

**Клинико-фармакологические подходы к
выбору и применению лекарственных
средств, применяемых для лечения
заболеваний желудочно-кишечного тракта**

К.м.н., доц. Сафронова Э.А.

- **Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества)**

- В настоящее время существует протокол фармакотерапии ЯБ, который предусматривает назначение выбранного препарата в стандартной суточной дозе: омепразола — в дозе 20 мг x 2 раза в сутки, лансопразола — в дозе 30 мг, пантопразола — в дозе 40 мг, рабепразола — в дозе 20 мг, эзомепразола — в дозе 20 мг. Продолжительность лечения определяется результатами эндоскопического контроля, который проводится с интервалами 2–4 недели. Базисная антисекреторная терапия с применением ИПН служит основным методом лечения идиопатических гастродуоденальных язв.
- При применении ИПН, метаболизирующихся системой цитохрома P450, могут остро вставать вопросы конкурентного лекарственного взаимодействия с препаратами, метаболизм которых также осуществляется с помощью указанной системы. Среди всех ИПН самое низкое сродство к системе цитохрома P450 проявляют пантопразол и рабепразол, основной метаболизм которых осуществляется без участия данной ферментной системы.

- В настоящее время ИПН являются средством базисной терапии обострения ЯБ. Они назначаются с целью купирования болевого синдрома и диспепсических расстройств, а также для достижения рубцевания язвенного дефекта в возможно более короткие сроки. Многочисленные рандомизированные сравнительные исследования (включая метааналитические) свидетельствовали о значительно более высокой эффективности ИПН по сравнению с H₂-блокаторами в устранении клинических симптомов и достижении рубцевания язв. Недавний мета-анализ продемонстрировал, что ИПН практически в 1,5 раза эффективнее H₂-блокаторов в отношении эпителизации язвенного дефекта.

H₂-гистаминоблокаторы

- 1 поколения: циметидин
- 2 поколения: ранитидин
- 3 поколения: фамотидин
- 4 поколения: мифентидин, роксатидин, низатидин
- **Побочные действия:** синдром «отмены», гепатотоксичность, диспепсические расстройства, ингибирование микросомальных ферментов печени, повышение уровня пролактина, гинекомастия у мужчин

Эрадикационная терапия язвенной болезни

- Согласно рекомендациям последнего согласительного совещания Европейской рабочей группы по изучению *H. pylori* «Маастрихт-V» (2016), выбор той или иной схемы эрадикации зависит от частоты резистентности штаммов *H. pylori* в данном регионе к кларитромицину.
- Если показатели резистентности к кларитромицину в регионе не превышают 15 %, то в качестве схемы первой линии назначается стандартная тройная терапия без предварительного тестирования. Поскольку показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России не превышают 10 %, схемой первой линии является стандартная тройная схема эрадикационной терапии, включающая в себя ИПН (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки).

- Как вариант эрадикационной терапии первой линии (например, при непереносимости препаратов группы пенициллина) может быть назначена классическая четырехкомпонентная схема на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в комбинации с ИПН (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки), метронидазолом (по 500 мг 3 раза в сутки) в течение 10–14 дней.
- Квадротерапия с висмута трикалия дицитратом применяется также как основная схема терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии.

Ингибиторы протонной помпы при ЖКК

- Пациентам с лабораторно и эндоскопически подтвержденным язвенным кровотечением с целью его остановки в рамках других мероприятий по достижению гемостаза рекомендуется внутривенное введение ингибиторов протонного насоса.
- **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).**
- **Остановке язвенных кровотечений** и снижению риска развития повторных кровотечений способствует применение ИПН.
- При этом одномоментно болюсно внутривенно вводится 80 мг эзомепразола с последующей непрерывной внутривенной инфузией этого препарата (в дозе 8 мг в час) в течение 72 часов.
- Согласно одному из последних метаанализов, внутривенное применение ИПН способствует значительному снижению риска повторных кровотечений. После перевода пациента на пероральный прием препаратов проводится эрадикационная терапия.

Особенности течения ЯБ при беременности

- Течение ЯБ при беременности в целом мало отличается от такового у небеременных. Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, анамнестических данных, результатов ЭГДС и ультразвукового исследования. Рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки беременным противопоказано.
- В диагностически неясных случаях, при подозрении на развитие осложнений (кровотечение, стеноз антрального отдела желудка, рак) ЭГДС в силу своей безопасности для плода может быть проведена при любом сроке беременности. Для исключения оккультного кровотечения проводятся исследование кала на скрытую кровь, клинический анализ крови.
- Дифференциальный диагноз обострения язвенной болезни затруднен, его необходимо проводить с эрозивным гастродуоденитом, панкреатитом, заболеваниями желчевыводящих путей, острым аппендицитом и ранним токсикозом — рвотой.

- Стенозирующая язва антрального отдела желудка может симулировать чрезмерную рвоту беременных. Для раннего токсикоза характерны мучительная, почти постоянная тошнота, усиливающаяся на различные запахи, слюнотечение. При этом рвота бывает независимо от еды, особенно по утрам, боль в животе, как правило, отсутствует. Кровотечение, обусловленное язвенной болезнью, необходимо дифференцировать с эрозивным гастритом, синдромом Маллори — Вейсса, кровотечением из дыхательных путей, раком желудка.
- Беременность оказывает благоприятное влияние на течение язвенной болезни: у 75–80 % женщин отмечается ремиссия заболевания, и оно не оказывает заметного влияния на ее исход. Однако у некоторых пациенток может произойти обострение. Чаще это наблюдается в I триместре беременности (14,8 %), третьем (10,2 %), за 2–4 недели до срока родов или раннем послеродовом периоде.
- Неосложненная язвенная болезнь не оказывает отрицательного влияния на развитие плода.

Лечение язвенной болезни у беременных

- Лечение включает соблюдение общепринятых «режимных» мероприятий и диеты; прием в обычных терапевтических дозах невсасывающихся антацидов (например, коллоидного фосфата алюминия и адсорбентов в виде диоктаэдрического смектита).
- При отсутствии эффекта назначаются H_2 -блокаторы.
- При выраженных болях, обусловленных нарушениями гастродуоденальной моторики возможно назначение спазмолитиков (дротаверин по 40 мг 3–4 раза в день).
- Препараты висмута беременным противопоказаны.
- Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* у беременных не проводится.

- **Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни**

Антациды при ГЭРБ

- Антациды и алгинаты могут применяться как в качестве монотерапии редкой изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, так как оказываются эффективны в быстром устранении симптомов.
- Антацидные средства — алюминия фосфат 2,08 г, комбинированные препараты — магалдрат 400 или 800 мг и симетикон 20 или 40 мг, алюминия гидроксид 400 мг и магния гидроксид 400 мг применяют в лечении умеренно выраженных и нечасто возникающих симптомов, особенно тех, которые связаны с несоблюдением рекомендованного образа жизни.
- Комбинированный препарат, содержащий магалдрат и симетикон, способен быстро нейтрализовать соляную кислоту и длительно поддерживать стабильный уровень pH, очень активно связывать
- соли желчных кислот. При его применении наблюдается исчезновение симптомов у большинства пациентов с ГЭРБ.

- Алгинаты, создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, способны уменьшать количество гастроэзофагеальных и дуоденогастроэзофагеальных рефлюксов. Доказана фармакологическая совместимость данных средств с антисекреторными препаратами для лечения ГЭРБ.
- Антациды и алгинаты следует принимать в зависимости от выраженности симптомов обычно после еды и на ночь до стойкого купирования симптомов заболевания, затем «по требованию».
- Данных, свидетельствующих о возможности их постоянного применения, недостаточно.

Эзофагопротекторы

- **Эзофагопротекторы** — новая фармакологическая группа, представителем которой является биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для защиты слизистой оболочки. Комбинация натрия гиалуроната и хондроитина сульфата натрия обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка и пищевода.
- Наличие в составе компонента Полоксамер 407, обладающего высокой способностью к биоадгезии, обеспечивает надежный контакт комплекса гиалуроновая кислота — хондроитина сульфат с поверхностью стенки пищевода, способствуя ее защите от агрессивного воздействия соляной кислоты желудка. Хондроитина сульфат также способствует восстановлению слизистой оболочки пищевода и желудка.

- Биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для защиты слизистой оболочки способствует снижению воспаления и заживлению эрозий пищевода, в том числе при комбинированном применении с ИПП. Следует принимать по 1 пакету (10 мл) после еды и на ночь. В клинических исследованиях доказана эффективность при применении в течение 4–5 недель.
- Биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата обладает свойством адгезии за счет поверхностно-активного компонента Полоксамера. Показано сродство низкомолекулярной гиалуроновой кислоты к рецепторам клеточной стенки CD44, HMMR и молекулам межклеточной адгезии. Благодаря адгезии и фиксации на слизистой оболочке пищевода данное медицинское изделие оказывает механическую защиту, защитное и заживляющее действие на поврежденную слизистую. Доказано ингибирующее действие хондроитина сульфата на протеолитическую активность пепсина.
- Биоадгезивная формула на основе гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата способствует заживлению эрозий пищевода, в том числе в сочетании с ИПП.

