других признаков нарушения функции печени. Выделяют два основных вида холестаза: обструктивный и необструктивный. Обструктивный холестаз, в свою очередь, разделяют на внутрипеченочный и внепеченочный. Причиной необструктивного холестаза могут быть острый или хронический гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, токсический гепатит, лекарственный гепатит.

Препаратом выбора для неспецифического лечения больных с холестазом является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Ее применение позволяет компенсировать все уровни внутрипеченочного холестаза благодаря снижению чувствительности мембран гепатоцитов к токсическому воздействию эндогенных желчных кислот, уменьшению реабсорбции желчных кислот в двенадцатиперстной кишке и дистальных отделах тонкого кишечника, снижению уровня билирубина за счет регуляции канальцевого транспорта.

У пациента К. среди всех патологических состояний доминирует ГЭРБ (стадия обострения), гастрит с сопутствующим синдромом внутрипеченочного холестаза. Важно понимать, что в этом случае назначения прокинетиков, антацидов, антисекреторных препаратов недостаточно для устранения желчного рефлюкса. В этой клинической ситуации целесообразным является назначение УДХК, которая изменяет пул желчных кислот — с токсических на нетоксические. Под воздействием УДХК желчные кислоты, содержащиеся в рефлюксате, переходят в водорастворимую форму, которая в меньшей степени повреждает слизистую оболочку желудка и пищевода.



О.Я. Бабак

УДХК включена в список основных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США, а также рекомендована к использованию в клинической практике такими авторитетными организациями, как Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD). Многообразие эффектов УДХК определяет достоверное замедление прогрессирования заболеваний печени, которое отмечается на фоне ее применения.

Среди препаратов УДХК, представленных в настоящее время на фармацевтическом рынке Украины, заслуженное доверие украинских врачей завоевал отечественный препарат **Урсохол®** («Фармацевтическая фирма «Дарница»), который наряду с высокой эффективностью и хорошей переносимостью также обладает, в сравнении с зарубежными препаратами УДХК, таким важным актуальным преимуществом, как доступная стоимость.

Показаниями к применению препарата **Урсохол®** являются: наличие растворимых рентгеногегативных холестериновых желчных камней <15 мм в диаметре у больных с функционирующим желчным пузырем, несмотря на наличие в нем желчного(-ых) камня(-ей), гастрит с рефлюксом желчи, гепатобилиарные расстройства у детей с муковисцидозом в возрасте 6–18 лет, симптоматическое лечение первичного билиарного цирроза при отсутствии декомпенсированного цирроза печени. Препарат Урсохол снижает активность воспалительных цитокинов, ингибирует процессы перекисного окисления липидов, усиливает антиоксидантную защиту, снижает активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, нормализует уровень билирубина в сыворотке крови. После приема препарата он быстро и полностью абсорбируется в тонком кишечнике.

Весомое преимущество препарата **Урсохол®** — это удобство его применения. Препарат выпускается в форме капсул, которые содержат 250 мг УДХК. Такая дозировка действующего вещества позволяет обеспечить персонализированный подход к каждому пациенту благодаря индивидуальному расчету дозы УДХК в зависимости от массы тела пациента, а также возможности разделить общую суточную дозу на несколько приемов во избежание побочных эффектов.

В соответствии с международными рекомендациями и с учетом индивидуальных особенностей пациента К. была выбрана схема лечения, которая включала: антисекреторную терапию (пантопразол — основной курс 40 мг 1 р/сут продолжительностью 8 недель, поддерживающая терапия пантопразолом 20 мг 1 р/сут — по потребности), антихеликобактерную терапию (пантопразол 40 мг 2 р/сут, висмута трикалия дицитрат, тетрациклин, метронидазол), антидиабетическую терапию (метформин 500 мг 2 р/сут) и лекарственное средство для устранения внутрипеченочного холестаза (**Урсохол®** 250 мг 3 капсулы на ночь).

Таким образом, коморбидные состояния — это поле научных поисков, усовершенствования профессиональной деятельности и искусства врачевания для гастроэнтерологов, семейных врачей, терапевтов, эндокринологов, кардиологов и других специалистов. Эффективность лечения и время достижения ремиссии того или иного заболевания напрямую зависит от информированности врача и его умения использовать свои знания и навыки в конкретной клинической ситуации, в том числе у пациентов с коморбидной патологией. При этом основным принципом клинической практики для современного врача любой специальности должна быть персонализация терапии.

Подготовила **Илона Цюпа**

Big редакції

Средньозважені ціни на імпортні та вітчизняні препарати УДХК станом на вересень 2018 р.*

Препарат, виробник, упаковка	Средньозважена ціна упаковки, грн
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 100	1 241,82
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), таблетки 250 мг № 100	1 015,39
Укрлів®, «Кусум Фарм» (Україна), таблетки 250 мг № 100	934,25
Урсохол®, «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 100	844,88
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 50	659,32
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), капсули 250 мг № 50	595,82
Урсохол®, «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 50	427,88

* Дані системи дослідження ринку «Фармстандарт» (ТОВ «Моріон»).

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100
КАПСУЛ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА

Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
КОМПАНІЯ РОКУ*

* За результатами конкурсу споживчих вподобань
«Вибір року» в Україні 2016, 2017
www.choice-of-the-year.com.ua

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

**ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ¹**

**ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ¹**

**ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ
ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗИ¹**

ЯКІСТЬ
ПІДТВЕРДЖЕНО
СЕРТИФІКАТОМ
GMP

УРСОХОЛ®. Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеооксихолієвої кислоти 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при білірній патології. Код АТС A05A A02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС A05B. **Показання:** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного білірного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостре запалення жовчного міхура. Гостре запалення або непрохідність жовчних проток. Застосування хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями жовчного міхура, з порушенням скоротливості жовчного міхура, з частими жовчними коліками. Цироз печінки у стадії декомпенсації.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодеооксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеооксихолієва кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними даними вважають, що ефект урсодеооксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеооксихолієвою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випорожнення або діарея, при лікуванні первинного білірного цирозу – можливий абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного білірного цирозу – декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування, реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9018/01/01. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: ¹ Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

