

# Актуальные вопросы терапии заболеваний гепатобилиарной системы и поджелудочной железы

**Научная программа XIV Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины (5-6 апреля, г. Киев) в числе прочих включала вопросы ведения пациентов с заболеваниями печени, внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) и ассоциированными нарушениями пищеварения. Свое мнение о том, какой должна быть рациональная фармакотерапия при патологии гепатобилиарной системы, высказали не гастроэнтерологи и фармацевты.**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, Россия), Евгений Иванович Сас рассказал о нарушениях пищеварения, которые наблюдаются при патологии гепатобилиарной системы.



— Общеизвестно, что большинство заболеваний гепатобилиарной системы приводят к нарушению механической и ферментативной обработки пищи в желудочно-кишечном тракте. Уменьшение количества желчи, поступающей в просвет двенадцатиперстной кишки, приводит к нарушениям эмульгирования жиров, конъюгации, синтеза и энтерогепатической циркуляции желчных кислот, нейрогуморальной регуляции, что в свою очередь проявляется расстройствами пищеварения. Кроме того, подобные нарушения приводят к микробной колонизации тонкой кишки и создают условия для развития системной воспалительной реакции. Наиболее часто гепатобилиарная недостаточность встречается при поражениях гепатоцитов вследствие воздействия вирусов, токсических веществ и метаболических нарушений. Большое значение в формировании билиарной недостаточности имеет также дисфункция сфинктерного аппарата, в частности сфинктера Одди. При повышении тонуса сфинктеров отмечается увеличение давления в желчных протоках с последующим прекращением экскреции желчи. Подобные изменения оказывают ретроградное повреждающее влияние непосредственно на гепатоциты.

Основными проявлениями гепатобилиарной недостаточности являются диспептические нарушения, функциональные билиарные и панкреатические расстройства, в частности стеаторея.

Лечение подобных нарушений должно быть комплексным и прежде всего направлено на восстановление моторно-эвакуаторных свойств билиарной системы, улучшение реологии желчи, коррекцию микробно-тканевого комплекса кишечника.

При стеатозе поджелудочной железы активность панкреатоцитов снижается, что делает необходимым назначение заместительной ферментной терапии.

Для нормализации микробно-тканевого комплекса кишечника помимо антибактериальных препаратов используют средства для восстановления микробиоценоза кишечника. С этой целью рациональным является назначение препарата Дуфалак. Это синтетический дисахарид, который после приема внутрь не разрушается дисахаридазой тонкой кишки и не всасывается. Попадая в ободочную кишку, под действием кишечной флоры лактулоза расщепляется на низкомолекулярные органические кислоты (молочную, уксусную, масляную и

пропионовую). Действие препарата Дуфалак комплексное: он снижает рН содержимого толстого кишечника, вызывает повышение осмотического давления в толстой кишке, задержку воды, размягчение каловых масс, увеличивает объем кишечного содержимого, что существенно стимулирует перистальтику кишечника и ускоряет кишечный транзит, облегчает акт дефекации и устраняет запор. Одновременно увеличивается объем биомассы сахаролитической микрофлоры (усиливается пролиферация бифидобактерий и лактобацилл), что угнетает рост патогенной протеолитической флоры. Помимо этого, Дуфалак является цитопротектором слизистой оболочки кишечника и оказывает противовоспалительный эффект (за счет короткоцепочечных жирных кислот).

Неотъемлемым звеном в терапии клинических проявлений заболеваний гепатобилиарной системы является использование спазмолитических препаратов с целью разрешения дисфункции сфинктера Одди и гипертензии главного панкреатического протока. Одним из наиболее эффективных миотропных спазмолитиков прямого действия является Дuspatalin (мебеверин), который оказывает избирательное спазмолитическое действие на миоциты желудочно-кишечного тракта и билиарных путей. Препарат устраняет спазм, не вызывая гипотонии кишечника. Мебеверин не влияет на холинергическую систему и поэтому не вызывает таких побочных реакций, как сухость во рту, нарушение зрения, тахикардия, задержка мочи, запор и мышечная слабость. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает центрального действия.

На заседании секции «Патология печени: профилактика, диагностика, лечение» заведующий кафедрой клинической фармакологии с фармацевтической опекой Национального фармацевтического университета (г. Харьков), доктор медицинских наук, профессор Игорь Альбертович Зупанец обратил внимание слушателей на преимущества оригинальных лекарственных препаратов при заболеваниях гепатобилиарной системы.