Прокинетики

- Возможности применения прокинетиков при лечении ГЭРБ обуславливаются их способностью влиять на важные звенья патогенеза заболевания. Они способствуют восстановлению нормального физиологического состояния пищевода, уменьшая количество ПРНПС, улучшая пищеводный клиренс за счет стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта. Прокинетики повышают тонус НПС и ускоряют эвакуацию из желудка. Наибольший эффект они оказывают при сочетании ГЭРБ и ФД.
- Прокинетики могут применяться в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП.
- Прокинетический препарат итоприда гидрохлорид 50 мг 3 раза в день относится к средствам патогенетического лечения ГЭРБ, поскольку нормализует двигательную функцию верхних отделов пищеварительного тракта, уменьшает количество преходящих расслаблений нижнего пищеводного сфинктера.

Тримебутин

- Препарат тримебутин в дозе 100–200 мг 3 раза в день применяется для купирования изжоги и отрыжки при лечении неэрозивной рефлюксной болезни. Он нормализует скорость опорожнения желудка у пациентов с его замедленным опорожнением: время от момента поступления пищи в желудок до начала эвакуации пищи из желудка существенно уменьшается. Тримебутин способствует более выраженному купированию эзофагита и симптоматики ГЭРБ в сочетании с ИПП, чем при монотерапии ИПП. При такой комбинации полное купирование симптоматики наблюдается достоверно чаще. Также отмечено более выраженное действие комбинации тримебутина и ИПП по сравнению с монотерапией ИПП, в отношении нормализации показателей качества жизни и суточного мониторирования рН в пищеводе.

Ингибиторы протонной помпы

- Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — это препараты, подавляющие активность фермента H^+ , K^+ -АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты.
- На сегодняшний день ИПП считаются наиболее эффективными препаратами для лечения ГЭРБ.
- В клинических исследованиях ИПП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов.

- Снижение кислотной продукции считается основным фактором, способствующим заживлению эрозивно-язвенных поражений. При наличии единичных эрозий пищевода (А степень) вероятность их заживления в течение 4 недель лечения высока. Поэтому основной курс в данном случае, может составлять 4 недели с использованием стандартной дозы ИПП (рабепразол в дозе 20 мг в день **или эзомепразол 40 мг в день или омепразол в дозе 20 мг 2 раза в день, или декслансопразол в дозе 60 мг или пантопразол 40 мг в день**) желательно с проведением контрольного эндоскопического исследования.

Лечение ГЭРБ у беременных

- Лечение ГЭРБ у беременных представляет непростую задачу и требует индивидуального подбора терапии с учетом потенциального вреда лекарственных средств.
- Универсальными можно считать рекомендации по изменению образа жизни, а также приему алгинатов при необходимости и после консультации с врачом.
- Благодаря доказанной высокой эффективности и безопасности во всех триместрах беременности, эти препараты являются препаратами выбора для лечения изжоги беременных.
- Поскольку алгинаты почти не имеют побочных эффектов, их можно рекомендовать не только беременным, но и кормящим женщинам.



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Запор

МКБ 10: **K59.0**

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2020

Разработчик клинических рекомендаций:

- **Российская гастроэнтерологическая ассоциация**
- **Ассоциация колопроктологов России**

- Пациентам с запором, у которых диетические мероприятия оказываются неэффективными, с целью нормализации стула в качестве препаратов первой линии рекомендуется назначение макрогола (полиэтиленгликоль, ПЭГ), лактулозы и лактитола, способствующих размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема.

- Лактитол представляет собой полусинтетический дисахарид, отличающийся тем, что осмотическими свойствами обладает не само действующее вещество, а продукты его метаболизма – короткоцепочные жирные кислоты (КЦЖК) (молочная, уксусная, масляная, пропионовая), которые приводят к снижению внутрикишечного pH, что способствует активации пропульсивной перистальтики толстой кишки, увеличению объема кишечного содержимого и его разжижению.
- Благоприятный профиль безопасности осмотических слабительных позволяет применять их у беременных и кормящих женщин.

- Пациентам с запором с целью нормализации стула на короткий период времени (2 недели) рекомендуется назначение стимулирующих слабительных.
- Стимулирующие слабительные (бисакодил, пикосульфат натрия, антрахиноны (сеннозиды А и В), усиливающие перистальтику за счет стимуляции нервных окончаний слизистой оболочки кишечника, подтвердили свою более высокую эффективность при лечении хронического запора по сравнению с плацебо.
- Однако применение стимулирующих слабительных препаратов нередко бывает сопряжено с различными побочными эффектами. Они часто вызывают не нормальный стул, а диарею со схваткообразными болями в животе и метеоризмом, приводят к развитию электролитных нарушений (гипокалиемии), обуславливают возникновение дегенеративных изменений клеток Мейсснеровского и Ауэрбаховского сплетений, вызывают эффект привыкания и способствуют развитию «синдрома ленивого кишечника» («lazy bowel syndrome»). Именно поэтому длительный прием стимулирующих слабительных (более двух недель) не рекомендован.

Прокинетики

- Пациентам, у которых применение слабительных препаратов оказывается недостаточно эффективным, с целью достижения опорожнения кишечника рекомендуется назначение прокинетиков из группы агонистов 5-НТ4-рецепторов.
- **Единственный на сегодняшний день препарат этого класса, доступный в России, – прукалоприд.**
- Прукалоприд положительно влияет на все симптомы запора, включая сопутствующие (вздутие, абдоминальную боль), а также улучшает качество жизни и обеспечивает стойкий эффект при длительном применении. Препарат отличается удобство приема и дозирования (1 мг у лиц старше 65 лет или 2 мг у лиц моложе 65 лет однократно в сутки) и предсказуемость эффекта. Побочные эффекты препарата, обычно незначительно выраженные, (головная боль, боль в животе), отмечаются чаще всего в 1-й день лечения, в большинстве случаев проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата. Прукалоприд одобрен с 2009 года в европейских странах для лечения хронических запоров в тех случаях, когда слабительные средства не обеспечивают должного эффекта в устранении симптомов.

- **Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни**

- Для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни применяют метронидазол и ванкомицин. Фидаксомицин не зарегистрирован в Российской Федерации. Обсуждается значение сорбентов и пробиотиков в ведении таких пациентов.
- Трансплантация фекальной микробиоты позиционируется в качестве метода лечения рецидивирующей или рефрактерной к антибактериальным препаратам *C. difficile*-ассоциированной болезни. В России документы регламентирующие проведение такого лечения, не разработаны.

Легкое/средней тяжести течение заболевания

- Назначают метронидазол 500 мг 3 раза в сутки на протяжении 10 дней; в том случае если к 5–7-му дню терапии не удастся добиться улучшения в самочувствии пациента, показана смена антибиотика на ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки на 10 дней.
- При непереносимости метронидазола лечение следует начинать с ванкомицина в вышеуказанной дозе. Беременным и кормящим женщинам при наличии явной клиники клостридиальной инфекции также назначают ванкомицин в дозе 125 мг 4 раза в сутки.
- Метронидазол хорошо абсорбируется из ЖКТ, в связи с чем может вызывать такие побочные реакции как диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота, запор, неприятный «металлический» привкус и сухость во рту, глоссит, стоматит, но интенсивность данных побочных эффектов редко бывает выраженной.

- Абсорбция ванкомицина существенно ниже, действующее вещество определяется в сыворотке крови в минимальных концентрациях. Однако наличие воспалительных изменений в кишке, особенно в сочетании с хронической почечной недостаточностью, может способствовать большей абсорбции ванкомицина и развитию побочных явлений.
- Как метронидазол, так и ванкомицин эффективны для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни, вместе с тем оба препарата вызывают нарушение состава кишечной микрофлоры, что может приводить в последующем к возникновению рецидива.
- При легком течении клостридиальной инфекции, четко связанном с приемом антибиотиков, при отсутствии других случаев заболевания в данном месте и времени возможны только отмена антибиотиков и наблюдение за пациентом на протяжении 48 часов, однако при даже незначительном ухудшении необходимо назначение метронидазола.

- Диоктаэдрический смектит нейтрализует активность токсинов *C. Difficile* и может применяться параллельно с метронидазолом или ванкомицином в дозе 1–2 пакетика 3 раза в сутки на протяжении 7 дней, не ранее чем через час после приема антибиотиков.
- Пробиотики используются в течение не менее 3 месяцев для профилактики рецидива *C. difficile*-ассоциированной болезни после завершения курса лечения метронидазолом или ванкомицином. При применении препаратов данной группы не зарегистрировано серьезных побочных эффектов. Пока недостаточно сведений, подтверждающих необходимость назначения пробиотиков в сочетании с метронидазолом или ванкомицином. Комбинированный пробиотик, в состав которого входят штаммы *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis* не менее 1×10^9 КОЕ/г в кишечнорастворимых капсулах, устойчивых к воздействию как низких, так и высоких значений pH, может рассматриваться как эффективный препарат для лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Тяжелое течение заболевания

- Пациентам назначают ванкомицин 125 мг 4 раза в сутки в сочетании с метронидазолом 500 мг 3 раза в день на срок до 10 дней.
- Следует также избегать применения препаратов, угнетающих моторику ЖКТ, во избежание осложнений *C. difficile*-ассоциированной болезни (илеус).

