

Научно-  
практический  
журнал для  
клиницистов

2009, № 4

**Главный редактор:**  
В.Т. Ивашкин

**Исполнительный директор проекта:**  
Г.Г. Пискунов

**Редакционная коллегия:**  
А.О. Буеверов (ответственный секретарь),  
А.В. Калинин,  
Т.Л. Лапина,  
Е.Г. Лебедева,  
А.Ф. Логинов,  
И.В. Маев,  
М.В. Маевская,  
А.В. Охлобыстин,  
А.С. Трухманов,  
А.А. Шептулин,  
Н.Д. Ющук

**Учредители:**  
Российская гастроэнтерологическая  
ассоциация,  
ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Издатель:**  
ООО «Издательский дом «М-Вести»

**Тираж:** 4000 экз.

**Периодичность издания:**  
1 раз в 2 месяца

**Подписной индекс:**  
82127 – по каталогу «Газеты. Журналы»  
агентства «Роспечать»

Журнал зарегистрирован  
Министерством РФ по делам печати,  
телерадиовещания и средств массовых  
коммуникаций 30.06.2000 г.  
(ПИ № 77-3872)

**Для корреспонденции:**  
125284, Москва, а/я 74  
**E-mail:** mvinfo@m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых  
научных журналов и изданий ВАК Минобразования  
России, в которых должны быть опубликованы  
основные научные результаты диссертаций  
на соискание ученой степени доктора наук  
Информация о журнале на веб-сайте <http://www.m-vesti.ru>  
Перепечатка материалов только с разрешения главного  
редактора и издателя  
Ответственность за достоверность рекламных публикаций  
несут рекламодатели  
© «Клинические перспективы  
гастроэнтерологии, гепатологии», 2009

Российская гастроэнтерологическая ассоциация  
Российское общество по изучению печени

# Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

## Содержание

<i>А.Р. Рейзис, С.Н. Борзакова, В.А. Аксенова</i> Современные проблемы лекарственных поражений печени при туберкулезе . . . . .	3
<i>А.В. Кузнецова</i> Отдельные показатели гормонального статуса у пациентов с хроническим гепатитом С . . . . .	9
<i>А.Ф. Логинов</i> Выбор ингибитора протонной помпы для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений желудка (Обзор литературы) . . . . .	13
<i>О.В. Корочкина, Н.И. Гейвандова, Л.И. Ратникова, В.Г. Морозов, Ю.А. Кашуба, Л.М. Хайдарова, Н.Н. Гречущева, А.В. Ягода, П.В. Корой, Л.И. Бертрам, Е.А. Михайлова, Л.М. Топорнина, М.И. Пермитина, Г.А. Савинова, Е.Б. Бунькова, Ю.А. Топорищев, Н.Н. Лаврентьева, Т.В. Окрыткова, Л.А. Соколова, Н.И. Миронова, А.К. Будаева, И.В. Осе, Е.Л. Андрианова</i> Эффективность и безопасность препарата «Альтевир»® при лечении больных хроническим гепатитом С . . . . .	22
<i>Т.Л. Лапина</i> Безопасность ингибиторов протонной помпы . . . . .	29
<i>И.Б. Хлынов, М.В. Чикунова, Т.В. Лисовская</i> Эффективность и безопасность нутритивной поддержки при печеночной энцефалопатии . . . . .	36
Резюме диссертаций: информация из ВАК России . . . . .	40
Школа клинициста . . . . .	42

Scientific  
and practical  
journal  
for clinicians

2009, No 4

**Editor-in-chief:**

V.T. Ivashkin

**Production Manager:**

G.G. Piskunov

**Editorial Board:**

A.O. Bueverov (secretary-editor),  
A.V. Kalinin,  
T.L. Lapina,  
E.G. Lebedeva,  
A.F. Loginov,  
I.V. Mayev,  
M.V. Mayevskaya,  
A.V. Okhlobystin,  
A.S. Troukhmanov,  
A.A. Sheptulin,  
N.D. Yuschuk

**Founders:**

Russian gastroenterological  
association,  
Open Venture «M-Vesti»  
Publishing house»

**The publisher:**

Open Venture «M-Vesti»  
Publishing house»

**Periodicity of the edition:**

bimonthly

The magazine is registered by the Ministry  
for the Russian Federation on affairs of press,  
TV-radio broadcasting and mass media  
on 30.06.2000  
(PI № 77-3872)

**For the correspondence:**

125284, Moscow, p.o. 74  
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Russian gastroenterological association  
Russian society for the study of the liver (RSSL)

# Clinical prospects of gastroenterology, hepatology

## Contents

<i>A.R. Reyzis, S.N. Borzakova, V.A. Aksenova</i> Up-to-date problems of drug-induced lesions of liver at tuberculosis .....	3
<i>A.V. Kuznetsova</i> Hormonal status parameters in patients with chronic hepatitis C .....	9
<i>A.F. Loginov</i> Choice of proton pump inhibitor for prophylaxis and treatments of NSAID-induced lesions of the stomach (Review of the literature) .....	13
<i>O.V. Korochkina, N.I. Geyvandova, L.I. Ratnikova, V.G. Morozov, Yu.A. Kashuba, L.M. Khaydarova, N.N. Grechusheva, A.V. Yagoda, P.V. Koroy, L.I. Bertram, Ye.A. Mikhaylova, L.M. Topornina, M.I. Permitina, G.A. Savinov, Ye.B. Bunkova, Yu.A. Toporishchev, N.N. Lavrent'yeva, T.V. Okrytkova, L.A. Sokolova, N.I. Mironov, A.K. Budayeva, I.V. Ose, Ye.L. Andrianova</i> Efficacy and safety of «Altevir»® at treatment of patients with chronic hepatitis C .....	22
<i>T.L. Lapina</i> Safety of proton pump inhibitors .....	29
<i>I.B. Khlynov, M.V. Chikunova, T.V. Lisovskaya</i> Efficacy and safety of nutritional support in hepatic encephalopathy .....	36
Thesis abstracts: information from the Higher attestation commission .....	40
Tutorial for clinician .....	42

УДК (616.329+616.33+616.34)-018.25-007

# Современные проблемы лекарственных поражений печени при туберкулезе

А.Р. Рейзис<sup>1</sup>, С.Н. Борзакова<sup>1</sup>, В.А. Аксенова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГУП ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва,<sup>2</sup>НИИ фтизиопульмонологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

**Цель обзора.** Обобщить данные литературы и провести анализ современного состояния вопроса о лекарственно-индуцированном поражении печени при химиотерапии больных туберкулезом.

**Основные положения.** Повышение заболеваемости туберкулезом в России, рост множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, диктующий необходимость одновременного применения нескольких потенциально гепатотоксичных препаратов, делают *лекарственно-индуцированное поражение печени* (ЛИПП) при химиотерапии важной междисциплинарной проблемой, требующей внимания в том числе и гастроэнтерологов-гепатологов. Одним из ведущих и общих для различных лекарственных препаратов патогенетических механизмов ЛИПП является апоптоз. Препарат урсodeоксихолевой кислоты «Урсосан» обладает антиапоптотическим эффектом, что может служить основой его благоприятного действия при ЛИПП на фоне противотуберкулезной терапии.

**Заключение.** В качестве перспективного препарата для профилактики и лечения ЛИПП при химиотерапии больных туберкулезом может рассматриваться урсосан (УДХК), обладающий помимо известных антихолестатического, гепатопротектного и иммуномодулирующего антиапоптотическим действием.

**Ключевые слова:** туберкулез, печень, лекарственно-индуцированное поражение, апоптоз, антиапоптотическое действие, урсосан.

## Up-to-date problems of drug-induced lesions of liver at tuberculosis

A.R. Reyzis, S.N. Borzakova, V.A. Aksenova

**The aim of review.** To generalize literature data and to carry out analysis of state-of-the-art for drug-induced lesions of the liver at chemotherapy of patients with tuberculosis.

**Original positions.** Increase of morbidity due to tuberculosis in the country, increase of multiple drug resistance of micobacteria tuberculosis, that require simultaneous application of several potentially hepatotoxic agents, make *drug-induced liver lesions* (DILL) at chemotherapy an important interdisciplinary problem demanding attention of gastroenterologists-hepatologists as well. One of leading and common pathogenic mechanisms for DILL of various drugs is apoptosis. The preparation of ursodeoxycholic acid (UDCA) Ursosan has antiapoptotic effect that can be a basis of its favorable effect at DILL on a background of anti-tuberculous treatment.

**Conclusion.** Ursosan (UDCA) is a perspective drug for prophylaxis and treatment of DILL at chemotherapy of patients with tuberculosis. It has antiapoptotic action, besides known anticholestatic, hepatoprotector and immunomodulating effects.

**Key words:** tuberculosis, liver, drug-induced lesion, apoptosis, antiapoptotic action, ursosan.

Побочное действие лекарств представляет собой серьезную самостоятельную проблему в любой области медицины. Проблема эта универсальная, но мы рассматриваем ее с точки зрения гепатологии. Дело в том, что, чем продолжительнее терапия и чем большее количество лекарственных средств используется в ходе лечения, тем чаще возникают лекарственно-индуцированные поражения печени. В последние годы определились области, в которых от состояния печени и степени выраженности ЛИПП зависят успех и сама возможность лечения основного заболевания.

Одно из первых мест в ряду таких областей медицины занимает фтизиатрия. Вопросы *лекарственно-индуцированных реакций* (ЛИР), в частности ЛИПП, заслуживают особого внимания по ряду причин.

Во-первых, это неуклонный рост заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации (рис. 1), наблюдаемый с начала 90-х годов XX века [1]. Закономерная «привязка» подъемов заболеваемости туберкулезом к периодам экономических кризисов и уровню безработицы делает эту проблему в настоящее время особо актуальной.

Во-вторых, новое социально-эпидемиологическое и клиническое

«лицо» современного туберкулеза предопределяет распространение его не только среди асоциальных слоев общества. Так, по данным В.А. Фирсовой и соавт., за 2002–2006 гг. 50% детей, больных туберкулезом, были из вполне благополучных семей [3].

Третьим важным обстоятельством является широкое распространение лекарственно-устойчивых форм *микобактерий туберкулеза* (МБТ), достигающее в последние годы 47,5–54,2% [3]. Подобная первичная лекарственная резистентность вынуждает фтизиатров нередко прибегать к одновременному назначению нескольких противотуберкулезных препаратов. Так, по сведениям В.А. Фирсовой, из 90 пациентов, получавших противотуберкулезную терапию, лишь 13 человек принимали 1 препарат, 35 – 2–3 препарата, 42 – от 4 до 9 лекарственных средств [2]. При этом важно учесть, что все противотуберкулезные препараты в той или иной степени гепатотоксичны и назначение их в комбинации усиливает этот эффект.

Естественным и закономерным следствием такого положения является тот факт, что среди ЛИР, возникающих в ответ на противотуберкулезное лечение, наиболее часто регистрируются поражения печени и гепатобилиарного трак-

та – от 58,5% в Непале (по данным 2008 г.) [6] до 68,6% в Японии [9]. Именно поэтому лечение больных туберкулезом нередко требует активного участия гастроэнтерологов и гепатологов.

*Клинический пример.* Больной Т. 14 лет страдает ожирением II степени, пищевой аллергией. В июле 2007 г. зафиксирован выраженный туберкулиновый проба, диагностировано инфицирование МБТ, назначено превентивное лечение (изониазид 0,5 г в сутки, пиразинамид 1,0 г в сутки), которое получал в течение 3 нед.

14.08.2007 г. случайно принял двойную дозу изониазида (сведения получены ретроспективно). 15–16.08 появилась общая слабость, рвота 1–2 раза в сутки, боли в эпигастрии, кожный зуд, темная моча, а 17.08 – желтушность склер и кожи. Больной госпитализирован в инфекционную больницу (5 ДИБ г. Москвы) с диагнозом вирусный гепатит.

