

Летняя гастроэнтерологическая конференция: в центре внимания — адеметионин и панкреатин

В начале лета гостеприимный Днепр радушно встречал участников научно-практической конференции «VII научная сессия ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Современные технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии». Насыщенная научная программа, представленная авторитетными отечественными и зарубежными учеными, не оставила равнодушным ни одного участника: специалисты самых разнообразных специальностей (гастроэнтерологи, врачи общей практики – семейной медицины, терапевты, эндоскописты, сонологи, хирурги), принявшие участие в работе конференции, получили новые знания, необходимые для успешной практической деятельности. Среди множества докладов, прозвучавших в ходе VII научной сессии, особый интерес у присутствующих вызвали сообщения, посвященные неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и хроническому панкреатиту (ХП).



Доклад «Междисциплинарные позиции НАЖБП: реалии и перспективы» научного руководителя конференции, директора ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Юрия Мироновича Степанова разрушил пространственный миф об изолированном поражении печени при НАЖБП. Профессор подчеркнул многогранность патогенеза данного заболевания, определяющую сопутствующее поражение различных органов, но преимущественно затрагивающую жировую ткань, печень, почки сердечно-сосудистую систему, поджелудочную железу (ПЖ), кишечник. Именно поэтому типичными причинами летального исхода больных НАЖБП являются внепеченочные осложнения, а не только поражение печени как таковое. В настоящее время НАЖБП рассматривается с позиции полисистемной патологии, течение которой сопровождается формированием ожирения, развитием сахарного диабета (СД) 2 типа, гипертонии, метаболического синдрома (МС), гиперлипидемии. Доказано, что НАЖБП является предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний (относительный риск, ОР 4,12; 95% доверительный интервал, ДИ 1,58-10,75; $p < 0,05$), каротидного атеросклероза и тромбообразования. Помимо ряда гепатологических и кардиальных проявлений, течение НАЖБП сопровождается появлением системных симптомов: повышенной сонливости, утомляемости, когнитивной дисфункции, обмороков, синдрома обструктивного апноэ сна.

В 2018 г. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) опубликовала обновленное практическое руководство по лечению НАЖБП. Согласно этому документу, терапия НАЖБП базируется на трех основополагающих компонентах: модификации образа жизни, фармакотерапии и бариатрической хирургии. Модификацию образа жизни следует использовать на любой стадии НАЖБП, так как снижение массы тела на 3-5% позволяет достоверно уменьшить степень выраженности стеатоза, на 7-10% – ассоциируется с благотворными гистологическими изменениями структуры печени. Фармакотерапия показана при прогрессирующем неалкогольном стеатогепатите (НАСГ), на ранних стадиях НАСГ с риском прогрессирования фиброза, активном НАСГ с высокой некротоспалительной активностью. Фармакологические средства, предназначенные для лечения НАЖБП, должны повышать чувствительность к инсулину. При этом эксперты AASLD не рекомендуют назначать метформин больным НАСГ, прием пиоглитазона предусмотрен только при гистологически верифицированной НАЖБП, а обязательными условиями к назначению витамина Е являются наличие гистологически верифицированной НАЖБП и отсутствие СД 2 типа. Не рекомендуется в лечении НАЖБП/НАСГ использовать урсодезоксихолевую кислоту.

Основными требованиями при назначении медикаментозной терапии являются эффективность и переносимость лекарственных средств. Одним из оптимальных препаратов является Гептрал® (действующее вещество – адеметионин), который, согласно доказательным данным, подавляет активность окислительного стресса, апоптоз и злокачественную трансформацию в гепатоцитах, улучшает функционирование митохондрий в клетках печени. Докладчик привел результаты нескольких клинических исследований эффективности препарата Гептрал® при НАЖБП с внутрипеченочным холестазом (ВПХ). В работе, проведенной под руководством L. Boming (2011), показано, что пероральный прием препарата Гептрал® в дозе 1000 мг/сут позволяет добиться достоверного снижения уровня АЛТ и АСТ в сравнении с контролем (витамин С в дозе 600 мг/сут). Подобные результаты получены в работе А. Барановского и соавт. (2010), в которой в качестве контроля использовалось плацебо. В обоих исследованиях отмечалось уменьшение уровня сыровоточного холестерина и триглицеридов (ТГ) на фоне приема препарата Гептрал®. Ю.М. Степанов подчеркнул, что помимо гепатопротекторных свойств адеметионин оказывает прямое и опосредованное нейротропное действие, благодаря чему Гептрал® активизирует процессы метилирования в головном мозге, усиливает синтез нейромедиаторов (серотонина, дофамина, норадреналина), активирует нейросинаптическую передачу. Следовательно, терапия препаратом Гептрал® приводит не только к нивелированию клинической симптоматики, ВПХ, уменьшению степени стеатоза печени по данным УЗИ, но и к исчезновению усталости на фоне заболеваний печени с ВПХ.