Осложненное течение заболевания

- В этой ситуации назначают метронидазол 500 мг каждые 8 часов в сочетании с ванкомицином 500 мг 4 раза в сутки + ванкомицин per rectum 500 мг 4 раза в сутки на протяжении 10 дней.
- Проводится инфузионная терапия для устранения белково-электролитных нарушений, дезинтоксикации, при необходимости коррекция анемии (гемотрансфузии при уровне гемоглобина ниже 80 г/л, далее - терапия препаратами железа, предпочтительно парентерально).
- Показаниями к колэктомии при осложненном течении заболевания служат следующие состояния:
- перфорация кишки;
- развитие синдрома системной воспалительной реакции; – отсутствие улучшения самочувствия пациента несмотря на проводимое консервативное лечение на протяжении 5 дней;
- развитие токсического мегаколона, илеуса, симптомов «острого» живота.
- Колэктомию следует выполнять до развития тяжелого или осложненного течения заболевания. В качестве маркера тяжести течения может служить уровень лактата сыворотки (более 5 ммоль/л)

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых

- Терапией первой линии для эрадикации *H. pylori* служит стандартная тройная терапия, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки). Стандартную тройную терапию следует назначать, применяя различные меры, повышающие ее эффективность.
- Как альтернативный вариант эрадикационной терапии первой линии может быть назначена классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дицитрата (120 мг 4 раза в сутки) в сочетании с ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), тетрациклином (500 мг 4 раза в сутки) и метронидазолом (500 мг 3 раза в сутки). Другой альтернативный вариант эрадикационной терапии первой линии - квадротерапия без препарата висмута, которая включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки), кларитромицин (500 мг 2 раза в сутки) и метронидазол (500 мг 3 раза в сутки).

Выбор ИПП и его дозы как основы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

- Схемы эрадикационной терапии обязательно включают ИПП. В составе эрадикационной терапии их применяют в следующих дозах: лансопразол 30 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки, пантопразол 40 мг 2 раза в сутки, рабепразол 20 мг 2 раза в сутки или эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки. Применение ИПП в высокой дозе (удвоенной по сравнению со стандартной) способствует повышению эффективности лечения. При проведении эрадикационной терапии предпочтение отдают рабепразолу и эзомепразолу.

Включение ребамипида в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

- Включение ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в сутки в состав эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* приводит к повышению ее эффективности. Защитные свойства ребамипида позволяют рекомендовать его не только для проведения курса эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*, но и для продолжения лечения, особенно при эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Продолжительность курса постэрадикационной терапии ребамипидом составляет 4–8 нед.
- Ребамипид обеспечивает защиту слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта благодаря стимулированию синтеза простагландинов и ингибированию продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Препарат способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки желудка, повышает синтез гликопротеинов и бикарбонатов, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток желудка. Собственный антигеликобактерный эффект ребамипида нуждается в дальнейшем изучении, но снижение адгезии *H. Pylori* к эпителиоцитам в культуре клеток при его воздействии доказано. Длительный прием ребамипида (в течение 12 мес) приводит к регрессу морфологических признаков гастрита со снижением нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации как в присутствии *H. pylori*, так и после эрадикации инфекции.



Терапия второй и третьей линий

- Квадротерапию с висмута трикалия дицитратом применяют как основную схему терапии второй линии при неэффективности стандартной тройной терапии. Другая схема терапии второй линии включает ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (1000 мг 2 раза в сутки).
- Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по строгим показаниям. Терапию третьей линии подбирают индивидуально в зависимости от выбора предшествующих схем лечения, по возможности основываясь на результатах определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы

- **Заместительная терапия панкреатическими ферментами** - основной компонент терапии ЭПН. Важно обеспечить достаточную ферментную активность в просвете ДПК одновременно с поступлением пищи, чтобы восстановить нарушенное переваривание химуса и нормализовать всасывание пищевых веществ.
- В капсулированных препаратах используют pH-чувствительное покрытие, которое защищает ферменты панкреатина от разрушения кислым содержимым желудка. Таким образом, интактные ферменты поступают в ДПК, где в щелочной среде покрытие быстро растворяется и ферменты высвобождаются в просвет кишки.
- Эффективность ЗФТ зависит от нескольких факторов:
 - содержания ферментов;
 - размера частиц препарата;
 - способности энтеросолюбивой оболочки растворяться в среде, оптимальной для действия ферментов.
- Эти факторы следует учитывать при выборе режима дозирования. Они также оказывают влияние на биоэквивалентность различных лекарственных композиций.
- В разных странах приняты различные единицы измерения содержания

- Согласно данным J.H. Meyer и соавт., размер частиц ферментного препарата является более значимым фактором транзита из желудка по сравнению с объемом пищи. Продолжительность желудочного транзита находилась в обратной пропорциональной зависимости от размера частиц. Частицы диаметром 1 мм проходили желудок быстрее, чем сферы диаметром 2,4 или 3,2 мм, при приеме вместе с порциями куриной печени массой 420 или 100 г. Идеальный диаметр сферы, который позволял проходить желудок с той же скоростью, что и пробная порция пищи, составил $1,4 \pm 0,3$ мм. При одновременном поступлении пищевых веществ и ферментов в просвет ДПК может значительно снизиться эффективность ЗФТ.



- Для лечения мальабсорбции рекомендуется использовать капсулированный панкреатин в форме микротаблеток и минимикросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой
- **Микротаблетки и минимикросферы**, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, значительно эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку улучшена их фармакокинетика, обеспечивающая более высокую вероятность и большую площадь контакта ферментов с химусом. Мини-микросферы диаметром 1,0–1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с таковой микросфер и микротаблеток размером 1,8–2,0 мм.
- Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что частицы диаметром до 1,7 мм ($1,4 \pm 0,3$) перемешиваются с пищей в желудке и одновременно с химусом попадают в просвет



- Ферментные препараты следует принимать с каждым приемом пищи, которая содержит по меньшей мере небольшое количество жира.
- Однако ферменты не следует принимать вместе с пищевыми продуктами, не содержащими жир, такими как фрукты, соки, морсы и т. п.
- У пациентов с ЭПН адекватная ЗФТ приводит к уменьшению дефицита питания, устранению биохимических признаков нарушения питания, способствует восстановлению исходной МТ пациента и улучшает качество жизни.

Применение антисекреторных препаратов

- Вследствие нарушения продукции бикарбонатов при заболеваниях ПЖ рН в просвете ДПК у пациентов с ХП может быть существенно ниже нормы. У некоторых пациентов с ЭПН, развившейся вследствие ХП, через 100 мин после приема пищи рН в ДПК снижается ниже 4,0. В кислой среде может нарушиться высвобождение ПФ, заключенных в энтеросолюбильную оболочку, и соответственно ухудшается их эффективность. Таким образом, подавление кислотности может способствовать улучшению абсорбции жиров благодаря созданию более благоприятной среды для ферментной активности в просвете ДПК. Для подавления кислотности используются ИПП, в частности, омепразол.

Рекомендации по ведению пациентов с ЭПН

- Пациентам с ЭПН необходима консультация диетолога для подбора оптимальной диеты.
- Пациенты с ЭПН должны воздерживаться от употребления алкоголя.
- Пациентам с ЭПН, которым проводят ЗФТ, следует назначать диету с нормальным содержанием всех основных компонентов пищи и витаминов (жиры должны составлять не менее 30% калорийности пищи).
- Показан дробный прием пищи: малыми порциями и часто.
- Препараты пищеварительных ферментов следует принимать во время или сразу после приема пищи.

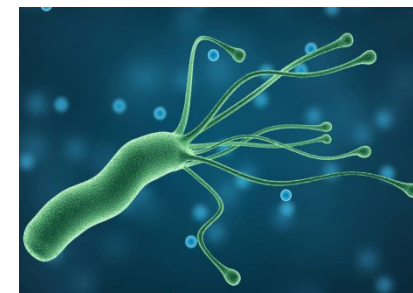
Рекомендации по проведению заместительной терапии панкреатическими ферментами при хроническом панкреатите

- ЭПН развивается у большинства пациентов с ХП, хотя ее симптоматика часто проявляется на поздних стадиях заболевания.
- ЗФТ купирует симптомы мальдигестии/мальабсорбции при ХП.
- ЗФТ улучшает качество жизни пациентов с ХП.
- Начальная доза панкреатина составляет от 25 000 до 50 000 липолитических ед. на прием пищи.
- При недостаточной эффективности ЗФТ показано дополнительное назначение антисекреторных препаратов.
- Пациенты с ХП должны воздерживаться от употребления алкоголя.