При поступлении больной жалуется на сонливость, головокружение, носовые кровотечения, кожный зуд, отмечает инверсию сна. Общее состояние тяжелое. При осмотре обнаружены интенсивная желтуха, эхиозы, увеличение печени до 3,0–4,0 см из-под края реберной дуги, моча цвета пива, обесцвеченный кал. Уровень билирубина в сыворотке крови 231,0 ммоль/л (прямой 157,0, непрямой 74,0), активность АлАТ – 1180 МЕ/л, АсАТ – 1480 МЕ/л, щелочной фосфатазы 589 МЕ/л, уровень протомбина 67,0–53,0%, HBsAg, анти-HAV IgM, анти-HCV IgM не обнаружены.

Диагноз: острый лекарственный гепатит, тяжелая форма с холестатическим компонентом. Прекращен прием противотуберкулезных препаратов, начата инфузионная терапия (внутривенное введение глюкозо-солевых растворов, реамберина, рибоксина, контрикала, аминокaproновой кислоты и др.), форсированный диурез, внутримышечно назначены викасол, спаз-



Примечание. Форма 8, население и уровень безработицы (данные ФСГС)

Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации и уровень безработицы (1985–2006 гг.)

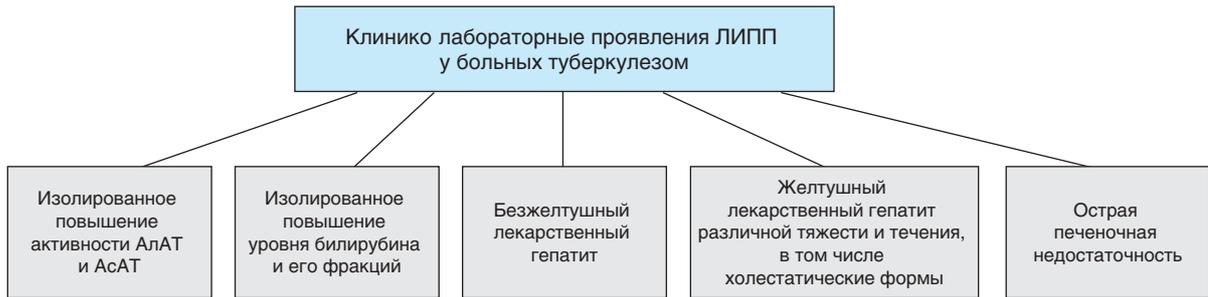


Рис. 2. Варианты проявления лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом

молитики. С первых дней и на протяжении всего периода пребывания в стационаре (до 6 мес) больной принимал урсосан в дозе 15 мг/кг в сутки.

Состояние медленно улучшалось, ребенок выписан по настоянию родителей 25.09.2007 г. Наблюдался амбулаторно в течение 6 мес. Клинико-лабораторные показатели нормализовались к 4-му месяцу от начала заболевания.

Варианты ЛИПП, представленные на рис. 2, колеблются в широких пределах – от бессимптомного повышения активности аминотрансфераз (чаще с преобладанием активности АсАТ над АлАТ) до тяжелых холестатических гепатитов и даже *острой печеночной энцефалопатии* (ОПЭ). Наиболее частым проявлением ЛИПП является, по мнению большинства исследователей, занимавшихся этой проблемой, изолированное повышение активности аминотрансфераз. По данным S. Palaian, из 326 пациентов с ЛИР на фоне химиотерапии поражение печени было констатировано у 58,5%, из которых 57,14% составили больные с изолированным повышением АлАТ и АсАТ [6].

Однако, не будучи своевременно распознанными и купируемыми, эти явления могут привести к тяжелой, угрожающей жизни больных, лекарственно-индуцированной ОПЭ. Так, по материалам 84 американских центров по пересадке печени у детей, за 10 лет наблюдалось 20 таких случаев, что составило 14% всех трансплантаций печени, связанных с лекарственно-

индуцированным ОПЭ. Лишь 4 ребенка выздоровели, 10 детей перенесли пересадку печени, 6 человек умерло в ожидании трансплантации [8].

Приведенные данные говорят о том, что ЛИПП представляет собой серьезную угрозу здоровью и самой жизни больных туберкулезом, требует своевременной диагностики и коррекции проводимого лечения.

Среди факторов, способствующих развитию тяжелых ЛИПП, особое место занимают *хронические гепатиты* (ХГ). По данным Kaneko Y. и соавт., подобные осложнения возникали у пациентов с сопутствующим ХГ в 3 раза чаще (22,4% против 6,9%), чем у больных без ХГ [4]. По свидетельству тех же исследователей, алкогольный ХГ существенно учащал и утяжелял ЛИПП в случае ежедневного употребления 20 г алкоголя и более. Наиболее часто у больных туберкулезом диагностировали *хронический гепатит С* (ХГС) и *хронический гепатит В* (ХГВ) – соответственно в 27,8 и 15,4% случаев. Специальное исследование влияния HCV инфекции на частоту изониазидиндуцированного поражения печени у больных туберкулезом [5] показало, что инфицированность вирусом гепатита С в 2 раза повышала частоту ЛИПП (41,0% против 20,0%) и более чем в 3 раза увеличивала активность аминотрансфераз (13,0% против 4,0%).

*Клинический пример.* Больная К. 14 лет. Росла и развивалась без особенностей. Социально-бытовые условия семьи удовлетвори-

тельные. Контакт с больными туберкулезом не выявлено. Массивных парентеральных вмешательств до поступления в ЦНИИ туберкулеза не было.

В ЦНИИ туберкулеза находилась с 08.04.2005 г. по 20.10.2005 г. с диагнозом инфильтративный туберкулез легких в фазе распада, МБТ +, лекарственный гепатит. Лечение: изониазид, пипразинамид, рифампицин, этамбутол, таривид. В связи с тяжестью состояния 22, 26 и 30 апреля 2005 г. проведено 3 процедуры плазмафереза.

В начале сентября 2005 г. на фоне лечения ухудшился аппетит, появилась тошнота, обнаружено увеличение печени (нижний край печени пальпируется на 1,5–2 см ниже края реберной дуги) и селезенки (у края реберной дуги), HBsAg и анти-HCV – тесты отрицательные. Состояние расценено как лекарственный гепатит, проведена коррекция лечения, а затем и отмена противотуберкулезных препаратов.

Однако симптомы гепатита продолжали нарастать. При отсутствии желтухи печень плотная, выступает из-под края реберной дуги на 4–5 см, селезенка пальпируется на 1,5–2,0 см ниже края левой реберной дуги, уровень билирубина в пределах нормы, активность АлАТ – 217,0 ммоль/л, АсАТ – 137,0 ммоль/л.

В октябре осмотрена А.Р. Рейзис. Высказано предположение о наличии у больной гепатита С, с учетом того, что за 5 мес до появления первых признаков поражения печени больной проводили сеансы плазмафереза (несмотря на отрицательные результаты иссле-

Таблица 1. Динамика активности АлАт и вiremии на фоне противовирусной и патогенетической терапии реафероном и урсосаном

Дата	13.10.2005	02.12.2005	30.01.2006	07.04.2006	08.09.2006	11.11.2006
Противовирусная терапия	3 млн МЕ ежедневно 1 мес	3 млн МЕ через день 2 мес	3 млн МЕ через день 3 мес	3 млн МЕ ежедневно 6 мес	3 млн МЕ через день 3 мес	Закончен курс 12 мес
Урсосан, 750 мг в сутки	+	+	+	+	+	+
РНК ВГС	+	+	-	+	-	-
АлАТ, ммоль/л	649/16N	62,9/1,5N	26,8/N	41,3/N	19,2/N	27,3/N

дований на анти-НСV). Рекомендовано повторное обследование на маркеры гепатита С методом полимеразной цепной реакции.

По данным обследования от 20.10.2005 г., уровень билирубина 8,0 ммоль/л (прямой 2,3), активность АлАТ – 649,0 ммоль/л, АсАТ – 387,0 ммоль/л, обнаружены РНК ВГС и анти-НСV. Диагноз: острый гепатит С, безжелтушная форма, инфильтративный туберкулез легких в фазе рассасывания и уплотнения. Больная переведена в 5 ДИБ г. Москвы, из которой выписана 15.11.2005 г. в связи с контактом по ветряной оспе. Наблюдалась амбулаторно.

С первых дней пребывания в стационаре начата *противовирусная терапия* (ПВТ) препаратом реаферон в дозе 3 млн МЕ подкожно ежедневно и патогенетическая терапия урсосаном по 15 мг/кг в сутки (750 мг в сутки)

Лечение и динамика РНК ВГС и активности АлАТ представлены в табл. 1.

В январе 2006 г. в результате проведенного лечения достигнута вирусологическая (РНК ВГС – отрицательный) и биохимическая (АлАТ и АсАТ – норма) ремиссия. Однако отказ от противотуберкулезной терапии привел к резкому ухудшению туберкулезного процесса, потребовавшему оперативного вмешательства – удалению верхней доли правого легкого (30.01.2006 г.), что в свою очередь привело к обострению гепатита С и его первично-хроническому течению. Возобновление ПВТ в течение 6 мес позволило вновь достигнуть ремиссии (см. табл. 1).

Поиск препаратов, способных предупреждать ЛИПП, тесно связан с изучением механизмов этого поражения. Тонкие, на уровне биохимических реакций механизмы поражений печени и других органов и систем различны в зависимости от строения конкретного препарата или группы лекарственных средств. Однако в последние годы внимание исследователей все активнее привлекает изучение неких общих механизмов, лежащих в основе ЛИПП. Все чаще одним из важнейших, в качестве единого патогенетического механизма ЛИПП, рассматривается апоптоз – универсальный механизм программированной гибели клетки.

С 2003 г. изучение клинических и клинко-терапевтических аспектов апоптоза на модели лимфоцитов периферической крови (ЛПК) является областью научного интереса сотрудников нашей клиники. К 2005–2006 гг. удалось показать, что апоптоз ЛПК есть важное звено

но патогенеза поражения печени при вирусных гепатитах, не зависящее от его этиологии, но прямо коррелирующее со степенью цитолиза и холестаза и имеющее прогностическое значение [2, 7].

Были также получены доказательства антиапоптотического действия препарата урсосодексихолевой кислоты «Урсосана», лежащего в основе многостороннего благоприятного действия этого лекарственного средства на состояние печени. Эти данные, с учетом приведенного выше в отношении ЛИПП при туберкулезе, явились предпосылкой к проведению открытого контролируемого рандомизированного исследования с использованием метода проточной цитофлуометрии с йодистым пропидием. Дизайн исследования приведен на рис. 3.

