

Расширенные возможности заместительной терапии в гастроэнтерологической практике

16-17 июня в г. Днепре состоялась IV научная сессия ГУ «Институт гастроэнтерологии Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины», на которой большое внимание было уделено возможностям заместительной терапии в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта.



Директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), глава Ассоциации по изучению и лечению болезней органов пищеварения в Украине, доктор медицинских наук, профессор Юрий

Миронович Степанов рассказал о современных подходах к заместительной терапии в лечении заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) и печени.

Лечение экзокринной недостаточности ПЖ (ЭНПЖ) по-прежнему представляет собой острую проблему. Связано это в первую очередь с дефицитом питательных веществ (в частности, жирорастворимых витаминов) и его клиническими последствиями. Так, по данным A.S. Tigno и соавт. (2010), частота переломов костей при хроническом панкреатите (ХП) с ЭНПЖ была сопоставима либо даже превышала этот показатель при заболеваниях с высоким риском переломов, при которых предусмотрены рекомендации по скринингу остеопороза. Мальдигестия также связана с жизнеугрожающими осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Это объясняется аномально низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, аполипопротеина А1, липопротеина А (Dominguez-Munoz J.E. et al., 2010). Поэтому адекватная терапия мальдигестии является критически важной для снижения риска летальных исходов при ЭНПЖ.

Следует подчеркнуть, что даже положительный ответ на заместительную ферментотерапию (ЗФТ) не является маркером клинической эффективности лечения. Результаты проведенных исследований показывают, что у пациентов с ХП оптимально подобранная терапия, сопровождающаяся купированием проявлений ЭНПЖ, не всегда приводит к нормализации трофологического статуса (индекса массы тела, уровней ретинолсвязывающего белка, преальбумина и трансферрина). У 67% больных после купирования стеатореи (нормализации переваривания жира) не наблюдается восстановления трофологического статуса, поэтому клиническое улучшение (ликвидация диареи и прекращение потери веса) не может быть корректным маркером оптимальной дозы ферментов у больных с ЭНПЖ.

Сегодня при лечении ЭНПЖ фокус смещается не на клинические симптомы, а на контроль достаточного поступления и усваивания питательных веществ. Восстановление трофологического статуса — одна из главных задач терапии ЭНПЖ.

В связи с этим к ферментным препаратам для заместительной терапии предъявляются достаточно жесткие требования (Lohr J.M. et al., 2009):

- оптимальное перемешивание с химусом и максимально возможная площадь контакта фермента с пищей;

- диаметр частиц <1,7 мм для синхронного с пищей прохождения через привратник;

- быстрая активация ферментов в тонком кишечнике при pH 6 с сохранением активности в течение не менее 2 ч.

Размер частиц панкреатина напрямую связан с эффективностью переваривания пищи и скоростью устранения симптомов. При использовании ферментных препаратов в виде минимикросфер (Креон®) скорость начала пищеварения и эффективность переваривания выше (в 4 раза и на 25% соответственно), чем у микротаблеток. Чем больше микрочастиц действующего вещества, тем проще рассчитать равномерное распределение и обеспечить их доставку в каждый участок пищевого комка. Соответственно, чем больше суммарная площадь поверхности контакта жира и липазы, тем активнее идет гидролиз. Площадь контакта ферментов с пищей при использовании минимикросфер (Креон®) в 2 раза больше, чем таковая при применении минитаблетированных препаратов. Диаметр частиц с ферментами — основной предиктор синхронности их поступления с пищей. Креон®, восполняя дефицит ферментов ПЖ, максимально приближает пищеварение к естественному и обеспечивает полноценное усвоение нутриентов.

В среднем за один пищеварительный период ПЖ вырабатывает 140 000 ЕД липазы в час на протяжении 4 ч, т. е. 560 000 ЕД липазы. Мальабсорбция развивается при поступлении в двенадцатиперстную кишку <5-10% от физиологической секретлируемого объема липазы. Таким образом, для большинства взрослых минимальная доза ферментного препарата должна составлять 28 000-56 000 ЕД. Согласно действующим рекомендациям Австралийского панкреатологического клуба у взрослых следует начинать ЗФТ с 25 000 ЕД липазы на прием пищи с титрованием до максимальной дозы 80 000 ЕД/сут. Испанский панкреатологический клуб рекомендует начинать ЗФТ при ЭНПЖ с 40 000-50 000 ЕД.