— Как известно, на фармацевтическом рынке большое внимание всегда уделяется оригинальным препаратам, так как именно эти лекарственные средства являются эталоном безопасности и качества. Каждый оригинальный лекарственный препарат имеет уникальную историю поиска, исследований и технологию производства.

Генерические препараты, которые широко представлены в Украине и других странах СНГ, требуют проведения дополнительных клинических и экспериментальных исследований биоэквивалентности и безопасности.

На сегодняшний день существует несколько возможностей создания оригинального препарата. Первым из них и самым сложным является поиск и синтез принципиально новой молекулы.

Достаточно оригинальным способом создания нового препарата является комбинация двух известных действующих веществ. Знание фармакодинамических и фармакокинетических свойств компонентов позволяет спрогнозировать эффективность и безопасность комбинированного препарата.

Также довольно часто в современной фармацевтической промышленности компании прибегают к созданию новой лекарственной формы препарата. Подобный вариант позволяет решить большое количество проблем, связанных с рациональным использованием лекарственных препаратов, таких как адресная доставка, распределение в организме, всасывание активного вещества, уменьшение количества побочных эффектов, а также расширение возможностей применения данного препарата.

При создании оригинального препарата фармацевтическая компания-производитель старается защитить патентом не только действующее вещество, но и лекарственную форму, технологию производства и условия хранения.

Некоторые преимущества оригинальных лекарственных средств были рассмотрены на примере препаратов гастроэнтерологической группы компании Abbott.

Препарат панкреатических ферментов Креон уже долгие годы успешно применяется в клинической практике. Оригинальность Креона заключается не только в действующем веществе, но и в технологии изготовления. Как известно, Креон содержит панкреатин свиного происхождения в форме минимикросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Минимикросферы заключены в желатиновые капсулы. Такая лекарственная форма обеспечивает перемешивание минимикросфер с содержимым желудка, своевременное их поступление из желудка в двенадцатиперстную кишку, а после высвобождения ферментов из минимикросфер — равномерное их распределение внутри содержимого кишечника и физиологичное пищеварение. При попадании минимикросфер в тонкий кишечник оболочка быстро растворяется (при pH>5,5), высвобождая ферменты с липо-, амило- и протеолитической активностью, что обеспечивает расщепление жиров, углеводов и белков. Продукты панкреатического пищеварения после этого всасываются или сразу, или после дальнейшего гидролиза кишечными ферментами. В экспериментальном исследовании с меченым углеродом было доказано, что эффективность лекарственной формы минимикросфер значительно выше, чем у других препаратов этой группы. Использование частиц различных размеров может приводить к неэффективности лечения и прогрессированию ВНПЖ.

На эффективность лекарственного средства как оригинального, так и генерического влияет большое количество фармакологических факторов.

Многие фармацевтические компании, которые производят генерические препараты, не всегда могут полностью

повторить технологию производства в силу определенных условий. Большинство технологических процессов защищены патентами, и другие фармкомпании не имеют права их использовать. Вследствие этого может страдать качество генерического препарата, снижаться его эффективность и безопасность.

Действующим веществом препарата Гептрал является левовращающий изомер S-аденозин-L-метионин, который обладает высокой биологической активностью. В процессе промышленного синтеза активного вещества образуется правовращающий изомер, затем путем специальных химических реакций получают левовращающий изомер. S-аденозин-L-метионин — это нестабильное вещество. Компания Abbott запатентовала технологию стабилизации с использованием 1,4-бутандисульфоновой кислоты. Другие производители субстанции стабилизируют активное вещество с помощью паратолуолсульфоновой кислоты, однако получаемое вещество менее активно и более токсично. Кроме того, таблетки Гептрал заключаются в дополнительную фольгу для того, чтобы сохранить структуру препарата и его эффективность. Это дополнительные расходы для компании, но подобные меры помогают сохранить качество препарата.

Подобные особенности технологического процесса можно проследить и при создании препарата Дуфалак. Так, для получения лактулозы необходимо провести изомеризацию лактозы, при этом глюкоза заменяется фруктозой. К сожалению, при этом не все молекулы глюкозы могут прореагировать, поэтому остаются избыточные легкоусвояемые углеводы, что требует проведения дополнительной очистки. Этот процесс составляет 50% стоимости этой субстанции и поэтому не все производители проводят эту очистку. Полное отсутствие молекул глюкозы в препарате Дуфалак позволяет использовать этот препарат у пациентов с сахарным диабетом.