По предварительным данным, полученным в ходе исследования, апоптоз ЛПК достоверно зависит от активности туберкулезного процесса (рис. 4), однако степень

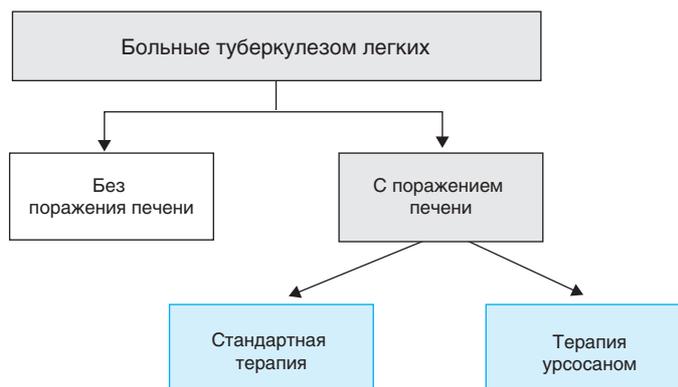


Рис. 3. Схема исследования апоптоза ЛПК и антиапоптотического действия урсосана при лекарственно-индуцированном поражении печени у детей и подростков (до 18 лет), больных туберкулезом легких

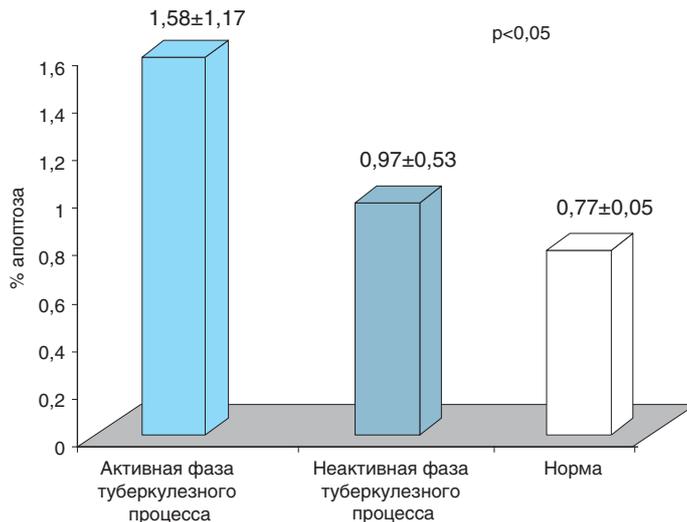


Рис. 4. Влияние туберкулезного процесса на апоптоз ЛПК

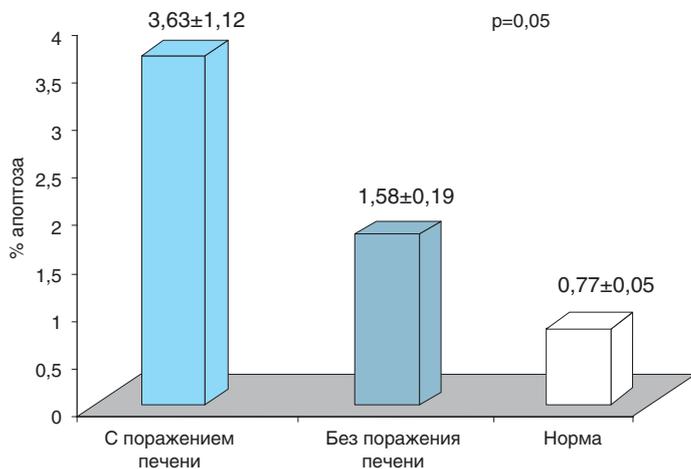


Рис. 5. Влияние поражения печени на апоптоз ЛПК у больных туберкулезом

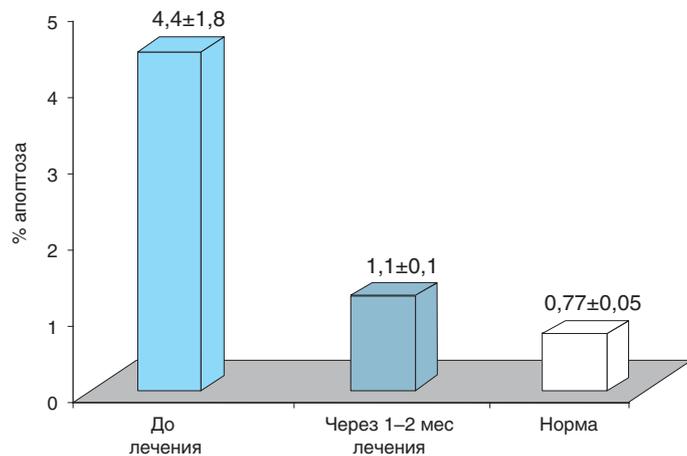


Рис. 6. Влияние урсосана на апоптоз ЛПК при лекарственно-индуцированном поражении печени у детей, больных туберкулезом легких

этого влияния невысока. Значительно более выраженное влияние оказывает ЛИПП (рис. 5), что нашло подтверждение в результатах

клинико-лабораторных показателей. Эти данные позволяют говорить о сопряженности апоптоза ЛПК с ЛИПП и вероятной патоген-

нетической роли апоптоза в лекарственном поражении печени.

С этой точки зрения большой интерес представляют результаты исследования антиапоптотического действия урсосана при ЛИПП у детей, больных туберкулезом легких. Через 1–2 мес лечения урсосаном уровень апоптоза ЛПК, исходно превышавший норму в 5,7 раза, снижался в 4 раза, незначительно отличаясь от нормальных показателей (рис. 6). Полученные данные позволяют ставить вопрос о патогенетическом действии урсосана и целесообразности его применения для купирования, а возможно, и профилактики поражений печени при химиотерапии больных туберкулезом.

Приводим клинический пример развития редкого лекарственно-индуцированного аутоиммунного гепатита у больной туберкулезом легких и эффективности лечения этого осложнения с помощью монотерапии урсосаном.

Больная А. 18 лет находилась в ЦНИИ туберкулеза с 20.03.2007 г. до 01.02.2008 г. с диагнозом инфильтративный туберкулез легких, фаза распада и обсеменения, МБТ+ (при поступлении), фаза рассасывания, уплотнения и рубцевания, МБТ– (при выписке).

В связи с тяжестью туберкулезного процесса помимо искусственного пневмоторакса с инсуффляцией 400 мл газа 1 раз в неделю больная получала 9 противотуберкулезных препаратов (рифампицин, пиразинамид, этамбутол, протионамид, таваник, каприомицин, микацин, рифадин, флорацид). Маркеры вирусных гепатитов на протяжении всего периода наблюдения не обнаружены.

С 3-го месяца противотуберкулезного лечения отмечалось постепенное нарастание активности aminotransferaz с незначительным преобладанием АсАТ над АлАТ (от 46/50 ммоль/л до 522/525 ммоль/л). Проведена коррекция химиотерапии (отменены все препараты, кроме этамбутола и пиразинамида), назначены

4 сеанса плазмафереза и гепатопротекторы (эссенциале внутривенно и *per os*, фосфоглив, гептрал, сирепар, карсил, липоевая кислота). Состояние пациентки не улучшилось.

Большая осмотрена А.Р. Рейзис, высказано предположение о лекарственно-индуцированном аутоиммунном гепатите (АИГ). Результаты лабораторных тестов на обнаружение печеночных антител (АМА и LKM-1 – тесты отрицательные, АНА обнаружены в титре 1:1280 – 1:10240) подтвердили диагноз.

В связи с тем, что тяжелый туберкулезный процесс исключал классическое для лечения АИГ применение глюкокортикостероидов (преднизолон, метипред и др.), назначен урсосан в виде монотера-

пии сначала в дозе 15 мг/кг в сутки, затем 20 мг/кг в сутки.

В настоящее время, после 18 мес непрерывного лечения урсосаном, достигнута ремиссия АИГ: билирубин 8,7 мкмол/л (прямой 1,0), АлАТ 8,0 ммоль/л, АсАТ 15,0 ммоль/л, щелочная фосфатаза 59 ммоль/л, общий белок 77,0 г/л, альбумины 42%, мочевины 4,5 ммоль/л, креатинин 68,0 ммоль/л, ГПП 10,0 ммоль/л, глюкоза 5,3 ммоль/л; С-реактивный белок, АМА и LKM – тесты отрицательные, АНА 1:320, ЦИК не обнаружены. Девочка чувствует себя хорошо, учится в университете.

### Заключение

1. Лекарственно-индуцированное поражение печени у боль-

ных туберкулезом – серьезная междисциплинарная проблема, требующая совместных усилий фтизиопульмонологов и гастроэнтерологов-гепатологов.

2. Главными путями решения проблемы являются: выявление общих патогенетических механизмов, лежащих в основе лекарственного поражения печени различными препаратами, и поиск эффективных средств защиты печени с учетом этих механизмов.

3. В качестве перспективного препарата для профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии туберкулеза может рассматриваться урсосан, сфера применения которого все более расширяется.

### Список литературы

1. Аксенова В.А., Апт А.С., Барин В.С. Фтизиатрия (Национальное руководство). – Гэотар-Медиа, 2007. – 512 с.
2. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Шмаров Д.А. Апоптоз лимфоцитов периферической крови в патогенезе вирусных гепатитов и антиапоптотическое действие урсоедеоксихолевой кислоты // Инфекционные болезни. – 2006. – № 2. – С. 5–9.
3. Фирсова В.А., Полуэктова Ф.Г., Рыжова А.П. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у подростков, больных туберкулезом: особенности клинического течения, эффективность лечения // Проблемы туберкулеза. – 2008. – № 5. – С. 17–20.

4. Kaneko Y., Nagayama N., Kawabe Y. et al. Drug-induced hepatotoxicity caused by anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis // *Kekkaku*. – 2008. – Vol.83, Jun (1). – P. 13–19.
5. Kwon Y.S., Kon W.J., Suh G.Y. et al. Hepatitis C virus infection and isoniazid hepatotoxicity // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, Mar (3). – P. 803–808.
6. Palaian S., Ojha P. Pattern of adverse drug reactions experienced by tuberculosis patients in a tertiary care teaching hospital in Western Nepal // *Pak y Pharm Sci*. – 2008. – Vol. 21, Jan (1). – N 5. – P. 1–6.

7. Reizis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. The apoptosis of peripheral blood mononuclear cells during viral hepatitis in children and its correction by ursodeoxycholic acid // *Y. of Hepatology*. – 2006. – Vol. 44, suppl. – N 2. – abst. 297, p. 116.
8. Wu S.S., Chao C.S., Vargas I.H. et al. Isoniazid-related hepatic failure in children: a survey of liver transplantation centers // *Transplantation*. – 2007. – Vol. 27. – 84, July (2). – P. 173–179.
9. Yamamoto Y., Hayashi M., Miyakawa K., Ogawa K. Risk factors for side effects due to the use of antituberculosis drugs in elderly patients // *Kekkaku*. – 2008. – Vol. 83, July (6). – P. 457–463.

УДК 616.33-002.2-092

## Отдельные показатели гормонального статуса у пациентов с хроническим гепатитом С

А.В. Кузнецова

ГУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»  
Министерства здравоохранения Хабаровского края, Россия

**Цель исследования.** Сопоставить результаты изучения концентрации тиреоидных гормонов и инсулина у пациентов с хроническим гепатитом С, определить степень влияния наркопотребления, ко-инфицирования ВИЧ, генотипа и вирусной нагрузки HCV, степень фиброза печеночной паренхимы на указанные показатели.

**Материал и методы.** В исследование было включено 241 пациент с хронической HCV-инфекцией, которые распределялись следующим образом: **1-я группа** (79 человек – потребители инъекционных наркотиков, инфицированные HCV; **2-я группа** (75) – пациенты с ненаркотическим путем заражения HCV; **3-я группа** (87) – ко-инфицированные ВИЧ. У 31,6% пациентов регистрировались клинические проявления поражения щитовидной железы (в основном диффузная гипертрофия), а у 14,5% был выявлен сахарный диабет II типа. Исследование тиреоидного статуса проводили по стандартным методикам с использованием специфических коммерческих тест-систем производства ООО «Вектор-Бест», г. Новосибирск; концентрацию инсулина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих диагностикумов производства ЗАО «БиоХимМак» по стандартной методике до начала специфической противовирусной терапии хронического гепатита С.

**Результаты.** У пациентов с хронической HCV-инфекцией отмечался высокий удельный вес выявления отклонений в концентрации тиреоидных гормонов и инсулина (39,8 и 44,1% соответственно), превышавший частоту диагностики клинически манифестных форм. Наиболее существенные различия между группами наблюдения и контроля были зарегистрированы по уровню антител к ТПО ( $p < 0,05$ ) и концентрации инсулина ( $p < 0,001$ ). Стадия ВИЧ-инфекции, генотип и вирусная нагрузка HCV достоверного влияния на изучаемые показатели не оказывали. Напротив, установлено значимое изменение тиреоидных гормонов ( $p < 0,05$ ) и концентрации инсулина соответственно на фоне наркопотребления и в зависимости от стадии фиброза печеночной паренхимы.

**Выводы.** Выявленные закономерности изменения в гормональном статусе, вероятно, обусловлены патологическими процессами, которые не только вызывались непосредственно вирусом гепатита С, но и были связаны с наркопотреблением. Ко-инфицирование ВИЧ на рассматриваемые показатели гормонального статуса дополнительного существенного влияния не оказывало.