Заместительная терапия также актуальна и в лечении заболеваний печени. Одной из неблагоприятных тенденций, связанных с патологией печени, является «омоложение» заболеваний данной локализации: за последние 10 лет частота случаев цирроза печени в возрастной группе 35-55 лет увеличилась в 5 раз. Такие пациенты умирают молодыми: если средний возраст умерших в результате инфаркта или инсульта составляет 84 года, то умерших вследствие заболеваний печени — 59 лет.

Ранняя диагностика часто осложняется отсутствием специфических клинических симптомов. Большинство больных могут предъявлять жалобы на усталость, слабость, зачастую повышение трансаминаз может быть случайной находкой.

Большинство заболеваний печени сопровождаются гибелью гепатоцитов,

что обусловлено повреждением клеточных мембран, нарушением оттока желчи из них, влиянием свободных радикалов. Важную роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности гепатоцитов играет адеметионин, который является универсальным донором метильной группы, участвует более чем в 100 биохимических реакций в печени. Адеметионин способствует регенерации гепатоцитов, уменьшению фиброзированию, транспорту жирных кислот и оттоку желчи из гепатоцитов. Поэтому использование адеметионина у пациентов с поражением печени представляет собой перспективное направление патогенетической терапии.

Препарат адеметионина Гептрал® восполняет недостаток адеметионина, что приводит к восстановлению функции гепатоцитов и обеспечивает их защиту. Гептрал® способствует регенерации и пролиферации гепатоцитов, их антиоксидантной защите, улучшению продукции и оттока желчи. Эти положительные эффекты адеметионина были подтверждены в метаанализе, выполненном M. Hardy и соавт. (2002) и объединившем 102 клинических исследования, посвященные использованию адеметионина при различной гепатопатологии.

Отмечена высокая эффективность адеметионина по сравнению с плацебо в снижении повышенного уровня билирубина в сыворотке крови, обусловленного хроническим заболеванием печени. Установлено его благоприятное воздействие на функции печени и уровень выживаемости пациентов с циррозом печени. На основании анализа результатов рандомизированных клинических исследований авторы сделали вывод о том, что побочные эффекты при лечении адеметионином в целом незначительны.

Были получены убедительные данные относительно того, что адеметионин улучшает состояние пациентов примерно на 6 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии уже через 3 нед лечения. Кроме того, Гептрал® оказывает выраженный антидепрессивный эффект.

Препарат Гептрал® представлен в инъекционной и таблетированной лекарственных формах. Назначение Гептрала в течение 2 нед в виде инъекций, затем в течение 8 нед per os сопровождается 2-кратным снижением исходно повышенного уровня билирубина у пациентов с заболеваниями печени.

Таким образом, заместительная терапия уместна как в терапии ЭНПЖ, так и в лечении заболеваний печени. Дефицит адеметионина может привести к гибели гепатоцита. Гептрал® способствует восстановлению функции гепатоцитов и их защите, восполняя внутриклеточный дефицит незаменимого адеметионина; нормализует биохимические показатели, в т. ч. результаты печеночных проб; уменьшает

выраженность клинической симптоматики, в том числе устраняет симптомы усталости, депрессии.



Профессор кафедры общей практики и медицинской реабилитации Одесского национального университета, руководитель отдела гастроэнтерологии Украинского НИИ гастро-

энтерологии и курортологии, доктор медицинских наук Наталья Владимировна Драгомирецкая акцентировала внимание аудитории на аспектах рациональной терапии внутрипеченочного холестаза.

Холестазом называют нарушение образования или оттока желчи. Патологические изменения при холестазах могут локализоваться на любом участке — от базолатеральной (синусоидальной) мембраны гепатоцита до фатерова соска. Морфологически холестаз представляет собой накопление желчи в гепатоцитах и желчных путях. Функционально холестаз означает снижение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и органических анионов (билирубина, желчных кислот). Клиническим отражением этих процессов является повышение концентрации в крови желчных кислот, щелочной фосфатазы (билиарного изофермента) и γ -глутамилтранспептидазы в сыворотке крови.