Также при назначении препарата необходимо обращать внимание на вспомогательные вещества, которые входят в состав, так как они могут усиливать или подавлять всасываемость основного вещества, могут способствовать взаимодействию с другими лекарственными препаратами.

Таким образом, при тщательном ознакомлении с процессом создания и производства оригинальных препаратов на примере Дуфалака, Креона и Гептрала врачи могут убедиться, что им невозможно найти достойную замену среди генерических препаратов.



В рамках секции «Актуальные вопросы диетологии» заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко рассмотрела вопрос целесообразности снижения квоты жира в рационе пациентов с ВНПЖ.

– Если ранее вопрос о необходимости ограничения жира в рационе пациентов с ВНПЖ не вызывал сомнений, то в настоящее время накапливаются данные, которые позволяют пересмотреть этот постулат. Главной задачей в лечении пациентов с ВНПЖ является коррекция клинических проявлений и нормализация нутритивного статуса. Для этих целей традиционно назначается заместительная ферментная терапия.

Стандартные рекомендации гастроэнтерологов пациентам с нарушением пищеварения заключаются в ограничении потребления жиров. Существует мнение, что назначение диеты с малым содержанием жира позволит уменьшить синтез панкреатических ферментов. Однако такой категоричный подход к степени ограничения жиров чреват развитием целого ряда расстройств, таких как нарушения зрения, остеопороз, потеря массы тела, полинутрициальная недостаточность, дисфункция надпочечников, нарушения репродуктивной функции. В настоящее время доказано, что у пациентов, у которых резко ограничено количество жиров и белков в питании, повышается риск сердечно-сосудистых заболеваний и прежде всего это связано с патологически низким количеством липопротеинов высокой плотности.

У 70% больных с хроническим панкреатитом при нарушении пищеварения отмечаются низкие параметры всасывания питательных веществ, особенно жирорастворимых витаминов. В экспериментальной модели изучения ВНПЖ у животных было доказано, что при назначении ферментных препаратов коэффициент абсорбции жира значительно возрастает и поэтому были ликвидированы последствия длительной нехватки жира.

По мнению ученых, рацион пациентов с ВНПЖ должен быть полноценным и сбалансированным, так как это помогает избежать симптомов, связанных с недостаточным питанием, и роста смертности среди данной категории больных.

Ограничение жиров в диете является последним шагом в алгоритме ведения пациентов с ВНПЖ. Согласно зарубежным рекомендациям на первом этапе пациентам назначают пероральные панкреатические ферменты в дозе 25-80 тыс. ЕД липазы. При неэффективности лечения назначают ингибиторы желудочной секреции в стандартной дозировке.

В исследовании Whitcomb D.C. et al. (2010) изучалась эффективность Креона при ВНПЖ у пациентов с тяжелым панкреатитом после хирургических операций (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование). Следует обратить внимание на то, что пациенты получали Креон в дозе 72 тыс. ЕД по липазе на основной прием пищи и 36 тыс. ЕД – на промежуточный. Всем пациентам назначали индивидуальную диету, их рацион включал 100 г жиров в день.

Ученые пришли к выводу о том, что прием капсул Креона в адекватных дозировках был эффективным в лечении нарушения усвоения жиров. Частота развития нежелательных явлений была сопоставима с группой плацебо.

Важным при выборе тактики лечения является наличие сопутствующих заболеваний, которые могут отягощать состояние пациента, маскировать проявления основного заболевания и влиять на эффективность лечения.

В исследовании (Sikkens N. et al., 2010), которое проводилось в Нидерландах и Германии, оценивалась адекватность лечения пациентов с ВНПЖ. С помощью анонимного анкетирования

было определено, что 50% пациентов отметили у себя признаки ВНПЖ, несмотря на проводимое лечение. Это означает, что доза ферментных препаратов была подобрана неправильно. Только 25% пациентов консультировались у диетолога.

Следует учитывать, что возможность оптимизации лечения пациентов заключается в индивидуальном подборе дозы ферментных препаратов, обязательно совместно с диетологом, который назначит соответствующую диету. На фоне использования адекватных для конкретного больного доз препаратов возможно полноценное питание пациента и компенсация симптомов панкреатической недостаточности.