**Ключевые слова:** гормональный статус, ВИЧ-инфекция, наркопотребление, хронический гепатит С.

## Hormonal status parameters in patients with chronic hepatitis C

A.V. Kuznetsova

**Aim of investigation.** To compare results of studying of thyroid hormones and insulin concentration at patients with chronic hepatitis C, to determine effect of narcotic use severity, HIV coinfection, genotype and viral load of HCV, stage of fibrosis of hepatic parenchyma on specified scores.

**Material and methods.** Overall study included 241 patients with chronic HCV-infection, that were distributed as follows: 1<sup>st</sup> group (79 patients – users of parenteral narcotics infected by HCV; 2<sup>nd</sup> group (75) – patients with non-narcotic way of HCV infection; 3<sup>rd</sup> group (87) – HIV coinfection). In 31,6% of patients clinical manifestations of thyroid gland lesion (mainly – diffuse hypertrophy) were found, in 14,5% – diabetes mellitus of the 2<sup>nd</sup> type has been revealed. Investigation of thyroid status was carried out by standard procedure with application of specific commercial test-systems of LLC «Vector-Best», Novosibirsk; concentration of insulin was determined by immunoenzyme assay with application of commercial diagnostic tests of Joint-Stock Company «BioKhimMak» by standard algorithm prior to onset of specific antiviral therapy of chronic hepatitis C.

**Results.** In patients with chronic HCV-infection high rate of deflections of thyroid hormones and insulin concentration (39,8 and 44,1% respectively) was found, that exceeded frequency of overt clinical forms. The most essential differences between main and control groups have been registered for the level of antibodies to TPO ( $p < 0,05$ ) and insulin concentration ( $p < 0,001$ ). The stage of HIV-infection, genotype and HCV viral load had no significant effect on investigated scores. On the contrary, significant changes of thyroid hormones ( $p < 0,05$ ) and concentration of insulin on a background of narcotic drugs use and in relation to stage of hepatic fibrosis respectively was found.

**Conclusions.** The revealed patterns of hormonal status, probably, were caused by pathological processes which were caused not only directly by hepatitis virus C, but also have been related to narcotic drugs usage. HIV coinfection renders no additional essential effect on studied scores of hormonal status.

**Key words:** hormonal status, HIV-infection, narcotic use, chronic hepatitis C.

**В** настоящее время в курации пациентов с *хроническим вирусным гепатитом C* (ХГС) все большее внимание уделяется оценке гормонального статуса. Первые шаги в изучении этого вопроса сделаны еще на заре эры интерферонотерапии, когда было описано развитие аутоиммунного тиреоидита как одного из осложнений проводимого лечения. Более поздние исследования показали, что с исходно существующими и формирующимися в процессе лечения изменениями в тиреоидном статусе пациентов может быть связано развитие депрессивных проявлений. В последние годы все большее внимание исследователей привлекает влияние метаболического синдрома и инсулинорезистентности на эффективность терапии ХГС.

**Цель исследования** – изучение концентрации тиреоидных гормонов и инсулина у пациентов с ХГС, определение степени влияния наркопотребления, ко-инфицирования ВИЧ, генотипа и вирусной нагрузки HCV, степени фиброза печеноч-

ной паренхимы на указанные показатели.

### Материал и методы исследования

В исследование был включен 241 пациент с ХГС. В группе наблюдения преобладали мужчины (78%). Возраст больных колебался от 24 до 43 лет (в среднем  $32 \pm 2,6$  года) с преобладанием пациентов в возрасте 30–39 лет (45,6%). Основная часть пациентов (68,9%) была инфицирована наркотическим путем.

Частота выявления генотипов HCV составила: 1 – 143 (59,3±3,2%), не 1 – 98 (40,6±3,2%), в том числе 2 – 19 (7,9±1,7%), 3а – 79 (32,8±3,0%) человек. В 6 (2,5±1,0%) случаях генотип вируса с помощью используемой тест-системы определить не удалось, еще у 4 (1,7±0,8%) человек было зарегистрировано микст-инфицирование двумя генотипами. Уровень вирусной нагрузки РНК HCV составил в среднем по группе наблюдения 5 472 200 копий в миллилитре плазмы. Уровень ви-

русной нагрузки на РНК HIV, определенный у микст-инфицированных пациентов, составил в среднем  $78\ 460 \pm 12563,6$  копий в миллилитре плазмы. В группе наблюдения доминировал ( $p < 0,001$ ) слабовыраженный фиброз печени и выраженный фиброз печеночной паренхимы регистрировался примерно с равной частотой ( $21,0 \pm 3,7\%$  и  $17,7 \pm 3,4\%$ ,  $p > 0,05$ ). Отсутствие признаков фиброза, равно как и стадия цирроза, отмечались редко и составляли соответственно  $6,5 \pm 2,2\%$  и  $3,2 \pm 1,6\%$  от всех наблюдений.

У 31,6% пациентов регистрировались клинические проявления поражения щитовидной железы (в основном диффузная гипертрофия), а у 14,5% лиц был выявлен сахарный диабет II типа.

Исследование тиреоидного статуса проводили по стандартным методикам с использованием специфических коммерческих тест-систем производства ООО «Вектор-Бест», г. Новосибирск; концентрацию инсулина определяли мето-

дом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих диагностикомов производства ЗАО «БиохимМак» по стандартной методике до начала специфической противовирусной терапии ХГС.

Все пациенты были разделены на три группы: 1-я – ВИЧ-негативные потребители инъекционных наркотиков – 32,8%; 2-я – пациенты с ненаркотическим путем заражения HCV – 31,1%; 3-я – ко-инфицированные ВИЧ 36,1%. Зарегистрированы следующие стадии ВИЧ-инфекции (по классификации В.И. Покровского, 2001): латентная 3 ( $n=42$ ); стадия вторичных заболеваний 4А, фаза ремиссии ( $n=22$ ); стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза ремиссии ( $n=23$ ). Группу сравнения составили 253 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по половозрастным характеристикам.

### Результаты исследования и их обсуждение

Частота клинического выявления эндокринной патологии в нашем исследовании отличается от аналогичных данных, полученных другими авторами у пациентов с ХГС. Так, в исследовании З.Г. Апросиной с соавт. (2002) удельный вес поражений щитовидной железы составил 14,5%. Напротив, зафиксированная в ряде исследований частота развития сахарного диабета II типа (21–24%) несколько превышала отмеченную нами.

Суммарно нарушения в тиреоидном статусе были отмечены у 39,8±3,2% пациентов с хронической HCV-инфекцией, что достоверно не отличается от частоты выявления клинически манифестных форм патологии щитовидной железы (31,6±3,0%,  $p>0,05$ ).

Как следует из представленных в таблице данных, значимые различия между группами наблюдения и контроля ( $p<0,05$ ) зарегистрированы только по уровню антител к ТПО, что не противоречит данным З.Г. Апросиной с соавт. (2002).

У пациентов группы 2 зарегистрирована достоверно более низкая, чем в группах 1 и 3, концентрация ТТГ ( $p<0,05$ ) на фоне значимого превышения по уровню свободного Т3 ( $p<0,01$ ) и а/т к ТПО ( $p<0,001$ ).

Анализ показателей тиреоидного статуса отдельно у мужчин и женщин, инфицированных HCV наркотическим и ненаркотическим путем, подтвердил наличие выше-названных различий вне зависимости от пола пациента. Существенного влияния генотипа вируса, уровня вирусной нагрузки и стадии фиброза печеночной паренхимы на показатели тиреоидного статуса выявлено не было. У наркотопотребителей (группа 1) и ко-инфицированных ВИЧ (группа 3), вне зависимости от стадии инфекции, показатели тиреоидного статуса практически не различались от значений, полученных в контрольной группе.

Концентрация инсулина, превышающая диапазон нормальных

значений в нашем исследовании была зарегистрирована у 44,1±3,2% пациентов, что существенно ( $p<0,001$ ) выше в анализируемой группе пациентов с клинически манифестным сахарным диабетом II типа. Различия в концентрации инсулина между группами наблюдения и контроля были достоверны ( $p<0,001$ ).

Различий в концентрации инсулина в зависимости от генотипа (11,1±1,3 мкМЕд/мл при 1-м и 9,1±1,3 мкМЕд/мл при не 1-м генотипах,  $p>0,05$ ), уровня вирусной нагрузки HCV (8,7±1,2 мкМЕд/мл при HВН против 10,8±1,2 мкМЕд/мл при ВВН,  $p>0,05$ ), пола пациента, а также стадии ВИЧ-инфекции не зарегистрировано.

Концентрация инсулина более 9,0 мкМЕд/мл (верхняя граница нормы для использованной в исследовании тест-системы) преобладала ( $p<0,01$ ) у лиц с F3–F4 стадией фиброза печеночной паренхимы.

Пациенты группы 2 по отношению к другим группам характеризовались значимо ( $p<0,05$ ) более высокой концентрацией инсулина, превышающей диапазон нормальных значений, заявленный в инструкции к тест-системе. Как уже отмечалось, концентрация инсулина зависела от стадии фиброза печени. При этом как у пациентов с фиброзом F0–F2 ( $p<0,05$ ), так и при фиброзе F3–F4 ( $p<0,05$ ) наиболее высокие показатели регистрировались у пациентов группы 2.

Обсуждая полученные данные, необходимо отметить, что зарегис-

### Некоторые показатели гормонального статуса у больных хроническим гепатитом С, $M\pm m$

Показатель	Группа 1 ( $n=79$ )	Группа 2 ( $n=75$ )	Группа 3 ( $n=87$ )	Итого в группах наблюдения ( $n=241$ )	Контрольная группа ( $n=253$ )
ТТГ, мМЕ/л	1,4±0,2*	0,9±0,11**	1,5±0,2	1,2±0,07	1,4±0,09
Т3, пм/л	3,5±0,4*	5,4±0,61**	3,6±0,4	4,2±0,3	3,6±0,2
Т4, пг/мл	12,5±1,4	10,8±1,2	13,5±1,4	11,9±0,8	13,1±0,8
Уровень антител к ТПО, МЕ/мл	16,6±1,3*	47,1±5,41**	17,3±1,8	33,8±2,21	18,3±1,2
Инсулин, мкМЕд/мл	7,6±0,6*	14,5±1,21**	6,8±0,7	9,6±0,61	5,7±0,4

Примечание. <sup>1</sup> – различия между группой наблюдения и контроля достоверны; \* – различия между группами 1 и 2 достоверны; \*\* – различия между группами 2 и 3 достоверны.

трированные различия между выделенными группами могут быть обусловлены предполагаемой И.Н. Пятницкой (2008) нейромедиаторной и эндокринной дисрегуляцией, развивающейся на фоне наркопотребления.

Таким образом, выявленные закономерности изменения в гормональном статусе, вероятно, обусловлены патологическими процессами, которые не только вызывались непосредственно вирусом гепатита С, но и были обусловлены наркопотреблением. Ко-инфицирование ВИЧ на рассматриваемые

показатели гормонального статуса дополнительного существенного влияния не оказывало.

### Выводы

1. У пациентов с хронической HCV-инфекцией отмечается высокий удельный вес выявления отклонений в концентрации тиреоидных гормонов и инсулина (39,8 и 44,1% соответственно), превышавший частоту диагностики клинически манифестных форм.

2. Отмечены существенные различия между группами наблю-

дения и контроля по уровню антител к ТПО ( $p < 0,05$ ) и концентрации инсулина ( $p < 0,001$ ).

3. Не установлено достоверного влияния на изучаемые показатели пола пациента, ко-инфекции и стадии ВИЧ, генотипа и вирусной нагрузки HCV ( $p > 0,05$ ). Напротив, установлено значимое изменение уровня тиреоидных гормонов ( $p < 0,05$ ) и концентрации инсулина соответственно на фоне наркопотребления и в зависимости от стадии фиброза печеночной паренхимы.

УДК 616.246-06:(616.33-008.17)-031

# Выбор ингибитора протонной помпы для профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений желудка

(Обзор литературы)

А.Ф. Логинов

Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова

**Цель обзора.** Представить современные данные об особенностях механизма кислотоингибирующего действия и фармакодинамики пантопразола.