По механизму развития выделяют внепеченочный и внутрипеченочный холестаз. В свою очередь, внутрипеченочный холестаз (ВПХ) имеет гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный варианты. Гепатоцеллюлярный вариант развивается при нарушении транспорта компонентов желчи в гепатоцитах и, как правило, вызван алкогольной или неалкогольной жировой болезнью печени, лекарственным или вирусным гепатитом, прогрессирующим семейным холестазом, злокачественными инфильтрирующими заболеваниями печени, амилоидозом, саркоидозом, болезнями накопления. Холангиоцеллюлярный вариант ВПХ формируется при нарушении пассажа уже секретированной желчи по мельчайшим желчным протокам. Причинами этого варианта холестаза могут быть первичный билиарный цирроз, первичный и вторичный склерозирующий холангит, лекарственный холестаз, внутрипеченочный холестаз беременных, т. н. синдром исчезающих желчных протоков, а также поражение печени при муковисцидозе.

Как врачу распознать ВПХ? Клинически этот синдром проявляется кожным зудом, желтухой, потемнением мочи, появлением ксантом и ксантелазм. Кожный зуд может быть первым признаком ВПХ, предшествующим остальным симптомам, — он усиливается ночью и в холодное время года. Уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике приводит к нарушению переваривания жиров, как следствие — к стеаторее и диарее, мальабсорбции с нарушением всасывания жирорастворимых витаминов

А, К, Е и D. Иногда больные ВПХ предъявляют жалобы на расстройства сумеречного зрения («куриная слепота»), гиперкератоз кожи, геморрагии, мышечную слабость. Дефицит витамина D и кальция может спровоцировать остеопороз, переломы. Внутривенный застой желчи вызывает и повреждение самого органа. Избыток компонентов желчи оказывает повреждающее воздействие на клетки печени, приводя к некрозу гепатоцитов и канальцев, печеночноклеточной недостаточности и в конечном итоге — к циррозу печени.

В лабораторной диагностике ВПХ ключевая роль принадлежит повышению уровня щелочной фосфатазы, общего и конъюгированного билирубина, γ -глутамилтрансферазы, общего холестерина и его фракций, сывороточных трансаминаз. Общий анализ крови менее информативен, однако у пациентов с ВПХ могут обнаруживаться мишеневидные эритроциты, нейтрофильный лейкоцитоз, анемия. Информативным касательно ВПХ является ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при наличии показаний выполняется эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и прицельная чрескожная пункционная биопсия печени.

Одним из редких заболеваний, протекающих с синдромом ВПХ, является холангиокарцинома (опухоль Клатскина) — злокачественная опухоль, развивающаяся из мутировавших эпителиальных клеток желчных протоков. В рубрикаторе МКБ-10 эта нозология имеет шифр C22.1. Холангиокарцинома считается относительно редкой опухолью, которая по своей морфологической структуре относится к аденокарциноме. В Западной Европе и странах Северной Америки уровень заболеваемости холангиокарциномой — 1–2 случая в год на 100 тыс. населения, однако регистрируется тенденция к росту этого показателя. Опухоль Клатскина чаще встречается у лиц старше 60 лет, нередко она обнаруживается на фоне первичного склерозирующего холангита или неспецифического язвенного колита. Желтуха при этом заболевании чаще возникает после появления зуда кожных покровов. В отличие от злокачественных опухолей ПЖ и фатерова соска желтуха при внутрипротоковой холангиокарциноме может то появляться, то исчезать. В диагностике этого заболевания ведущая роль принадлежит определению концентрации билирубина, γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы. При гипербилирубинемии >200 мкмоль/л следует заподозрить холангиокарциному. Диагноз подтверждают с помощью компьютерной томографии билиарной системы или ЭРХПГ с последующей биопсией, а также в ходе хирургического вмешательства с интраоперационной биопсией.

Лечение ВПХ направлено на устранение причинно значимого фактора (отказ от алкоголя, отмена гепатотоксичной лекарственной терапии, лечение вирусной инфекции, иссечение опухоли и т. д.), устранение симптомов (ферментная терапия, купирование кожного зуда, витаминотерапия), защиту сохранившихся гепатоцитов от повреждения и улучшение функции печени (использование гепатопротекторов). С последней задачей блестяще справляется S-аденозил-L-адemetионина (Гептрал®).

Гептрал® путем восполнения дефицита адemetионина способствует

восстановлению функции гепатоцитов, защите клеток от повреждения. Он обладает антиоксидантной, детоксикационной, регенерирующей, антифибротической, антихолестатической, нейтропротекторной, антидепрессивной активностью, что позволяет рассматривать Гептрал® в качестве уникального гепатопротекторного средства.