Согласно рекомендациям Австралийского панкреатического клуба 2010 года в лечении хронического панкреатита очень важным является роль диетолога в разработке питания пациентов с панкреатической недостаточностью.

Алкоголь при любой экзокринной панкреатической недостаточности должен быть исключен, так как он ингибирует секрецию липазы в желудке и тем самым способствует ухудшению усвоения жиров.

Пациентам с ВНПЖ при нерезко выраженной недостаточности поджелудочной железы целесообразно не ограничивать количество жиров, но при этом подбирать адекватную дозу ферментных

препаратов. У пациентов с тяжелой формой ВНПЖ данные вопросы следует решать индивидуально.

В рационе больных с ВНПЖ должны преобладать натуральные жиры. Желательно использование жиров в составе готовых горячих блюд для облегчения их усвоения. Дополнительное назначение омега-3-жирных кислот, лецитина, жирорастворимых витаминов в комбинации с ферментными препаратами позволит улучшить качество жизни пациентов, нормализовать нутритивный статус, а также избежать осложнений, связанных с недостаточным питанием.

Подготовила **Анастасия Лазаренко**



# Дуспаталин®

мебеверина гидрохлорид

Когда уходит боль...  
... приходит свобода!



Боль



Дискомфорт



Спазм

Обоснованный выбор  
при хронической абдоминальной боли<sup>1-4</sup>

**КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ДУСПАТАЛИН®**  
Регистрационное свидетельство № UA / 8813 / 02 / 01  
Состав лекарственного средства: 1 капсула содержит мебеверина гидрохлорида 200 мг.

**Лекарственная форма.** Капсулы пролонгированного действия, твердые.

**Код АТС А03А А04.** Синтетические антихолинэргические средства, эстерифицированные амины

**Показания для применения.** Взрослые:

- симптоматическое лечение боли, спазмов в области живота, кишечных расстройств и ощущения дискомфорта в области кишечника при синдроме «раздраженной кишки»;

- лечение желудочно-кишечных спазмов вторичного генеза, вызванных органическими заболеваниями.

**Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.

**Способ применения и дозы.** Для перорального применения. Взрослые принимают по 1 капсуле 2 раза в день. Запивать достаточным количеством воды (не менее 100 мл). Не разжевывать.

**Побочные эффекты.** Наблюдались аллергические реакции преимущественно со стороны кожи (частоту по имеющимся данным оценить невозможно): гиперчувствительность, крапивница, ангионевротический отек, отек лица и высыпания.

**Передозирование.** При передозировании может наблюдаться возбуждение центральной нервной системы. В случае передозирования Дуспаталина® симптомы либо отсутствовали, либо были легкими и быстро исчезали.

**Применение в период беременности или кормления грудью.** Клинические данные о применении препарата в период беременности отсутствуют. При назначении препарата беременным необходимо соблюдать осторожность. Дуспаталин® не следует принимать в период кормления грудью.

**Дети.** Опыт применения препарата Дуспаталин® у детей ограничен, поэтому препарат не рекомендуется назначать детям.

**Особые предосторожности.** Отсутствуют  
**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или при работе с другими механизмами.** Исследование влияния на способность управлять автомобилем и работать с механическими устройствами не проводилось.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Исследования на проводились.

**Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация о препарате содержится в инструкции для медицинского применения.  
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.  
Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании «Абботт Продактс ГмБХ» по телефону +38 044 498 60 80.  
За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Продактс ГмБХ»: 01032, г. Киев, ул. Жилинская, 110.

PR-UA-DUS-02(07/11)

**Литература:** 1. Инструкция для медицинского применения препарата Дуспаталин®. 2. Inauen W, Halter F. Clinical efficacy, safety and tolerance of мебеверина prolonged release (200 mg) vs. мебеверина tablets in patients with irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:355-61. 3. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:355-61. 4. Ilichenko AA, Buzovskaya EV. Experience of using Duspatalin in functional disorders of the Sphincter of Oddi cholecystomised patients. Ther Gastroenterol 2002; Ekspierimentalna i klinicheska gastroenterologija 2002;4:21-22.

**Представительство «Абботт Продактс ГмБХ» в Украине.**  
01032, г. Киев, ул. Жилинская, 110.  
Тел.: (+38 044) 498-60-80, тел./факс: (+38 044) 498-60-81

**Abbott**  
A Promise for Life