В обзоре приведены данные рандомизированных исследований о выраженности и длительности снижения кислотопродукции в желудке, характере и степени межлекарственных взаимодействий и метаболическом влиянии на систему цитохрома P450. Предлагается использовать пантопразол как препарат первой линии при терапии НПВП-индуцированных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы, профилактика, лечение, пантопразол.

## Choice of proton pump inhibitor for prophylaxis and treatments of NSAID-induced lesions of the stomach

(Review of the literature)

A.F. Loginov

**The aim of review.** To present up-to-date data on features of the mechanism of acid-inhibiting effect and pharmacodynamics of pantoprazole.

**Original positions.** In the review data of randomized studies on severity and duration of stomach acid production decrease, pattern and stages drug-to-drug and metabolic effects on cytochrome P450 system are given. It is proposed to use pantoprazole as a drug of the first line in treatment of NSAIDs-induced lesions of upper regions of gastro-intestinal tract.

**Key words:** nonsteroid anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, prophylaxis, treatment, pantoprazole.

**П**ептические изъязвления при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикостероидами (ГКС), к сожалению, являются распространенными патологическими процессами верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Чаще всего патологические изменения выявляются в слизистой оболочке желудка (СОЖ). При определении ее поверхностных изменений без явного дефекта чаще используют термин «гастропатия». Изъязвления СОЖ при приеме ulcerогенных препаратов относят к вторичным, их принято обозначать термином «симптоматические язвы» [15].

В лечении больных с кислотозависимыми заболеваниями, возникновение которых обусловлено прежде всего негативным действием на СОЖ относительно высокоагрессивным желудочным соком, препаратами первой очереди являются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [3]. Лидирующее место ИПП в терапии этой группы патологических состояний обусловлено их высокой ингибирующей способностью на продукцию соляной кислоты, большой терапевтической широтой, малым числом побочных отрицательных эффектов. Последнее свойство в ряде терапевтических ситуаций приобретает ведущее значение, так как некоторые заболевания, такие как *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ), или гастропатия, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, требуют длительного, а в ряде случаев пожизненного применения препаратов данной группы.

Безопасность современных блокаторов кислотопродукции, прежде всего ИПП, складывается из последствий интенсивного и продолжительного по времени подавления желудочной секреции, нежелательных эффектов и взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Перечень эффективных средств, угнетающих

желудочное кислотообразование, есть следствие длительного и кропотливого труда исследователей, а история разработки этой группы медикаментов отражает прогресс фармакологии и биохимии. В 1976 г. был применен первый блокатор  $H_2$ -рецепторов гистамина циметидин, а его разработчик J. Black удостоен Нобелевской премии. Но  $H_2$ -блокаторы, как и другие блокаторы кислотной продукции желудка (селективные и неселективные холинолитики, блокаторы G-рецепторов и кальциевых каналов), блокировали только один из механизмов кислотопродукции, в отличие от ИПП, которые подавляют конечный этап доставки ионов водорода. Первым ИПП был омепразол (1987), затем лансопразол (1992). В 1994 г. в Германии был разработан пантопразол. Последним в группе необратимых ИПП к настоящему времени является рабепразол.

Хотя в последние годы наши представления о пептических язвах кардинальным образом изменились, знаменитый афоризм К. Шварца «без кислоты нет язвы», сформулированный еще в 1911 г., по-прежнему остается значимым постулатом этиологии и патогенеза кислотозависимых заболеваний. Хлористоводородная кислота и пепсин – наиболее важные агрессивные факторы, воздействие которых многократно усиливается токсическими факторами, *H. pylori*, приемом НПВП, стрессами и курением. Однако оно уравновешивается факторами защиты, такими как слизисто-бикарбонатный барьер, покровный эпителий, сосудистый кровоток, адекватная регенерация слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

«Мишенью» для современных кислотоснижающих препаратов, к которым относятся ИПП, является  $H^+/K^+$ -АТФ-аза (протонная помпа) париетальных клеток, располагающаяся на их апикальной мембране и состоящая из 2 ( $\alpha$ - и  $\beta$ -) субъединиц. Блокируя протонную помпу, ИПП блокируют финальный про-

цесс кислотной продукции независимо от вида стимуляции рецепторного аппарата *париетальной клетки* (ПК) и являются наиболее эффективными антисекреторными средствами. В связи с успешным применением ИПП на второй план отошли  $H_2$ -гистаминоблокаторы, местно действующие препараты и простагландины, которые не только не имеют преимуществ в плане достижения клинко-эндоскопической ремиссии, но и обладают существенно большим числом побочных эффектов.

Выделение кислоты регулируется встроенной в апикальную мембрану париетальных клеток *протонной помпой* (ПП) – транспортным ферментом  $H^+/K^+$ -АТФ-азой [14]. Параллельно с изучением механизма работы ПП шел поиск химических соединений, которые могли бы специфически взаимодействовать с  $H^+/K^+$ -АТФ-азой, ингибируя ее активность. Первые ИПП – тимопразол и омепразол – были синтезированы в 1976–1979 гг. В настоящее время наряду с омепразолом, который рекомендован для клинического применения с 1988 г., широкое применение получили лансопразол, пантопразол и рабепразол.

### Механизм действия ИПП

Все ИПП являются производными бензимидазола, имеющими в основе единое молекулярное ядро. Однако химические радикалы («надстройка») индивидуализируют свойства разных ИПП: различные точки связывания с молекулой  $H^+/K^+$ -АТФ-азы, особенности трансформации молекулы пролекарства в активную форму и различную стабильность в кислой среде, особенности взаимодействия с системой цитохрома P450. Их различия касаются в основном скорости наступления и продолжительности кислотоснижающего (обусловлено их рН-селективностью), антихеликобактерного эффектов, межлекарственного взаимодействия с другими одновременно при-

нимаемыми препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450 и преимущественной эффективности при язвах желудка [1].

На практике эти различия могут иметь существенное значение, поэтому необходимо хорошо представлять особенности метаболизма этих препаратов на молекулярном и клеточном уровне, а также их pH-селективность.

При пероральном приеме ИПП быстро всасываются из кишечника в сосудистое русло. Капсулы ИПП покрыты кислотоустойчивой оболочкой, поэтому они эвакуируются из желудка неповрежденными и всасываются из щелочной среды кишечника, после чего быстро и избирательно перераспределяются между различными тканями. Действие ИПП на организм включает следующие стадии:

- абсорбция;
- концентрирование в секреторных канальцах ПК;
- внутриклеточная активация под действием кислоты;
- ковалентное связывание с SH-группами ПП.

Некоторые из этих стадий имеют существенное значение для обеспечения pH-селективности и эффективности действия ИПП. При нейтральных значениях pH все эти ИПП находятся в непротонированной (неионизированной), то есть неактивной форме. Вследствие этого гидрофобные молекулы ИПП легко проникают через клеточные мембраны. В кислой среде со значениями pH ниже значения pK ИПП протонируются, приобретая положительный заряд, и становятся активными. В секреторных канальцах париетальных клеток pH снижено до 0,8–1, благодаря чему ИПП накапливаются там в концентрациях, почти в 1000 раз превышающих таковую в крови. В кислой среде секреторных канальцев ИПП трансформируются в активную форму лекарства – циклический сульфенамид, реагирующий с SH-группой ПП по типу ковалентной связи и блокирующий выделение ионов водорода в просвет сек-

реторного канальца ПК и далее в просвет желудка. Быстрая активация ИПП, то есть их превращение в циклический сульфенамид, происходит только в кислой среде при  $\text{pH} < 3$ . При более высоких, то есть нейтральных, значениях pH внутри клеток такое превращение происходит медленнее [5].

При pH 1–2 все ИПП превращаются в активный сульфенамид с одинаковой скоростью и действуют одинаково эффективно. Однако при внутриклеточном  $\text{pH} = 3$  скорость появления и, соответственно, концентрация активного сульфенамида снижена. При величине внутриклеточного  $\text{pH} = 4$  скорость превращения омепразола, эзомепразола и лансопразола в сульфенамид снижается в 2 раза, а при  $\text{pH} = 5$  активная форма этих соединений практически не образуется. Концентрация активной формы рабепразола максимальна при pH 1–4 и снижается в 2 раза лишь только при pH 4,9–5 [5, 18].

Таким образом, ингибирование ПП различными препаратами и их селективность определяются именно pH среды, где они лучше активируются. При pH меньше 3 ПП будет ингибироваться всеми ИПП, при  $\text{pH} = 4$  – рабепразолом, лансопразолом, омепразолом и эзомепразолом, а при  $\text{pH} = 5$  – только рабепразолом (так как он активируется при pH 1–5). Из этого следует, что пантопразол следует рассматривать как наиболее pH-селективный, а рабепразол – как наименее pH-селективный ИПП. Кроме того, pH-селективность ИПП зависит не только от соотношений скорости химической активации при  $\text{pH} = 1$  и  $\text{pH} = 5$ , но также и от скорости их элиминации из сыворотки.

Для практики pH-селективность ИПП имеет конкретное значение. В последнее время распространено мнение, что быстрая активация рабепразола в большом диапазоне pH (от 1 до 4 и даже до 5) внутри ПК является преимуществом этого препарата. Однако, по мнению ряда исследователей, такая низкая pH-селективность является

не преимуществом, а его недостатком [5, 13, 14]. Секреторные канальцы ПК – это только часть структур организма, в которых ИПП подвергаются быстрой активации при таких низких значениях pH. Циклические сульфенамиды, образующиеся под воздействием кислоты из неактивных предшественников, являются SH-реагентами, поэтому, кроме ПП, они могут взаимодействовать с любой SH-группой в организме, оказывая нежелательные побочные эффекты в виде торможения функций органов и систем. В клетках организма имеются различные органеллы с высокими значениями pH, например лизосомы и секреторные гранулы, внутри которых pH может составлять 4,5–5 и которые могут являться потенциальными «мишенями» для неселективных ИПП. Кроме того, имеется достаточно данных, свидетельствующих о том, что не только ПК, но и другие ткани и клеточные органеллы экспрессируют протонные помпы ( $\text{H}^+/\text{K}^+$  или  $\text{H}^+/\text{Na}^+$ -АТФ-азы) – дистальная кишка, эпителий желчных ходов, почечные канальцы, эпителий роговицы, сосуды гладких мышц, нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты, остеокласты, митохондрии сердца и печени. Это значит, что ИПП потенциально могут воздействовать не только на ПК желудка, но и на вышеперечисленные структуры [6]. Чтобы избежать нежелательных SH-реакций, особенно в клетках неспецифической иммунной системы, ИПП должны конвертироваться в активированную форму как можно медленнее, если pH внутри клетки выше 3. Установлено, что при быстрой активации при pH выше 5 страдает функция лизосом как *in vitro*, так и *in vivo*. Особенно контрастно это выглядит при сравнительной характеристике наиболее pH-селективного ИПП пантопразола и наименее pH-селективного ИПП рабепразола. Последний, являясь самым, казалось бы, современным ИПП, далек от pH-селективности, поскольку его химическая активация и период

полувыведения при pH 5 составляет всего 0,1 ч по сравнению с пантопразолом, у которого это время составляет 2 ч. То есть для рабепразола более характерны нежелательные SH-реакции в субклеточных структурах, особенно в лизосомах неспецифической иммунной системы, составляющей первую линию защиты против бактериальных и вирусных инфекций [6]. Более высокая pH-селективность пантопразола означает, что он, в отличие от омепразола, лансопразола и рабепразола, с меньшей вероятностью будет накапливаться в организме или активироваться в умереннокислой среде (pH 3–5) (например, в лизосомах, поздних эндосомах и микросреде под поверхностью адгезивных макрофагов и остеокластов).