Обширная база клинических исследований проанализирована в обзоре M. Hardy и соавт. (2002). В данный метаанализ вошло 41 исследование с участием пациентов с заболеваниями печени различной этиологии, 47 испытаний, включавших больных депрессией, и 14 наблюдений, посвященных лечению остеоартрита (off-label). Только лишь в исследованиях, посвященных

изучению эффективности Гептрала при заболеваниях печени с ВПХ, приняли участие >2700 пациентов.

Как свидетельствуют результаты метаанализа, у участников, принимавших адemetионин, удавалось устранить кожный зуд в 2 раза чаще по сравнению с группой плацебо. Отмечена высокая эффективность адemetионина по сравнению с плацебо в снижении повышенного уровня билирубина. Гептрал® продемонстрировал хорошие результаты и в лечении депрессий. Эффективность адemetионина в лечении депрессивных синдромов сопоставима с таковой при действии стандартных антидепрессантов. При этом положительный эффект наблюдается уже на первой неделе терапии, а долгосрочные результаты лечения

оказались лучшими в сравнении с традиционными антидепрессантами.

Терапия адemetионином в течение 2 лет наряду с улучшением лабораторных показателей функции печени сопровождалась статистически значимым увеличением выживаемости пациентов с циррозом печени класса А или В по классификации Чайлда-Пью. Это говорит о том, что препарат Гептрал® не только улучшает функцию печени у пациентов с патологией гепатобилиарной системы, но и увеличивает продолжительность их жизни. Для этой категории больных Гептрал® — оправданный выбор для восстановления структуры и функции печени.

Подготовила Мария Маковецкая



Гептрал®

Адеметионин

СОЦИАЛЬНАЯ ИНИЦИАТИВА КОМПАНИИ Abbott*

Покупатели, предъявившие «Карточку пациента», получают скидку на препарат ГЕПТРАЛ®

*Если Вам необходимы «КАРТОЧКИ ПАЦИЕНТА» или подробная информация о проекте, звоните по телефону горячей линии:
0 800 50 13 38**

*Со списком аптек-участников проекта можно ознакомиться в Интернете на странице hepacourse.com.ua

**Звонки со стационарных и мобильных телефонов на территории Украины бесплатны.

Короткая информация про препарат Гептрал®

Регистрационные удостоверения МОЗ Украины: № UA/6993/01/01, № UA/6993/02/01, действительные до 23.08.2017.

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержит 760 мг адemetионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адemetионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Код АТХ А16А А02. **Показания.** Внутривенный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутрипротоковый холестаз беременных; депрессивные синдромы. **Противопоказания.** Генетические дефекты, влияющие на метаболитный путь или вызывающие гиперчувствительность к/или гипероскостенность (например, недостаточность цистатинин-бета синтазы, дефект метаболита витамина В12). Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата. **Способ применения и дозы.** Лечение обычно начинают 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. Парентерально (внутрь):** рекомендуемая доза составляет 10–25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки (2 таблетки), общая суточная доза не должна превышать 1600 мг (4 таблетки). **Внутрь (для внутримышечного введения):** рекомендуемая доза составляет 5–12 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 400 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 800 мг. Продолжительность начальной парентеральной терапии составляет 15–20 дней при лечении депрессивных синдромов и 2 недели при лечении заболеваний печени (для парентерального введения применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций). **Поддерживающая терапия.** Применять внутрь по 2–4 таблетки в сутки (800–1600 мг/сутки). Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Таблетки следует глотать 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), необходимо воздержаться от их применения. Лиофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Препарат можно вводить в виде внутримышечных или внутривенных инъекций. Внутривенное введение проводить очень медленно. 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. **Побочные реакции.** Наиболее часто во время лечения адemetионином сообщалось о головной боли, диарее и тошноте. Другие побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного средства. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Сообщалось о развитии серотонинового синдрома у пациента, применявшего адemetионин на фоне приема кломипрамина. Хотя роль адemetионина в данном случае допустима теоретически, следует с осторожностью применять адemetионин одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), препаратами и растительными средствами, содержащими триптофан. **Применение в период беременности или кормления грудью.** Применение высоких доз адemetионина в III триместре беременности не вызвало каких-либо побочных реакций. Адemetионин в I и II триместре беременности следует применять только после тщательной оценки врачом соотношения пользы для матери/риска для плода. В период кормления грудью адemetионин применяют только тогда, когда польза от его применения превышает риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адemetионина у детей не установлены. **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций по 400 мг — от 12.11.2015 и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 400 мг — от 07.07.2015.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине:
01032, г. Киев, ул. Жиланская, 110, 2 этаж,
тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81.

CHNER160044