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии

- В соответствии с рекомендациями согласительного совещания Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [Римские критерии III пересмотра (РК III), 2006 г.] под ФД понимают комплекс симптомов: боли и чувство жжения в эпигастральной области, ощущение переполнения ее после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 мес) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями.

- **Эрадикация инфекции *H. pylori*.** В соответствии с рекомендациями «Киотского консенсуса», положениями РК IV и согласительного совещания «Маастрихт-V» эрадикационная терапия у больных хроническим гастритом с симптомами диспепсии служит терапией первого выбора, позволяющей исключить из группы пациентов с ФД больных с диспепсией, ассоциированной с инфекцией, обусловленной *H. Pylori* .
- Учитывая невысокие (<10%) показатели устойчивости штаммов *H. pylori* к кларитромицину в России, терапией первой линии является стандартная тройная эрадикационная терапия, включающая ИПП (в стандартной дозе 2 раза в сутки), кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки) и амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки). В настоящее время разработаны меры, которые позволяют повысить эффективность стандартной тройной терапии:
 - прием ИПП в повышенной дозе (удвоенной по сравнению со стандартной) 2 раза в сутки;
 - увеличение продолжительности стандартной тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней;
 - добавление к стандартной тройной терапии висмута трикалия дицитрата в дозе 240 мг 2 раза в сутки;



- Важная роль нарушений двигательной функции желудка и ДПК в патогенезе ФД послужила основанием для применения в лечении таких больных **прокинетики** — препаратов, стимулирующих моторику ЖКТ. В то же время из-за выраженных побочных эффектов, нередко (в 25–30% случаев) возникающих при применении метоклопрамида: экстрапирамидных нарушений (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), нежелательных побочных явлений со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия и др.), гормонального эффекта (гиперпролактинемия, галакторея, нарушения менструального цикла, гинекомастия), применение данного препарата ограничено.
- Установлены также побочные эффекты домперидона, который способен блокировать калиевые каналы hERG (IKr) проводящей системы сердца, удлинять фазу реполяризации желудочков и увеличивать продолжительность интервала Q–T, что может привести к возникновению нарушений ритма. В настоящее время рекомендовано ограничить показания к назначению домперидона симптоматическим лечением тошноты и рвоты в течение не более 7 дней. С учетом приведенных данных Минздрав России дополнительно включил в перечень противопоказаний к его назначению печеночную недостаточность средней тяжести и тяжелую, беременность, кормление грудью, возраст менее 12 лет и массу тела менее 35 кг, прием препаратов, удлиняющих интервал Q–T и *ингибирующих фермент CYP3A4*.

Итоприда гидрохлорид одновременно является антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует освобождение ацетилхолина и препятствует его деградации.



Иберогаст

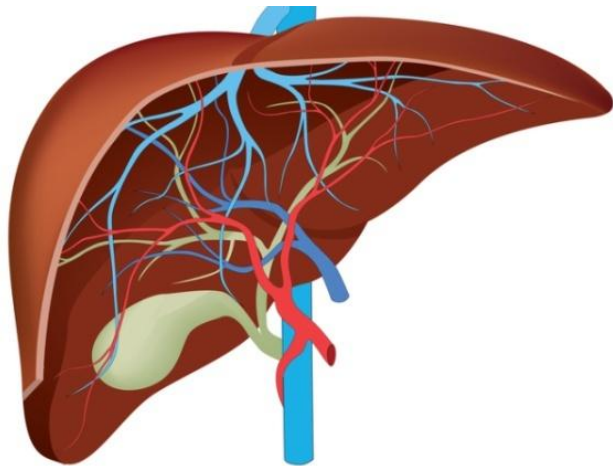
- Новым следует считать появление в числе лекарственных средств, рекомендуемых в РК IV для лечения ФД, препарата *STW-5 (ИберогастR)*. *STW-5* — *комбинированный* растительный препарат, полученный путем спиртовой экстракции из 9 лекарственных трав. В его состав входят иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, мелисса лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая.
- *STW-5* нормализует аккомодацию фундального отдела желудка, улучшает эвакуацию содержимого желудка, уменьшает висцеральную гиперчувствительность, снижает секрецию соляной кислоты, дает гастропротективный эффект, улучшая слизеобразование в желудке. Целесообразность применения ИберогастаR определяется также частым сочетанием ФД с СРК, при котором препарат нормализует моторику кишечника и уменьшает выраженность болевых ощущений.



Тримебутин

- При лечении больных с ФД можно использовать также агонист опиоидных m-, k-, d-рецепторов тримебутин, способный ускорять у таких пациентов замедленную эвакуацию содержимого желудка. Поскольку тримебутин также нормализует моторику нижних отделов ЖКТ, его можно применять и при сочетании ФД и СРК.





Гепатопротекторы



**Торговое
название: Эссенциале® форте
Н**





Состав

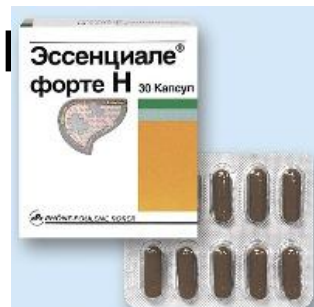


- В 1 капсуле содержится:
- активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-sn-фосфатидил) — холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) – 300 мг;
- вспомогательные ингредиенты: жир твердый – 57,000 мг, соевых бобов масло – 36,000 мг, касторовое масло гидрированное – 1,600 мг, этанол 96% – 8,100 мг, этилванилин – 1,500 мг, 4-метоксиацетофенон – 0,800 мг, α-токоферол – 0,750 мг.



Фармакодинамика

- Эссенциальные фосфолипиды являются основными элементами структуры оболочки клеток и клеточных органелл. При болезнях печени всегда имеется повреждение оболочек печеночных клеток и их органелл, которое приводит к нарушениям активности связанных с ними ферментов и систем рецепторов, ухудшению функциональной активности печеночных клеток и снижению способности к регенерации.



- Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эссенциале® форте Н, соответствуют по своей химической структуре эндогенным фосфолипидам, но превосходят эндогенные фосфолипиды по активности за счет более высокого содержания в них полиненасыщенных (эссенциальных) жирных кислот. Встраивание этих высоко энергетических молекул в поврежденные участки клеточных мембран гепатоцитов восстанавливает целостность печеночных клеток, способствует их регенерации.



- Цис-двойные связи их полиненасыщенных жирных кислот предотвращают параллельное расположение углеводородных цепей в фосфолипидах клеточных оболочек, фосфолипидная структура клеточных оболочек гепатоцитов «разрыхляется», что обуславливает повышение их текучести и эластичности, улучшает обмен веществ. Образующиеся функциональные блоки повышают активность фиксированных на мембранах ферментов и способствуют нормальному физиологическому пути протекания важнейших метаболических процессов



- Фосфолипиды, входящие в состав препарата Эссенциале® форте, регулируют метаболизм липопротеинов, перенося нейтральные жиры и холестерин к местам окисления, главным образом это происходит за счет повышения способности липопротеинов высокой плотности связываться с холестерином.

Таким образом, оказывается нормализующее действие на метаболизм липидов и белков; на дезинтоксикационную функцию печени; на восстановление и сохранение клеточной структуры печени и фосфолипидозависимых ферментных систем; что в конечном итоге препятствует формированию соединительной ткани в печени и способствует естественному восстановлению клеток печени.

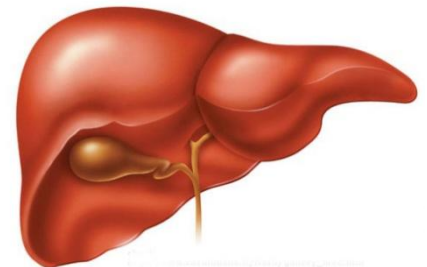
При экскреции фосфолипидов в желчь происходит снижение литогенного индекса и стабилизация же





Показания к применению

- Хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени различной этиологии, токсические поражения печени, алкогольный гепатит, нарушения функции печени при других соматических заболеваниях.
- Токсикоз беременности.
- Профилактика рецидивов образования желчных камней.
- Псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии).
- Радиационный синдром.

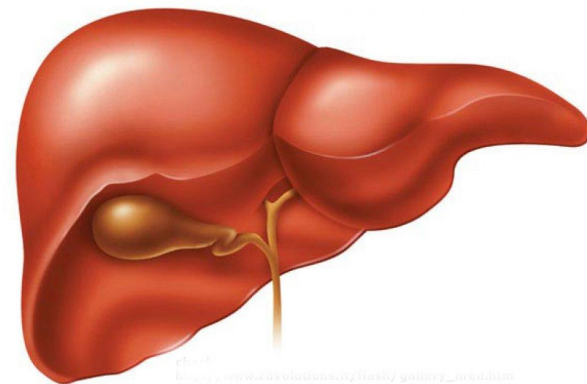




Противопоказания

- Известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата.

Детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы).