После активации циклический сульфенамид связывается с одним или более цистеиновыми остатками на каталитической  $\alpha$ -субъединице протонного насоса, что приводит к необратимому ингибированию транспорта кислоты. *In vitro* пантопразол специфически связывается с участком, включающим пятый и шестой трансмембранные сегменты  $\alpha$ -субъединицы протонного насоса, в то время как омепразол, лансопразол и рабепразол связываются с одним или двумя дополнительными участками. Пантопразол является единственным ИПП, связывающимся с цистеином 822, который располагается глубоко в транспортном домене протонного насоса и становится недоступным для глутатиона и дитиотреитола, способные устранить ингибирование [7]. Предполагается, что цистеин 822 обеспечивает устойчивость связи и длительность ингибции ПП и кислотной продукции. Поэтому пантопразол имеет более продолжительный кислото-снижающий эффект, чем другие ИПП. Время для восстановления ингибированной секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола – около 30 ч, для пантопразола – примерно 46 ч [6].

Пантопразол проявляет значимый защитный эффект, препятствуя образованию патологических очагов в пищеварительном тракте, вызванных приемом ацетилсалициловой кислоты, что было установлено в ходе рандомизированного двойного слепого исследования с участием здоровых добровольцев [19].

При терапии ИПП следует учитывать и еще одно присущее всем представителям этой группы свойство. Стойкая гипохлоргидрия, обусловленная блокадой фермента – переносчика кислых валентностей, сопровождается гипергастринемией, которая возникает по принципу отрицательной обратной связи. Повышение pH в антральном отделе желудка приводит к возбуждению рецепторов на поверхности гастрин-продуцирующих клеток, что заставляет их синтезировать гастрин. В связи с этим использование всех ИПП связано с повышением содержания гастрин в крови пациентов как натощак, так и в стимулированную фазу желудочной секреции. Умеренное увеличение уровня гастрин и числа аргирофильных клеток в фундальном отделе желудка установлено при длительном непрерывном использовании всех ИПП (>4 лет) [20], но клинического значения столь небольшие изменения не имеют. Анализ применения блокаторов протонной помпы непрерывно в течение 10 лет и более показал, что значимых или патологических изменений СОЖ за этот период времени не развивается [17].

Повышение уровня гастрин носит преходящий характер, и через месяц после завершения терапии его нормальный уровень восстанавливается. При изучении парных биопсий СОЖ у 1,2–5% больных фиксируется увеличение числа энтерохромаффиноподобных (ЕСС) клеток [5]. Длительное лечение пантопразолом также приводит к увеличению содержания гастрин в крови. По данным одних авторов, через год после лечения пантопразолом содержание гастрин увеличивается в среднем

в 3 раза [12], по данным других авторов – в 2 раза и достигает плато к 9-му месяцу приема препарата [21]. Содержание энтерохромаффинных клеток в течение года лечения пантопразолом увеличивается незначительно – с 0,19 до 0,24%. Эти данные позволяют предполагать, что пантопразол столь же безопасен, как омепразол и лансопразол [2].

### Метаболизм ИПП и взаимодействие с другими медикаментами

Основная функция метаболизма лекарств – повышение их гидрофильности и облегчение их выведения с мочой или желчью. Многие вещества проходят фазу I метаболизма, катализируемую главным образом ферментами системы СYP, с образованием продуктов биотрансформации, которые либо выводятся почками сразу, либо перед выведением метаболизируются дальше в реакциях фазы II [3, 7].

Система СYP представляет собой многочисленное семейство изоферментов, обнаруживаемых преимущественно в гепатоцитах и в меньшей степени – в почках, легких, мозге, других органах и тканях. Метаболизм лекарств осуществляется в основном с участием шести изоферментов СYP: СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP2E1 и СYP3A4. Результаты недавно проведенных исследований указывают на то, что они катализируют реакции биотрансформации, лежащие в основе большинства клинически значимых лекарственных взаимодействий.

Точный учет межлекарственных взаимодействий затруднен наличием ряда факторов, влияющих на активность системы изоферментов СYP, таких как курение, алкоголь, возраст, генетический полиморфизм ферментов, особенности питания и интеркуррентные заболевания. Они являются причиной большой индивидуальной

вариабельности процессов угнетения или индукции системы CYP, а также предрасположенности к развитию лекарственных взаимодействий.

Замедление процесса метаболизма лекарства в системе цитохрома P450 может привести к ослаблению его выведения и усилению действия до нежелательного порога, в связи с чем могут проявляться отрицательные побочные эффекты. Метаболизируясь в печени, большинство антисекреторных препаратов, в том числе ИПП, влияют на микросомальные ферменты гепатоцитов, изменяют монооксигеназную активность системы цитохрома P450, изменяют степень метаболизма лекарственных средств, таких как диазепам, фенитоин, R-варфарин, бета-блокаторы, дигоксин, теофиллин, этанол, фенацетин, ацетаминофен, кларитромицин и других [3].

Пантопразол имеет более низкую афинность к печеночной ферментной системе цитохрома P450, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с вышеуказанными препаратами. Это значительно расширяет область его применения, так как врач может назначать, а пациенты – принимать совместно с другими медикаментами, будучи, как правило, уверенными в том, что не изменится их действие в сторону усиления, ослабления или извращения. Пантопразол в незначительной степени подвергается метаболизму первого прохождения. Его абсолютная биодоступность составляет около 77%, а процент связывания с белками – около 98%. Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи или антацидных средств. Он не аккумулируется в организме, и повторные приемы препарата в течение суток не влияют на его фармакокинетику. У лиц пожилого возраста, а также у пациентов с почечной недостаточностью, включая находящихся на гемодиализе, коррекции дозы пантопразола для приема внутрь или внутривенного

введения не требуется [6, 15, 21]. Кроме того, для врачей США в рекомендациях по применению пантопразола нет указаний о необходимости коррекции дозы у пациентов с легкой-тяжелой степенью печеночной недостаточности [11, 15, 16]. Однако в Европе в информации по применению препарата рекомендуется, чтобы у пациентов с циррозом печени пантопразол применяли в дозе 20 мг в сутки или 40 мг через день [16].

Благодаря более глубокому пониманию механизмов, лежащих в основе лекарственных взаимодействий, большое внимание уделяется тому факту, что различия в метаболизме разных ингибиторов ИПП выражаются в их различной способности вступать в лекарственные взаимодействия. Эти предсказуемые различия подкреплены результатами исследований фармакокинетики. При этом необходимо отметить, что особенности взаимодействия разных ИПП изучены в неодинаковой степени; так, препараты, присутствующие на рынке дольше всего, такие как омепразол и пантопразол, были исследованы наиболее детально.

Взаимодействие ИПП с другими препаратами обусловлено особенностями их метаболизма. Все используемые в клинической практике ИПП являются замещенными бензимидазолами и метаболизируются в печени с участием изоформ цитохрома P450 [3]. Например, основным изоферментом, осуществляющим метаболизм омепразола, является CYP2C19, поэтому логично было бы предположить, что омепразол может нарушать метаболизм других лекарственных веществ, который также зависит от этой изоформы цитохрома P450. К счастью, CYP2C19 участвует в метаболизме очень небольшого числа ксенобиотиков (фенитоина, толбутамида и менее активного R-энантиомера варфарина) и является не основным изоферментом, осуществляющим их биотрансформацию. В большей степени он участвует в метаболиз-

ме диазепама. В целом эффекты омепразола на метаболизм перечисленных лекарственных средств очень незначительны. Так, при назначении омепразола в дозе 40 мг в сутки площадь под кривой концентрация-время (AUC) толбутамида уменьшается лишь на 10%, что не имеет клинического значения [2].

Омепразол в дозе 20 мг в сутки снижает клиренс диазепама на 27%, а в дозе 40 мг в сутки – примерно в 2 раза [9, 10]. Этот эффект омепразола на клиренс диазепама должен рассматриваться с учетом особенностей фармакокинетики последнего. Клиренс диазепама сильно варьирует, на что указывают значения периода его полувыведения (от 20 до 99 ч) [19]. Факторами, модулирующими период полувыведения диазепама, могут быть как пожилой возраст, нарушения функции печени, так и гетерогенность гена CYP2C19.

Повышение желудочного pH, вызванное действием ИПП, является одним из возможных механизмов, лежащих в основе их взаимодействия с другими препаратами. ИПП, снижая желудочную кислотность, потенциально могут изменять растворимость других лекарственных субстанций или влиять на высвобождение лекарств из препаратов, характеристики растворения которых зависят от значений pH. Этот вид взаимодействий – группоспецифический и, таким образом, присущ всем ИПП.

Важным примером лекарства, на фармакокинетику которого влияют изменения желудочного pH, является кетоконазол. Действительно, биодоступность кетоконазола при пероральном приеме значительно снижалась при одновременном однократном приеме омепразола в дозе 60 мг, о чем свидетельствует уменьшение площади под кривой «концентрация – время» (AUC) на 80% [5, 7, 13]. Полагают, что этот эффект связан в основном с крайне низкой растворимостью кетоконазола при pH >3. Более того, от значений pH

зависела растворимость некоторых таблеток кетоконазола.

Индукция или угнетение активности изоферментов CYP в печени могут приводить к изменениям печеночного клиренса. ИПП метаболизируются в печени преимущественно с участием CYP2C19 и CYP3A4. Li et al. (1996) сравнивали активность и специфичность пяти применяющихся в настоящее время ИПП в отношении угнетения четырех изоферментов CYP (CYP2C9, 2C19, 2D6 и 3A4) с использованием препаратов микросом печени человека и рекомбинантного CYP2C19, но полностью переносить полученные ими результаты *in vitro* в практику не представляется целесообразным. Несмотря на то, что эти наблюдения *in vitro* свидетельствуют о потенциальной способности развития лекарственных взаимодействий и разной степени активности ИПП, такие эффекты не обязательно наблюдают *in vivo*. Например, выраженное конкурентное ингибирование CYP2C9 (с использованием в качестве маркера активности CYP2C9 в реакции 4-гидроксилирования диклофенака) пантопразолом не находит отражения в клинике. *In vivo* пантопразол не влиял на фармакокинетику диклофенака ни путем конкурентирования с CYP2C9, ни путем уменьшения секреции соляной кислоты в желудке. Аналогично диклофенак не влиял на фармакокинетику пантопразола. Эти данные, полученные *in vivo*, используются при выборе пантопразола как препарата выбора при профилактике и лечении НПВП-ассоциированных изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

Пантопразол метаболизируется с участием CYP2C19 и CYP3A4, но по сравнению с другими ИПП обладает меньшей аффинностью к этим изоферментам. В отличие от большинства продуктов, образующихся в фазе I биотрансформации других ИПП, первоначальный метаболит пантопразола, 4-гидроксипантопразол, образуемый в ре-

зультате воздействия системы CYP, проходит затем вторичную (фаза II) биотрансформацию посредством конъюгации с сульфатом в цитозоле. Эту реакцию конъюгации, которая является относительно ненасыщаемым путем метаболизма лекарственных средств, часто рассматривают как причину более низкой способности пантопразола вступать в лекарственные взаимодействия по сравнению с другими ИПП.

Пантопразол не влияет на содержание циклоспорина у реципиентов почечных трансплантатов, то есть его можно назначать реципиентам трансплантатов без риска его влияния на иммуносупрессивную терапию циклоспорином.

Таким образом, результаты обширных исследований продемонстрировали низкую способность пантопразола вступать во взаимодействия с другими лекарственными средствами. Его влияние на абсорбцию других препаратов изучалось на примере дигоксина и нифедипина, всасывание которых зависит от pH в желудке. Увеличение биодоступности нифедипина может также зависеть и от CYP3A4, с помощью которого осуществляется его метаболизм. Однако пантопразол не влиял на показатели фармакокинетики обоих препаратов. В большом числе исследований показано, что пантопразол клинически значимо не взаимодействует с теофиллином [2] и кофеином (метаболизируются под действием CYP1A2), диазепамом, варфарином, диклофенаком, фенитоином (CYP2C9), карбамазепином, нифедипином (CYP3A4), метопрололом и глибенкламидом (CYP2D6). Не было также обнаружено взаимодействия пантопразола с субстратами CYP3A3-5, такими как пероральные контрацептивы, и его влияния в дозе 40 мг в сутки у здоровых добровольцев на абсорбцию и метаболизм этанола, являющегося субстратом CYP2E1. Быстро и полностью абсорбируется после приема внутрь. Абсолютная биодоступность – 70–80%

(средняя 77%),  $C_{max}$  достигается через 2–4 ч (в среднем – спустя 2,7 ч), связывание с белками плазмы составляет 98%,  $T_{1/2}$  – 0,9–1,9 ч, объем распределения – 0,15 л/кг. Очень слабо проникает через гематоэнцефалический барьер, секретируется в грудное молоко. Прием антацидов или пищи не влияет на AUC,  $C_{max}$  и биодоступность. Фармакокинетика линейна в диапазоне доз 10–80 мг (пропорционально увеличению дозы возрастает AUC и  $C_{max}$ ).