Логическим продолжением доклада ведущего специалиста отечественной гастроэнтерологии стало выступление президента Украинской гастроэнтерологической ассоциации, проректора по последипломному образованию, профессора кафедры внутренней медицины № 1 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктора медицинских наук Игоря Николаевича Скрыпника под названием «НАЖБП: новости Международного гепатологического конгресса EASL 2019».

Согласно современным статистическим данным, прозвучавшим на конгрессе EASL 10-14 апреля, 70% больных НАСГ страдают артериальной гипертензией, 82% – ожирением и гиперлипидемией, у 76% диагностируют МС, у 48% – СД 2 типа. Докладчик ознакомил присутствующих с результатами популяционного проспективного обсервационного исследования, представленного на конгрессе EASL и анализировавшего частоту назначения, а также эффективность препарата Гептрал® в лечении ВПХ у больных НАЖБП ($n=525$). Ученые характеризуют Гептрал® как эффективный и безопасный препарат для лечения НАЖБП с ВПХ. Согласно данным исследований, прием адеметионина позволяет эффективно снизить у таких пациентов уровень биохимических показателей: ГГТ, ЩФ, АЛТ, АСТ, а также устранить клинические симптомы, такие как утомляемость, желтуха, зуд.

И.Н. Скрыпник представил положения практического руководства Китайского гепатологического общества (CSH) по диагностике и лечению лекарственно-индуцированного повреждения печени (ЛИПП), согласно которым пациентам с холестатической формой ЛИПП показано назначение препарата Гептрал®. Известно, что Гептрал® замедляет прогрессирование НАЖБП с ВПХ. Эксперты CSH подчеркивают способность адеметионина улучшать гистологическую структуру печени за счет уменьшения ультразвуковых признаков стеатоза.



Пристальное внимание участников конференции привлек доклад «Доказательная панкреатология 2018-2019» президента Украинского Клуба панкреатологов, избранного президента Европейского Клуба панкреатологов (2022), профессора кафедры внутренней медицины № 2 Донецкого национального медицинского университета (г. Лиман), доктора медицинских наук, профессора Натальи Борисовны Губергриц. Центральное место в своем сообщении докладчик отвела ХП – самому распространенному заболеванию ПЖ. Только в 2018 г. опубликовано четыре международных согласительных документа, в том числе практическое руководство ЕРС/HPSG, посвященное лечению панкреатита у детей, а также рекомендации европейской рабочей группы по терапии ХП.

В одном из последних систематических обзоров показано, что естественные возрастные изменения сопровождаются появлением специфической трансформации ПЖ: редукцией ее объема, снижением продукции ферментов, развитием «молчаливого» панкреатита. Такие изменения влекут за собой появление клинической симптоматики внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ), мальнутриции, дефицита жирорастворимых витаминов, имеющих значимые вторичные последствия вплоть до снижения минеральной плотности костной ткани, развития остеопороза и переломов.

Согласно положениям Международного консенсуса по раннему ХП, естественное течение панкреатита происходит в несколько стадий: первоначально под влиянием повреждающих и предрасполагающих факторов развивается острый панкреатит с возможным последующим рецидивом патологического процесса. Впоследствии формируется ранний ХП, который трансформируется в доказанный, а затем – в ХП поздней стадии, осложняющийся развитием ВНПЖ, СД, аденокарциномы.

Систематический обзор и метаанализ 13 рандомизированных контролируемых исследований доказал, что ХП ассоциирован с возрастанием риска рака ПЖ, выявленного

на протяжении 2 лет после диагностики ХП (ОР 16,16; 95% ДИ 12,59-20,73). В течение 5 лет от момента выявления ХП вероятность развития рака ПЖ несколько уменьшается (ОР 7,90; 95% ДИ 4,6-14,66), спустя 5 лет после диагностики ХП риск рака ПЖ снижается еще больше (ОР 3,53; 95% ДИ 1,69-7,38). Именно поэтому больные ХП нуждаются в тщательном скрининге рака ПЖ на протяжении как минимум 5 лет после диагностики ХП.

Большое внимание профессор Н.Б. Губергриц уделила современной диагностике ХП посредством определения сыровоточных уровней амилазы и липазы. При помощи этих показателей можно дифференцировать некальцифицирующий ХП и норму (пограничные значения для амилазы – 40 Ед/л, липазы – 20 Ед/л). Традиционно при обследовании больных ХП используют УЗИ брюшной полости, но наибольшей диагностической ценностью обладают МРТ-панкреатохолангиография и эндоскопическое УЗИ.