Способ применения и дозы

- Внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды (примерно 1 стакан).

Для подростков старше 12 лет и весом более 43 кг, а также для взрослых Эссенциале® форте Н рекомендуется принимать по 2 капсулы — 3 раза в день во время еды.



- При отсутствии иных рекомендаций врача препарат следует вводить медленно в/в 1-2 ампулы (5-10 мл) или в тяжелых случаях 2-4 ампулы (10-20 мл)/сут.
- Содержимое двух ампул может быть введено одновременно. Не смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами.
Рекомендуется разводить раствор кровью пациента в соотношении 1:1.
- При необходимости разведения препарата используется только 5% или 10% раствор декстрозы для инфузионного введения, а раствор разведенного препарата должен оставаться прозрачным в течение всего времени введения.





Адеметионин (гептрал, гептор)

- Адеметионин, являющийся активным веществом препарата, - вещество, входящее в состав всех тканей и жидких сред организма. Его молекула участвует в реакциях трансметилирования (переноса метальной группы в обменных реакциях организма) как донор метильной группы, а также является предшественником тиоловых соединений (цистеин, таурин, глутатион, СоА и др.). Препарат обладает гепатопротекторной (защищающей ткани печени) активностью. При длительном применении отмечается улучшение показателей функции печени.



- У больных алкогольным циррозом отмечено повышение уровня глутамина в печени, повышение уровня цистеина и таурина в плазме крови и понижение уровня метионина в сыворотке крови, что свидетельствует о нормализации метаболических (обменных) реакций в организме. Адеметионин также оказывает антидепрессивное (снимающее состояние подавленности) действие, которое проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения. У больных с ипохондрической депрессией (угнетенным состоянием, обусловленном страхом болезни) наблюдается регрессия (обратное развитие) симптомов заболевания.





Показания к применению

- Внутрипеченочный холестаза, цирротические и прецирротические состояния, поражения печени, токсические, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), энцефалопатия, в том числе ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и другие) депрессивные синдромы (включая вторичный абстинентный синдром).





Способ применения

- Раствор готовят непосредственно перед применением. Если цвет лиофилизата или таблеток отличается от должного белого, необходимо воздержаться от их использования.

Интенсивная терапия: 5-10 мл раствора (0,4-0,8 г) в сутки внутримышечно или внутривенно в течение первых двух или трех недель лечения.

Поддерживающая терапия: 2-4 таблетки в сутки.

Таблетки рекомендуется принимать между приемами пищи.

Лиофилизированное (высушенное путем замораживания в вакууме) сухое вещество растворяют в специальном приложенном растворителе непосредственно перед применением. Внутривенно следует вводить очень медленно.



Противопоказания

- Повышенная чувствительность к препарату; первые 6 месяцев беременности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые

кишечнорастворимой оболочкой.

Лиофилизированное сухое вещество для инъекций во флаконах, в комплекте с растворителем в ампулах по 5 мл.



Урсодезоксихолевая кислота

- Гепатопротекторное средство, оказывает также желчегонное, холелитолитическое, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и некоторое иммуномодулирующее действие.
- Встраивается в мембрану гепатоцита, стабилизирует ее структуру и защищает гепатоцит от повреждающего действия солей желчных кислот, снижая т.о. их цитотоксический эффект. При холестазах активизирует Ca^{2+} -зависимую альфа-протеазу и стимулирует экзоцитоз, уменьшает концентрацию токсичных желчных кислот (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой и др.), концентрации которых у больных с хроническими заболеваниями печени повышены.



- Снижает насыщение желчи холестерином путем уменьшения синтеза и секреции холестерина в печени и ингибирования его всасывания в кишечнике.
- Повышает растворимость холестерина в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выделение желчи. Уменьшает литогенность желчи, увеличивает в ней концентрацию желчных кислот, вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие.



Побочные действия:



- Кальцинирование желчных камней, повышение активности "печеночных" трансаминаз, аллергические реакции (в т.ч. [крапивница](#)), диарея, тошнота, абдоминальная боль; при лечении первичного билиарного цирроза может наблюдаться преходящая декомпенсация цирроза печени, проходящая после отмены Урсодезоксихолевой кислоты.



- Для успешного растворения Урсодезоксихолевой кислотой необходимо, чтобы камни были чисто холестериновые, размером не более 15-20 мм, желчный пузырь заполнен камнями не более чем на половину и желчевыводящие пути полностью сохраняли свою функцию.



Фосфоглив



Фосфоглив: основные сведения о препарате

- Дата первой регистрации - 1999 г.
- Код АТХ - А05ВА «Препараты для лечения заболеваний печени»
- Торговые наименования
 - Фосфоглив капсулы
 - Фосфоглив форте
 - Фосфоглив лиофилизат



Фосфоглив: основные сведения о препарате

Состав активных веществ

Активное вещество	Капсулы	Капсулы форте	Лиофилизат
Глицирризиновая кислота	35 мг	65 мг	200 мг
Фосфолипиды	65 мг	300 мг	500 мг

Основные показания

- Жировая дегенерация печени (гепатоз)
 - Другие поражения печени (лекарственные, алкогольные, токсические)
 - Вирусный гепатит (острый и хронический)
 - Псориаз
- ✓ НАЖБП
- ✓ АБП
- ✓ ЛБП
- ✓ В составе комплексной терапии

Фосфоглив: основные сведения о препарате

Противопоказания

- **повышенная чувствительность к компонентам препарата**
- **антифосфолипидный синдром**
- **беременность и период грудного вскармливания**
- **детский возраст младше 12 лет**

С осторожностью

- **артериальная гипертензия**
- **портальная гипертензия**



Фосфоглив: основные сведения о препарате

Способ применения и дозы

	Капсулы	Капсулы Форте	Лиофилизат*
Разовая доза	2 капсулы	1-2 капсулы	1-2 ампулы (2,5-5 г)
Кратность приема	3 р/сут	3 р/сут	1-2 р/сут
Продолжительность курса	3-6 месяцев	6-12 месяцев	10 дней
Количество упаковок на курс	12-24	12-24	4

* Вводить внутривенно струйно, медленно, растворив в воде для инъекций!

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

- **Межлекарственных взаимодействий выявлено не было**

Рекомендуемая схема старта терапии

Длительность курса: 10 дней

Кратность введения:

по 5г в день – однократно



или

по 2,5г x 2 раза в день – утром и вечером



Рекомендуемая схема поддерживающей терапии



по 2 капсулы 3 раза в день



Длительность применения может составлять до 6 месяцев, в среднем – 3 месяца*.

*На основании инструкции по медицинскому применению

Фосфоглив: основные сведения о препарате

Побочные действия

- **аллергические реакции**
- **преходящее повышение АД**
- **периферические отеки**
- **диспепсия**

Передозировка

- **случаев не зарегистрировано**

Фосфоглив: основные сведения о препарате

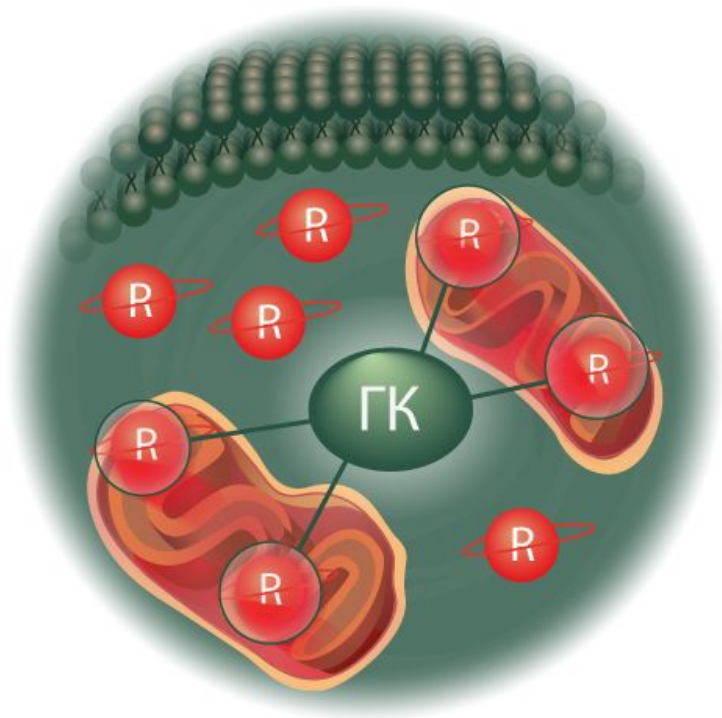
Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