Достоверных различий показателей фармакокинетики пантопразола в дозе 40 мг у здоровых молодых и пожилых добровольцев выявлено не было. У больных печеночной недостаточностью внутривенное введение пантопразола 30 мг в течение 5 дней или пероральный прием 40 мг в течение 7 дней сопровождалось увеличением периода полувыведения до 8 ч и соответствующим увеличением AUC. У больных тяжелой почечной недостаточностью и здоровых добровольцев после приема 40 мг пантопразола достоверных различий в показателях фармакокинетики не обнаружено [2].

Основные данные, касающиеся спектра и частоты нежелательных эффектов приема пантопразола, были получены при длительном лечении больных с ГЭРБ или язвенной болезнью на протяжении минимум 12 мес. В исследовании, в котором пантопразол в дозе 40 мг в сутки применяли на протяжении 2 лет, нежелательные явления, связанные с приемом препарата, выявлены лишь у 7% [21]. В Мексике 800 врачей общей практики выяснили наличие нежелательных реакций у наблюдаемых ими больных, принимавших пантопразол. Прямые доказательства связи нежелательных эффектов с приемом пантопразола имелись лишь у 28 (1,11%) из 2530 больных. Чаще всего встречались диарея (0,23%), головокружение (0,23%), боли в эпигастрии (0,11%), метеоризм (0,11%), кожный зуд (0,07%). В специальном исследовании на 12 мужчинах-доб-

## Наиболее частые побочные эффекты пантопразола

Побочный эффект	Исследование 300 – США (% частоты)		Исследование 301 – США (% частоты)	
	Пантопразол (n=521)	Плацебо (n=82)	Низатидин (n=82)	Плацебо (n=161)
Головная боль	6	6	13	9
Диарея	4	1	6	6
Метеоризм	2	2	0	4
Боль в животе	1	2	4	4
Сыпь	1	0	0	2
Отрыжка	1	1	0	0
Нарушения сна	1	2	1	1
Гипергликемия	1	0	0	1

ровольцах изучалось влияние пантопразола в дозе 40 мг в сутки в течение 7 дней на содержание в крови кортизола, половых гормонов, альдостерона, тироксина, паратгормона, пролактина, соматотропного гормона, инсулина, глюкагона, ренина. Препарат не оказывал влияния ни на один из показателей, а когортные исследования не выявили значимого числа отрицательных побочных действий при приеме пантопразола [10, 15].

### Пантопразол и НПВП

В настоящее время наиболее часто используемыми подходами в профилактике и лечении НПВП-индуцированных гастропатий и/или язв является использование ИПП и современных НПВП, обладающих способностью селективно ингибировать *циклооксигеназу 2* (ЦОГ 2), практически не влияя на ответственную за цитопротективный эффект ЦОГ 1.

В работе Mearin F. et al. [19], было проведено плацебо-контролируемое сравнение эффективности лансопразола, пантопразола и мизопростола (200 мг 4 раза в сутки) в устранении проявлений НПВП-индуцированной диспепсии. Исследователи учитывали как синдром диспепсии, включавший боль в животе, изжогу, вздутие живота, чувство переполнения в желудке/быстрого насыщения/растяжения живота, так и отдельно боль и изжогу. К концу 12 нед лечения ИПП привели к исчезновению про-

явлений диспепсии в 66%, болей в животе – в 77% и изжога – в 87% случаев независимо от применяемой дозы.

Эти результаты оказались лучше, чем от применения мизопростола и плацебо. Кроме того, мизопростол в указанной дозе способствовал появлению у части пациентов диареи и коликообразной боли в животе. Следует быть осторожнее и при использовании препарата у женщин детородного возраста. Исследователи делают заключение о предпочтительном применении ИПП в профилактике и лечении диспепсии и изъязвлений, а также акцентируют внимание на необходимости проведения дополнительных исследований по сравнению эффективности ИПП.

Несмотря на наличие в арсенале врачей мощных средств профилактики и лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ, в последние годы наблюдается увеличение распространенности эрозивно-язвенных поражений желудка, возникающих на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств. Гастродуоденальные язвы возникают у 20–25% больных, длительно принимающих НПВС, а эрозии СОЖ и двенадцатиперстной кишки – более чем у 50%.

Для лечения и профилактики НПВС-гастропатий препаратами выбора являются ИПП в стандартных дозах при одно-двукратном приеме в течение суток. Эффект от их применения намного превосходит таковой от использования про-

чих антисекреторных и гастропротективных средств.

Согласно результатам международных многоцентровых исследований, эффективность применения блокаторов протонного насоса в указанных случаях (особенно при невозможности отмены НПВП) превышает таковую при использовании антагонистов  $H_2$ -рецепторов и синтетических простагландин (мизопростол).

Их прием в обычных дозах в течение 8 нед позволяет достичь заживления эрозивно-язвенных поражений желудка у 83–97% больных, получающих НПВП, а эрозивно-язвенных поражений двенадцатиперстной кишки – у 93%.

При лечении НПВП-гастропатии блокаторы протонного насоса применяются в стандартных дозах, а при осложненном течении заболевания (например, при язвенном кровотечении) – в удвоенных. Профилактически блокаторы протонного насоса назначаются больным, имеющим повышенный риск развития НПВП-гастропатии (лицам пожилого возраста, при наличии в анамнезе язвенной болезни, при злоупотреблении алкоголем и др.) [8].

### Профилактика и лечение НПВП-индуцированных язв

Патогенетические механизмы формирования язв при использовании НПВП могут быть сгруппированы в две категории – незави-

симую (первая фаза действия) и зависимую (вторая фаза действия) от ингибирования фермента *циклооксигеназы* (ЦОГ), участвующего в синтезе ПГ [17, 20, 21].

В первую фазу, продолжающуюся в среднем до 2 нед, НПВП оказывают местно-раздражающее действие. Эти препараты, являясь слабыми органическими кислотами, в желудочном соке находятся в неионизированном состоянии и за счет липофильности свободно диффундируют в интрацеллюлярные пространства. В дальнейшем они ионизируются, становятся водорастворимыми и через мембраны эпителиальных клеток проникают в цитоплазму, где накапливаются в очень высокой концентрации, вызывая локальные токсические эффекты, которые практически не зависят от ингибирования ЦОГ. В результате в СОЖ возникают подслизистые геморрагии и эрозии, которые в условиях ацидопептической агрессии трансформируются в язвы. В течение первых 2 нед от начала приема НПВП данный механизм повреждения СОЖ является ведущим и может быть устранен при использовании НПВП с энтеросолюбильной оболочкой или содержащих компоненты, связывающие соляную кислоту и/или пепсин.

Вторая фаза действия НПВП обусловлена блокадой ЦОГ и как следствие – снижением в СОЖ концентрации простагландинов, обладающих цитопротективным эффектом, который реализуется через множество механизмов, включая стимуляцию секреции бикарбонатов, слизи, ионного транспорта в клетках, повышение кровотока в СОЖ, увеличение клеточной пролиферации, продукции цАМФ, поддержание концентрации сульфгидрильных компонентов в СОЖ, стабилизацию клеточных лизосом, клеточных мембран и др.

При использовании НПВП более 3 мес, в том числе в энтеросолюбильной оболочке, а также при парентеральном и ректальном введении, резко возрастает риск на-

рушения простагландинзависимых механизмов защиты СОЖ и образования локальных эрозий, которые в присутствии соляной кислоты и пепсина углубляются и превращаются в язвы. При этом показано, что в формировании язв, ассоциированных с приемом НПВП, роль пепсина как агрессивного фактора является более важной, чем при ассоциированных с *H. pylori* изъязвлениях. Следовательно, для предупреждения повреждений и лечения язв, обусловленных приемом НПВП, необходимо более выраженное подавление соляной кислоты и, соответственно, уменьшение активности пепсина.

В лечении таких язв основная роль принадлежит ИПП, которые назначаются в стандартной дозе в один или два приема в сутки. Продолжительность лечения должна составлять не менее 4 нед (до рубцевания язв) с дальнейшим переходом на поддерживающую терапию ИПП в стандартной дозе один раз в сутки. При больших язвах желудка одновременно с ИПП целесообразно назначать не менее чем на 2 нед цитопротективные препараты. Если прием НПВП жизненно необходим, на фоне кислотодепрессивной терапии лечение ими можно продолжать, не снижая дозы и не изменяя формы их введения, в том числе не отменяя сопутствующий прием глюкокортикоидов и цитостатиков [19].

При обнаружении *H. pylori* мнения о целесообразности проведения эрадикационной терапии неоднозначны. Тем не менее при необходимости продолжения терапии НПВП или низкими дозами аспирина, а также при наличии факторов риска развития структурных изменений СОЖ (язвенный анамнез; возраст старше 65 лет; одновременное назначение глюкокортикоидов, цитостатиков; систематический, свыше 6 нед, прием препаратов; курение; прием алкоголя и др.), целесообразно ее проведение, что рекомендовано решениями 3-го Маастрихтского консенсуса.

Профилактика развития язв при приеме НПВП сводится к уменьшению дозы и продолжительности их применения, использованию или низкотоксичных ингибиторов ЦОГ 1 (ибупрофена, диклофенака), или селективных ингибиторов ЦОГ 2. У пациентов с наличием высокого риска серьезных осложнений необходимо использовать ИПП один раз в сутки в течение всего периода приема НПВП.

Учитывая, что среди пациентов, использующих в лечении НПВП, большую часть составляют больные старших возрастных групп, имеющих сопутствующие заболевания, требующих медикаментозной терапии, важно правильно выбрать препарат для профилактики и лечения последствий приема НПВП. В клиническом плане помимо антисекреторного эффекта чрезвычайно важными свойствами, которые учитываются при выборе ИПП, являются низкий уровень взаимодействия с другими лекарственными средствами и отсутствие кумулятивного эффекта при длительном применении. По этим параметрам выделяется пантопразол, у которого потенциал лекарственных взаимодействий значительно уже, чем у других представителей группы ИПП.

Так, в ряде клинических исследований показано, что пантопразол не взаимодействует с антацидными препаратами, антипирином, кофеином, этанолом, что позволяет использовать его в комплексном лечении пептических изъязвлений различного генеза, в том числе при приеме ulcerогенных медикаментов. Если прием НПВП жизненно необходим, на фоне кислотоингибирующей терапии лечение ими можно продолжать, не снижая дозы и не изменяя формы их введения, в том числе не отменяя сопутствующий прием глюкокортикоидов и цитостатиков [4, 8].

Тем не менее при необходимости продолжения терапии НПВП или низкими дозами аспирина, а также при наличии факторов риска развития структурных изменений

СОЖ (язвенный анамнез; возраст старше 65 лет; одновременное назначение глюкокортикоидов, цитостатиков; прием препаратов свыше 6 нед; курение; прием алкоголя и др.) целесообразно проведение профилактического лечения пантопразолом один раз в сутки в стандартной дозе (40 мг) в течение всего срока приема НПВП.