Доказано, что уровень смертности при ХП с ВНПЖ чрезвычайно высок: он составляет 34,3% в год, тогда как у больных ХП без ВНПЖ этот показатель достоверно ниже – 12,3% в год. При этом средний возраст летального исхода у пациентов с ХП и ВНПЖ составляет 57 лет, тогда как не имеющие признаков ВНПЖ больные ХП погибают, как правило, при достижении 63-летнего возраста.

Главный акцент профессор сделала на современных способах терапевтической коррекции ВНПЖ, ведь согласно данным одного из проспективных когортных исследований, проведенных с участием больных ХП ($n=430$), наличие ВНПЖ у пациентов с сопутствующим циррозом печени, патологией органов дыхания, алкогольным ХП ассоциировано с достоверным и значимым возрастанием риска летального исхода. Докладчик процитировала некоторые положения европейского консенсуса, регламентирующие особенности проведения заместительной ферментной терапии (ЗФТ):

Вопрос 4.2-1. Каковы показания к проведению ЗФТ при ХП?

Положение 4.2-1. Проведение ЗФТ показано при ХП с ВНПЖ и наличии клинических симптомов / лабораторных признаков мальабсорбции. Рекомендуется исследование нутритивного статуса для выявления признаков мальабсорбции (уровень доказательности 1А, строгое согласие).

Вопрос 4.2-2. Каковы ферментные препараты выбора?

Положение 4.2-2. Покрытые кишечнорастворимой оболочкой микросферы или минимикросферы размером менее 2 мм являются препаратами выбора при ВНПЖ. Микрогранулы размером 2,2-2,4 мм также могут назначаться, но научные доказательства их эффективности при ХП ограничены (1В, сильное согласие).

Комментарии: эффективность ферментных препаратов зависит от их смешивания с пищей, эвакуации из желудка с пищей, смешивания с дуоденальным содержимым и желчными кислотами, быстрого высвобождения ферментов в двенадцатиперстной кишке.

Вопрос 4.2-3. Как должны назначаться ферментные препараты?

Положение 4.2-3. Пероральные ферментные препараты следует распределять между основными приемами пищи и перекусами (1А, строгое согласие).

Вопрос 4.2-4. Какая оптимальная доза ферментных препаратов при ВНПЖ, обусловленной ХП?

Положение 4.2-4. Минимальная доза липазы составляет от 40 000 до 50 000 PhU на основной прием пищи и половинная доза на перекус (1А, сильное согласие).

Оптимальным препаратом для лечения ВНПЖ, отвечающим всем вышеперечисленным требованиям, является Креон®. Его эффективность и безопасность в лечении ХП убедительно доказаны в ряде метаанализов и систематических обзоров. Назначение препарата Креон® необходимо после проведения оперативного вмешательства по поводу ХП: согласно данным ретроспективного обсервационного исследования, отсутствие ЗФТ после хирургического лечения оказалось значимым и независимым фактором риска смерти после выписки из стационара, тогда как назначение минимикросферического ферментного препарата позволяло повысить качество жизни в 73% случаев.

Летняя гастроэнтерологическая конференция завершилась, а практические врачи, пополнившие теоретические знания, оказались единодушны в своем решении продолжить научное общение в рамках последующих, теперь уже осенних гастроэнтерологических сессий.

Подготовила Лада Матвеева





Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

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

Скорость в действии – ощущение бодрости

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

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

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

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержат 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 500 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки кишечнорастворимые. **Показания.** Внутрипеченочный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутрипеченочный холестаз беременных. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата. Генетические дефекты, влияющие на метиониновый цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина B12). **Особенности применения.** Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипераммониемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина B₁₂ и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентраций адеметионина, пациентам из группы риска (анемии, заболевания печени, беременность или вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний либо способа питания, такого, как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если выявлена недостаточность, рекомендуется лечение витамином B₁₂ и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были сообщения о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании при лечении адеметионином. Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска суицида или других серьезных поступков, поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения и постоянной психиатрической помощи во время лечения адеметионином с целью адекватной оценки и лечения симптомов депрессии. Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется

применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови. **Способ применения и дозы.** Лечение может начинаться с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. **Начальная терапия. Перорально (внутри);** рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутривенно или внутримышечно;** рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки на протяжении двух недель. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг (для парентерального введения применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций в комплексе с растворителем). **Поддерживающая терапия.** Применять внутрь 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме как от белого до желтоватого (из-за нарушения целостности алюминиевой оболочки), рекомендовано воздержаться от их применения. Для внутривенного или внутримышечного применения лиофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Для внутривенного введения необходимую дозу адеметионина следует далее развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Неиспользованную часть раствора нужно выбросить. Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения. **Пациенты пожилого возраста.** Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы.

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

средства. **Применение в период беременности или кормления грудью.** В ходе клинических исследований у женщин, которые принимали адеметионин в III триместре беременности, не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены. **Категория отпуска.** По рецепту.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 01.10.2018 и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018. Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

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

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