- **не влияет**

Условия отпуска

Капсулы	Капсулы Форте	Лиофилизат
Без рецепта	По рецепту	По рецепту

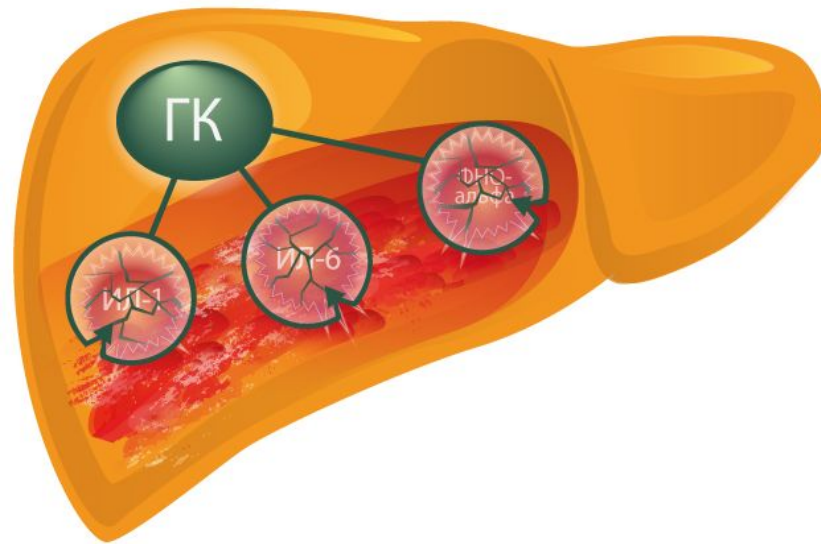
Механизм действия глицирризиновой кислоты



□ Антиоксидантное действие:
Глицирризиновая кислота связывает свободные кислородные радикалы¹

1. Crance J.M. et al., 1994

Механизм действия глицирризиновой кислоты



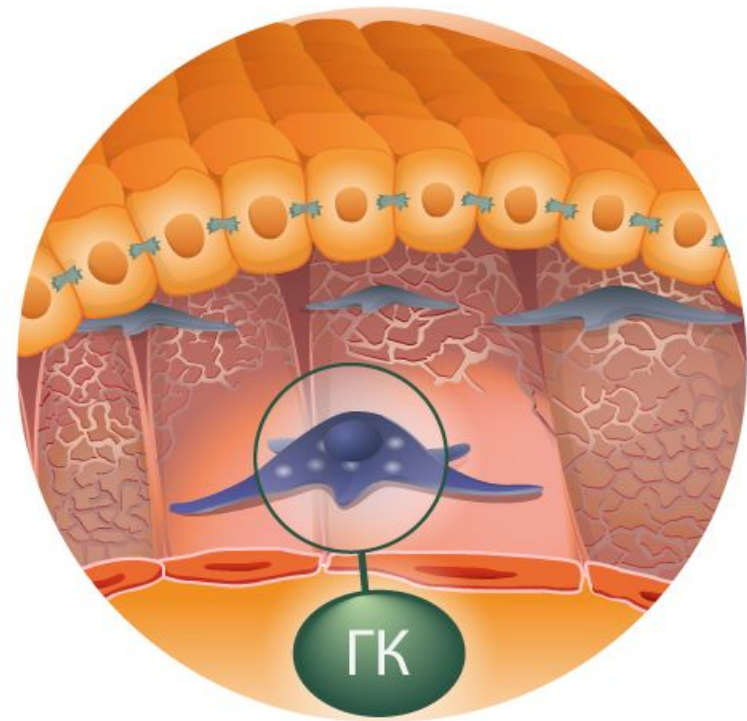
□ Противовоспалительное действие:

Глицирризиновая кислота снижает продукцию провоспалительных цитокинов:

ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α¹⁻⁵

1. B. Tang et al., 2007
2. Tsuyoshi Yoshidaa et al., 2007
3. Sun Xiao-peng et al., 2011
4. H. Honda et al., 2012
5. X.-L. Li et al., 2012

Механизм действия глицирризиновой кислоты

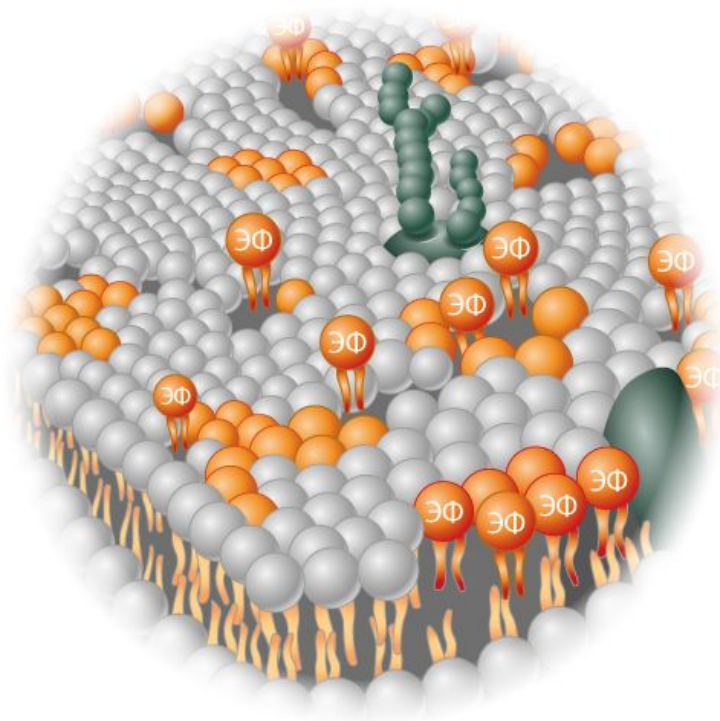


□ Антифибротическое
действие:

Глицирризиновая кислота
угнетает продукцию коллагена
звездчатыми клетками¹

1. Moro T, Shimoyama Y, Kushida M, Hong YY, Nakaо, Higashiyama R, et al.. 2005.

Механизм действия эссенциальных фосфолипидов



Мембранопротективное действие:

Фосфолипиды встраиваются в
мембраны гепатоцитов и
восстанавливают их структуру и
свойства¹

1. Archakov A.I. et al, 1989.

Фосфоглив: доказательная база

Показания	Названия клинических исследований	Дизайн (популяция)	Исследованные лекарственные формы	Конечные точки	Уровень доказательности результатов (уровень убедительности доказательств)
НАЖБП ¹	«Гепард» PHG-M2/P02-1 ²	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (n=180)	- Лиофилизат - Капсулы	- Динамика АЛТ, АСТ - Динамика гистологической картины печени	II (B)
АБП ²	«Ягуар» PHG-M2/P03-1 ²	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (n=120)	- Лиофилизат - Капсулы	- Динамика АЛТ, АСТ - Динамика гистологической картины печени	II (B)

Фосфоглив: доказательная база

Показания	Названия клинических исследований	Дизайн (популяция)	Исследованные лекарственные формы	Конечные точки	Уровень доказательности результатов (уровень убедительности доказательств)
ЛБП ³	-	Когортное исследование (n=170)	- Лиофилизат - Капсулы	- Динамика АЛТ	IV (B)
ХГС ⁴	«Орион» РНГ-МЗ/Р 01-09	Рандомизированное открытое исследование (n=80)	- Лиофилизат - Капсулы форте	- Динамика АЛТ, АСТ - Динамика гистологической картины печени	II (B)
Псориаз ⁵	-	Когортное исследование (n=30)	- Лиофилизат - Капсулы	- Динамика АЛТ, АСТ - Динамика PASI	IV (B)

1. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Санина М.С., Почепцов Д.А. Препарат «Фосфоглив®» в терапии неалкогольной жировой болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12) // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. - № 5. – С. 16-22.
2. Винникова М.А., Усманова Н.Н., Ненастьева А.Ю., Пинская Н.В. Эффективность и безопасность препарата «Фосфоглив®» при алкогольной болезни печени: предварительные результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. - № 4. – С. 23-28.
3. Новикова Т.И., Новиков В.С. Опыт применения препарата «ФОСФОГЛИВ» в терапии поражения печени на фоне химиотерапии легких // Туберкулез и болезни легких / IX Съезд фтизиатров России: материалы конференции. – 2011. - № 5. – С. 76.
4. Буеверов А.О. Глицирризиновая кислота: патогенетическая терапия хронического гепатита С у особых групп пациентов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. - № 4. – С. 3-9.
5. Филимонкова Н.Н., Воробьева Ю.В., Топычканова Е.В. Гепатопротекторы и пиритион цинка в комплексной терапии больных псориазом // Клиническая дерматология и венерология. – 2013 - № 5. – С. 68-71.

Фосфоглив: нормативно-правовая база

Нормативно-правовые документы	Наименования
<p>Перечни лекарственных препаратов, утвержденные МЗ РФ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (<i>А05ВА – препараты для лечения заболеваний печени</i>)¹ • Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан (<i>Средства, используемые для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей</i>)¹
<p>Стандарты оказания медицинской помощи, утвержденные МЗ РФ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • НАЖБП (<i>усредненный показатель частоты предоставления – 0,884</i>)² • ХГС (<i>усредненный показатель частоты предоставления – 0,25</i>)³
<p>Федеральные клинические</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ХГС (<i>отмеченная паразити</i>)⁴

1. Приложение № 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2015 г. № 2724-р

2. Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 N 772Н

3. Приказ Минздрава РФ от 07.11.2012 N 685Н

4. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. МЗ РФ. 2014 г.

Фосфоглив: место в современной классификации гепатопротекторов

«Гепатопротекторы — это фармакотерапевтическая группа разнородных лекарственных средств, которые препятствуют разрушению клеточных мембран и стимулируют регенерацию гепатоцитов»

В.Т. Ивашкин, 2003

Классификация гепатопротекторов по С.В. Оковитому

1. Препараты растительного происхождения
 - 1.1 Препараты, содержащие извлечения из расторопши (силибинин)
 - **1.2 Препараты, содержащие извлечения из солодки (глицирризиновая кислота)**
 - 1.3 Препараты, содержащие извлечения из других растений
2. Препараты животного происхождения
3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды
4. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием
5. Препараты желчных кислот
6. Препараты разных групп

Нормативно - правовая база гепатопротекторов

Параметры сравнения	Наименования гепатопротекторов				
	Фосфогли В	Адеметион ин	УДХК	Силимарин	ЭФ
Включение в стандарты	- ХГС - НАЖБП	- НАЖБП	- НАЖБП	- НАЖБП	Нет
Включение в перечни	- ЖНВЛП - ОНЛС	- ЖНВЛП - ОНЛС	- ЖНВЛП - ОНЛС	Нет	Нет
Включение в клинические рекомендации	- ХГС	- ХГС	Нет	- ХГС	Нет

1. Приложение № 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2015 г. № 2724-р
2. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 18 сентября 2006 г. N 665
3. Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 N 772н
4. Приказ Минздрава РФ от 07.11.2012 N 685н
5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. МЗ РФ. 2014 г.

- **ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ РАСПОРЯЖЕНИЕ от 26 декабря 2015 г. N 2724-р МОСКВА**
- **1. Утвердить: перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год согласно приложению N 1**

препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей		
препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей		
препараты желчных кислот	урсодезоксихолевая кислота	капсулы; суспензия для приема внутрь; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
препараты для лечения заболеваний печени	фосфолипиды + глицирризиновая кислота	капсулы; лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

- **Приказ Минздравсоцразвития РФ от 18.09.2006 N 665 (ред. от 10.11.2011)
"Об утверждении Перечня лекарственных препаратов, в том числе перечня лекарственных препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии лечебно-профилактических учреждений, обеспечение которыми осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера) при оказании государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг"**

A05	препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей	
A05A	препараты для лечения заболеваний желчевыводящих путей	
A05AA	препараты желчных кислот	урсодезоксихолевая кислота желчь + поджелудочной железы порошок + слизистой тонкой кишки порошок
A05B	препараты для лечения заболеваний печени, липотропные средства	
A05BA	препараты для лечения заболеваний печени	глицирризиновая кислота + фосфолипиды

- **Приказ Минздрава России от 09.11.2012
N 772н
"Об утверждении стандарта
специализированной медицинской
помощи при других заболеваниях
печени"
(Зарегистрировано в Минюсте России
21.01.2013 N 26644)**

A05AA	Препараты желчных кислот		0,3			
		Урсодезоксиколовая кислота		мг	250	3750
A05B A	Препараты для лечения заболеваний печени		0,884			
		Глицирризиновая кислота + Фосфолипиды		мг	195 + 900	2925 + 13500
		Глицирризиновая кислота + Фосфолипиды		мг	105 + 195	1575 + 2925
		Орнитин		г	9	135

		Растороп ши пятнисто й плодов экстракт		мг	280	4200
A16AA	Аминокис лоты и их производ ные		1			
		Адеметио нин		мг	800	12000
		Адеметио нин		мг	1600	24000
		Левокарн итин		г	2	30

Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N
685н

"Об утверждении стандарта
специализированной медицинской помощи
при хроническом вирусном гепатите С»

A05BA	Препараты для лечения заболеваний печени		0,25			
		Глицирризин овая кислота + Фосфолипиды		мг	175 + 325	875 + 1625

- **Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. 2013 год.**

Хронический вирусный гепатит

- **Препараты глицирризиновой кислоты (Фосфоглив).** На сегодняшний день в крупном многоцентровом международном исследовании на пациентах европейской расы доказано, что препараты глицирризиновой кислоты имеют патогенетическое и клиническое обоснование для применения в качестве терапии, замедляющей прогрессирование заболевания, при ХГС у пациентов с отсутствием ответа на стандартную ПВТ или имеющих противопоказания к ее назначению .

- Согласно полученным данным у пациентов с ХГС при невозможности проведения ПВТ или при наличии противопоказаний к ПВТ может применяться фосфоглив в дозе 2,5 г внутривенно 5 раз в неделю в течение 8 недель, далее
 - перорально в форме таблеток фосфоглив форте по 1 табл 3 раза в день в течение 40 недель.
- Возможны другие режимы введения препарата согласно инструкции, например, фосфоглив по 2 табл 3 раза в день перорально не менее 6 месяцев или фосфоглив форте по 1 табл 3 раза в день перорально не менее 6 мес.

- **Силибинин (Легалон)** при внутривенном введении в дозе 10 - 15 мг/кг массы тела в день может снижать вирусную кинетику и применяться в качестве адъювантного (вспомогательного, профилактического) средства у пациентов с ХГС.
- **Адеметионин.** На основании выполненного в России исследования (включено 80 пациентов) показано, что добавление перорального адеметионина (Гептрала®) в дозе 1200 мг в день к комплексной терапии ИФН α -2b и рибавирином у больных ХГС приводило к достоверно более редкому развитию психической депрессии и ее более мягкому течению, чем в группе пациентов, получавших только интерферон α -2b и рибавирин (В-2)

Базовая презентация

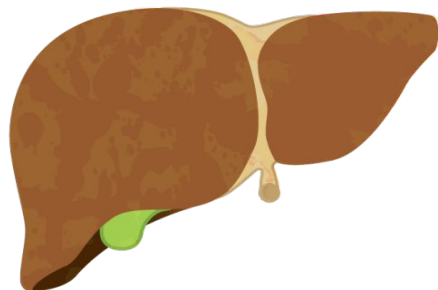
**Неалкогольная
жировая болезнь печени**

НАЖБП: терапевтические мишени

Фосфоглива

Инсулинорезистентно
стьи/или
дислипидемия

Гибель гепатоцитов/
↑ ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6



~~Активация клеток
Купфера~~

~~Активация
звездчатых клеток~~

~~↑ ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6~~

~~↑ синтеза коллагена~~

Стеатоз

Фиброз/цирроз

Стеатогепатит

Оксидативный стресс

~~↑ синтеза свободных
жирных кислот и
триглицеридов~~

~~↑ Свободных
кислородных
радикалов~~

↑
Ожирение/
инсулинорезистентно
сть

↑
Перекисного
окисления липидов

- ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
- ИЛ-1, ИЛ-6 – интерлейкины 1,6

1. Weib J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease-epidemiology, clinical course, investigation and treatment // Dtsch Arztebl Int. 2014; 111: 447–52.

2. Elena Buzzetti, Massimo Pinzani, Emmanuel A. Tsochatzis. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Metabolism (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>

Базовая презентация

Алкогольная болезнь печени

АБП: определение

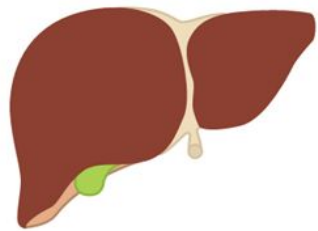
Алкогольная болезнь печени (АБП) – группа заболеваний, обусловленных повреждающим действием этанола на клетки печени; протекающих в форме стеатоза, гепатита и цирроза.

МКБ-10

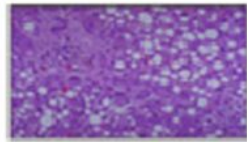
- *К 70 – алкогольная болезнь печени*
- *К 70.0 – алкогольная жировая дистрофия печени*
- *К 70.1 – алкогольный гепатит*
- *К 70.2 – алкогольный фиброз и склероз печени*
- *К 70.3 – алкогольный цирроз печени*

АБП: естественное течение

Нормальная печень

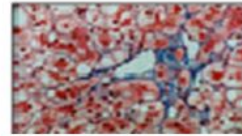


80-90%



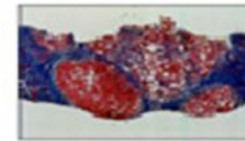
Стеатоз

20-40%



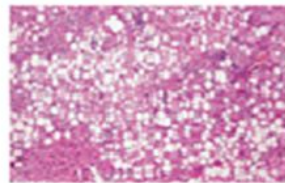
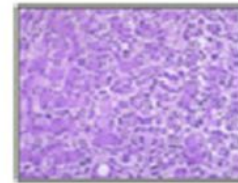
Фиброз

8-20%



Цирроз

3-10%



**Алкогольный
стеатогепатит**



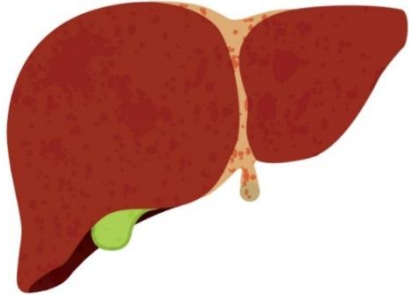
20-40%



Декомпенсация

ГЦК

АБП: патогенез



Стеатоз



Стеатогепатит



Фиброз/цирроз

↑ синтез свободных жирных кислот и триглицеридов
↑
Этанол

Окислительный стресс
↑
↑ Свободных кислородных радикалов/
↓ Антиоксидантов
↑
Ацетальдегид

Этанол
↓
Повышение проницаемости кишечной стенки
↓
↑ Липополисахаридов в крови
↓
Активация клеток Купфера
↓
↑ ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6

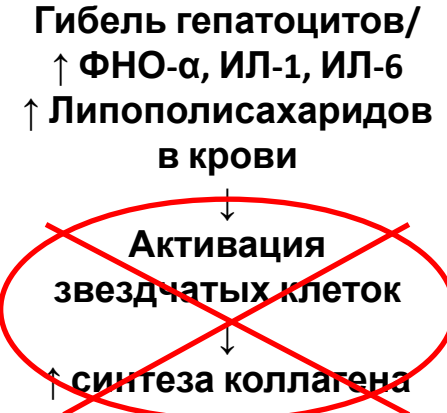
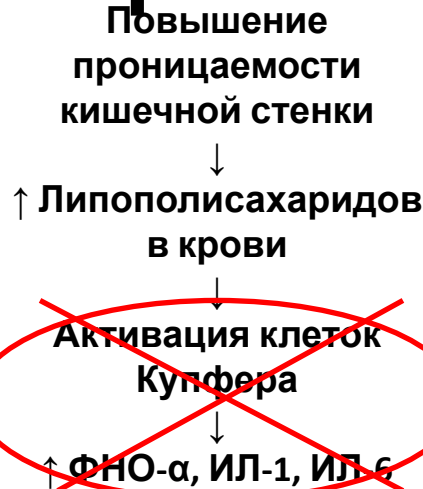
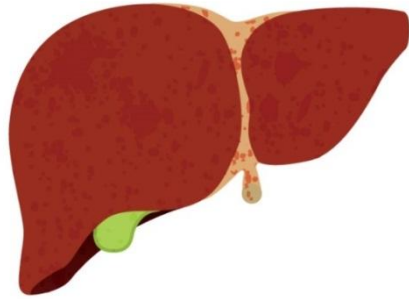
Гибель гепатоцитов/
↑ ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6
↑ Липополисахаридов в крови
↓
Активация звездчатых клеток
↓
↑ синтез коллагена

- **ФНО-α** – фактор некроза опухоли альфа
- **ИЛ-1, ИЛ-6** – интерлейкины 1,6

1. Weib J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease-epidemiology, clinical course, investigation and treatment // Dtsch Arztebl Int. 2014; 111: 447–52.
2. Elena Buzzetti, Massimo Pinzani, Emmanuel A. Tsochatzis. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Metabolism (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>

АБП: терапевтические мишени

Фосфо^{Этанол}глива



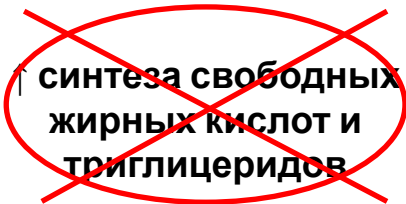
Стеатоз



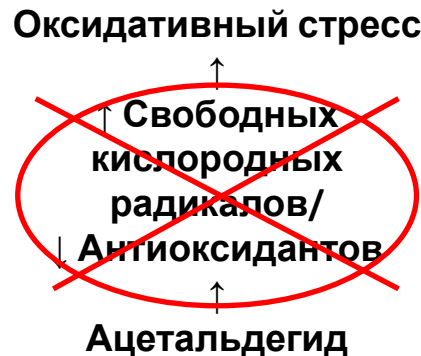
Стеатогепатит



Фиброз/цирроз



↑
Этанол



- ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
- ИЛ-1, ИЛ-6 – интерлейкины 1,6

Базовая презентация

Лекарственная болезнь печени

ЛБП: определение

Лекарственная болезнь печени (ЛБП) – это повреждение печени, вызванное приемом лекарственных препаратов, лекарственных трав или биологически активных добавок

МКБ-10

- *K71 Токсическое поражение печени*

ЛБП: потенциально гепатотоксичные препараты

- Антибиотики
- Противотуберкулезные средства
- Противовирусные средства
- Противогрибковые средства
- Бета-блокаторы
- Статины
- Антиаритмические средства
- Антикоагулянты
- Аналгетики
- Нестероидные противовоспалительные средства
- Антиконвульсанты
- Гормоны
- Психотропные средства
- Иммуномодуляторы
- Противоопухолевые средства
- Цитостатики

ЛБП: клинические варианты

ЛБП



Токсическое

- Конкретный механизм токсического поражения печени
- Дозозависимый эффект

Идиосинкратическое

- Развитие патологической реакции обусловлено множеством факторов
- Нет четкой связи с дозой, способом введения и продолжительностью приема

ЛБП: эпидемиология в РФ

- Распространенность ЛБП в Европе – **13,9-19,1** на 100 тыс. населения¹
- Экстраполяция на российскую популяцию пациентов ≈ **19,5-26,7 тыс.** пациентов
- Известно около **650** лекарственных препаратов, способных вызывать ЛБП¹
- Каждое **10-е** зарегистрированное в РФ ЛС потенциально может вызвать ЛБП

ЛБП: факторы риска

Лекарство

- Химическая структура
- Молекулярная масса
- Липофильность
- Доза
- Продолжительность приема



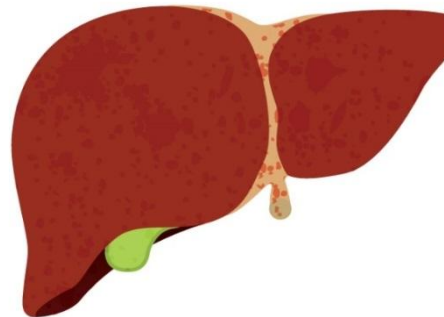
Внешние факторы

- Алкоголь
- Питание
- Кофе
- Курение
- Токсины



Пациент

- Возраст
- Заболевания
- Пол
- Генетика
- Иммунный статус
- Особенности метаболизма



ЛБП: естественное течение

70,7%

Гепатоцеллюлярное
повреждение
51,4%

Смешанное
повреждение
19,3%

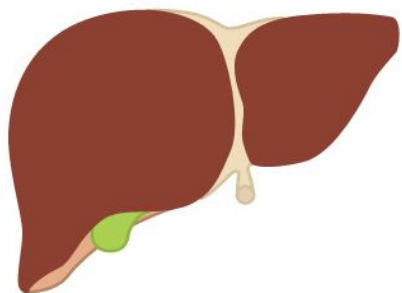
Холестатическое
повреждение
29,3%

- Острый гепатит (21%)
- Хронический гепатит (14%)

- Стеатоз
- Фиброз/цирроз

- Острый холестаза (9%)
- Хронический холестаза (10%)
- Холестатический гепатит (29%)

ЛБП: патогенез



Стеатоз

↑ синтез свободных жирных кислот и триглицеридов

↑
Лекарственный препарат/метаболит



Стеатогепатит

Лекарственный препарат/метаболит

↓
Активация клеток Купфера

↓
↑ ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6

Оксидативный стресс

↑
↑ Свободных кислородных радикалов

↑
Лекарственный препарат/метаболит



Гибель гепатоцитов/
↑ ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6

↓
Активация звездчатых клеток

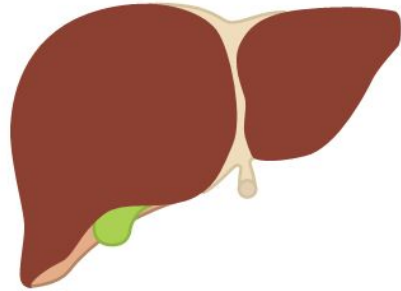
↓
↑ синтез коллагена

Фиброз/цирроз

- **ФНО-α** – фактор некроза опухоли альфа
- **ИЛ-1, ИЛ-6** – интерлейкины 1,6

ЛБП: терапевтические мишени

Фосфоглива



Лекарственный препарат/метаболит

Гибель гепатоцитов/
↑ ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6

~~Активация клеток
Купфера~~

~~Активация
звездчатых клеток~~

~~↑ ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6~~

~~↑ синтез коллагена~~

Стеатоз

Стеатогепатит

Фиброз/цирроз

~~↑ синтеза свободных
жирных кислот и
триглицеридов~~

Окисдательный стресс

~~↑ Свободных
кислородных
радикалов~~

Лекарственный препарат/метаболит

Лекарственный препарат/метаболит

- ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
- ИЛ-1, ИЛ-6 – интерлейкины 1,6