Профилактика развития язв при терапии НПВП сводится к уменьшению дозы и продолжительности их применения, использованию или низкотоксичных ингибиторов ЦОГ 1 (ибупрофена, диклофенака), или селективных ингибиторов ЦОГ 2. Данные исследований позволяют утверждать, что пантопразол эф-

фективен в лечении пациентов с НПВП-ассоциированными пептическими язвами [1, 6, 15]. Так, в рандомизированном исследовании через 4 нед заживление у пациентов с гастродуоденальными НПВП-индуцированными изъязвлениями, подтвержденное результатами эндоскопии, отмечено у 87% пациентов, принимавших пантопразол в дозе 40 мг в сутки, у 75% – омепразол и у 72% – мизопростол в дозе 800 мкг в сутки. Все дефекты СОЖ зажили через 8 нед [6].

Таким образом, в арсенале врачей в настоящее время для профилактики НПВП-индуцированных поражений слизистой оболочки желудка в группе риска (лица пожи-

лого возраста, язвенная болезнь в анамнезе, злоупотребление алкоголем, курение и др.) и лечение развившихся гастропатии и изъязвлений есть эффективные средства – ингибиторы протонной помпы, применение которых безопасно и обычно достаточно для предупреждения и/или лечения осложнений НПВП-терапии. Пантопразол (Панум), как ИПП, имеющий минимальные межлекарственные взаимодействия и влияние на систему цитохрома P450 и обеспечивающий продолжительный и устойчивый кислотоснижающий эффект, является препаратом первой линии.

## Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии // Рос. мед. журн. – 2001. – № 1.
2. Исаков В.А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении / Клин. фармакол. терап. – 2004. – №1. – С. 26–32.
3. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии. – М.: Академкнига, 2001. – 304 с.
4. Каратеев А.Е. Лечение и медикаментозная профилактика НПВП-гастропатии: основные положения // Фарматека. – 2006. – № 6. – С. 37–45.
5. Лопина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 2. – С. 38–44.
6. Ткач С.М. Сходства и различия ингибиторов протонной помпы: какой препарат считать оптимальным? // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2 (12). – С. 89–93.
7. Ушкалова Е.А., Шугурова И.М. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы // Фарматека. – 2003. – № 7 (70).
8. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Овчинникова Н.И., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Гусейнова Л.А., Солуянова И.П. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 64–69.
9. Andeisson T., Andren K., Cederberg C. et al. Effects of omeprazole and cimetidine on plasma diazepam levels // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1990. – N 39. – P. 51–54.
10. Arroyo Vfflarino M., Lanar Arbeloa A., Esteva Diaz F. et al. Effects of long-term treatment with lansoprazole and omeprazole on serum gastrin and the fundic mucosa // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 1997. – Vol. 89 (5). – P. 347–356.
11. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors // Drug Safety. – 2006. – Vol. 29 (9). – P. 769–784.
12. Brunner G., Harke U. Long-term therapy with pantoprazole in patients with peptic ulceration resistant to extended high-dose ranitidine treatment // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1994. – 8 (Suppl. 1). – P. 59–64.
13. Chong E.B., Ensom M.H. Pharmacogenetics of the Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 23. – P. 460–471.
14. Forte J.G., Forte G.M., Saltman P. K<sup>+</sup>-stimulated phosphatase of microsomes from gastric mucosa // J. Cell. Physiol. – 1967. – Vol. 69. – P. 293–304.
15. Hawkey C.J., Langman M.J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 600–608.
16. Kliem V., Bahlmann J., Hartmann M. Pharmacokinetics of pantoprazole in patients with end-stage renal failure // Nephrol Dial Transplant. – 1998. – N. 3. – P. 1189–1193.
17. Klinkenberg-Knol E., Nelis F., Dent J. et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118 (4). – P. 661–669.
18. Kromer W. Similarities and Differences in the Properties of Substituted Benzimidazoles: A Comparison between Pantoprazole and Related Compounds // Digestion. – 1995. – Vol. 56. – P. 443–454.
19. Mearin F., Ponce J. Potent acid inhibition: summary of the evidence and clinical application // Drugs. – 2005. – Vol. 65 (Suppl. 1). – P. 113–126.
20. Pospai D., Cadiot G., Vissuzaine C. et al. Fundic mucosa of OERD patients continuously treated with ranitidine: comparison with omeprazole-treated patients and controls // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 108 (Suppl.). – P. 194.
21. Van Rensburg C., Honiball P., Van Zyl J. et al. Safety and efficacy of pantoprazole 40 mg daily as relapse prophylaxis in patients with healed reflux oesophagitis – a 2-year follow-up // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13 (8). – P. 1023–1028.

УДК (616.36-002.12:578.889)-07:(616.15+616.36)-074

## Эффективность и безопасность препарата «Альтевир»<sup>®</sup> при лечении больных хроническим гепатитом С

<sup>1</sup> О.В. Корочкина, <sup>2</sup> Н.И. Гейвандова, <sup>3</sup> Л.И. Ратникова, <sup>4</sup> В.Г. Морозов, <sup>5</sup> Ю.А. Кашуба, <sup>4</sup> Л.М. Хайдарова, <sup>3</sup> Н.Н. Гречущева, <sup>2</sup> А.В. Ягода, <sup>2</sup> П.В. Корой, <sup>5</sup> Л.И. Бертрам, <sup>1</sup> Е.А. Михайлова, <sup>4</sup> Л.М. Топорнина, <sup>3</sup> М.И. Пермитина, <sup>6</sup> Г.А. Савинова, <sup>4</sup> Е.Б. Бунькова, <sup>7</sup> Ю.А. Топорищев, <sup>3</sup> Н.Н. Лаврентьева, <sup>1</sup> Т.В. Окрыткова, <sup>7</sup> Л.А. Соколова, <sup>8</sup> Н.И. Миронова, <sup>9</sup> А.К. Будаева, <sup>9</sup> И.В. Осе, <sup>9</sup> Е.Л. Андрианова

<sup>1</sup> ГУЗ Нижегородской области «Инфекционная клиническая больница № 2»;

<sup>2</sup> ГУЗ «Ставропольский краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»;

<sup>3</sup> МУЗ Городская клиническая больница № 8, г. Челябинск;

<sup>4</sup> МК «Гепатолог», г. Самара;

<sup>5</sup> ГОУВПО «Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»;

<sup>6</sup> МЦ «Уральский», г. Екатеринбург;

<sup>7</sup> МУЗ «Городская клиническая больница № 2 им. В.И. Разумовского», г. Саратов;

<sup>8</sup> МУЗ Центральная клиническая больница, г. Ульяновск;

<sup>9</sup> ООО «ФАРМАПАРК», Россия

**Цель исследования.** Оценить эффективность и безопасность применения препарата «Альтевир»<sup>®</sup> (интерферон альфа-2b) в комплексной терапии хронического гепатита С (ХГС).

**Материал и методы.** В открытое клиническое мультицентровое исследование (фаза IV) включено 79 взрослых пациентов с ХГС, которым проведена комплексная терапия препаратом «Альтевир»<sup>®</sup> в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в комбинации с рибавирином. Длительность терапии составила 24 и 48 нед в зависимости от генотипа вируса. Для оценки эффективности лечения пациенты были разделены на группы с повышенной и нормальной активностью аминотрансфераз. Анализ проводился по количеству пациентов, достигших раннего вирусологического ответа (РВО), устойчивого вирусологического ответа (УВО). Профиль безопасности применения Альтевира<sup>®</sup> оценивался в зависимости от генотипа вируса и длительности терапии.

**Результаты.** В группе пациентов с ХГС с повышенной активностью аминотрансфераз УВО был достигнут у 25% пациентов с 1b генотипом и в 86,7% случаев у пациентов со 2-м и 3a генотипом. В группе с нормальной активностью аминотрансфераз УВО был достигнут у 53% пациентов с 1b генотипом, в 88,9% случаев – у пациентов со 2-м и 3a генотипом. Структура и частота зарегистрированных побочных эффектов соответствовала опубликованным ранее данным, все побочные эффекты легко купировались.

**Вывод.** «Альтевир»<sup>®</sup> – эффективный препарат в комплексной терапии ХГС в первую очередь у пациентов со 2-м и 3a генотипом как с нормальной, так и повышенной активностью аминотрансфераз, а также с генотипом вируса 1b с нормальной активностью этих ферментов при условии достижения РВО.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, Альтевир<sup>®</sup>, интерферон альфа-2b.

## Efficacy and safety of Altevir® at treatment of patients with chronic hepatitis C

O.V. Korochkina, N.I. Geyvandova, L.I. Ratnikova, V.G. Morozov, Yu.A. Kashuba, L.M. Khaydarova, N.N. Grechusheva, A.V. Yagoda, P.V. Koroy, L.I. Bertram, Ye.A. Mikhaylova, L.M. Topornina, M.I. Permitina, G.A. Savinov, Ye.B. Bunkova, Yu.A. Toporishchev, N.N. Lavrent'yeva, T.V. Okrytkova, L.A. Sokolova, N.I. Mironov, A.K. Budayeva, I.V. Ose, Ye.L. Andrianova

**Aim of investigation.** To estimate efficacy and safety of the drug «Altevir»® (interferon alpha-2b) in complex treatment of *chronic hepatitis C* (CHC).

**Material and methods.** Overall 79 adult patients with CHC were included in the open clinical multi-center study (phase IV), that underwent complex treatment by Altevir® 3 million MU 3 times per week along with ribavirin. Duration of treatment was 24 and 48 wks according to genotype of the virus. For evaluation of treatment efficacy patients were separated into groups with high and normal aminotransferases activity. Analysis was carried out by the number of patients who have achieved *rapid viral response* (RVR), *sustained viral response* (SVR). Safety profile of Altevir® application was estimated in relation to virus genotype and duration of treatment.

**Results.** In group of patients with CHC with high activity of aminotransferases SVR has been achieved in 25% of patients with genotype 1b and in 86,7% of cases in patients with genotype 2 and 3a. In group with normal activity of aminotransferases SVR has been achieved in 53% of patients with genotype 1b, in 88,9% of cases – in patients with genotype 2 and 3a. The pattern and frequency of the registered side effects corresponded to the previously published data, all side effects were easily eliminated.

**Conclusion.** «Altevir»® is an efficient drug for complex treatment of CHC first of all for patients with genotypes 2 and 3a both with normal, and elevated activity of aminotransferases, as well as for those with virus genotype 1b with normal activity of these enzymes in the case of RVR achievement.

**Key words:** chronic hepatitis C, Altevir®, interferon alpha-2b.

**Н**есмотря на относительно продолжительную историю исследования, *вирусный гепатит С* (ВГС) до сих пор остается центральной проблемой инфекционной гепатологии. Широкое распространение, высокая способность вызывать хронизацию процесса, изменчивость вируса и трудности создания вакцины определяют интерес к этой инфекции.

Интерферонотерапия применяется для лечения вирусных гепатитов около 20 лет. Первоначально была разработана классическая схема лечения ВГС препаратами *интерферона альфа* (ИФН альфа): 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в течение 6 мес и более. Стабильных положительных результатов при применении подобной схемы удавалось достичь не более чем у 20–25% больных [12]. Позднее была предложена комбинация ИФН альфа с рибавирином, которая эффективно используется до сих пор [10].

В результате многочисленных исследований выработаны крите-

рии лабораторной диагностики вирусных гепатитов, показания и противопоказания к применению рекомбинантных интерферонов, а также дозы и критерии эффективности интерферонотерапии. В соответствии с рекомендациями Парижского консенсуса по ХГС (2002 г.) [2] и Российского консенсуса по гепатиту С [1], терапией первой линии ХГС является сочетание пегилированного интерферона с рибавирином. Однако стоимость такого лечения слишком высока, в связи с чем не теряет актуальности использование стандартных рекомбинантных интерферонов.

На сегодняшний день эффективность и безопасность применения ИФН альфа-2b в комплексной терапии ХГС хорошо изучены. Определены длительность терапии, дозы препаратов, основные прогностические признаки успешности проводимого лечения. Несмотря на это, сохраняется необходимость проведения и дополнительных клинических исследований как для подтверждения эффективности но-

вых препаратов интерферонов, выходящих на коммерческий рынок, так и для уточнения схем лечения с учетом индивидуализации подбора терапии.

Настоящее исследование посвящено изучению эффективности препарата «Альтевир»® (МНН – интерферон альфа-2b) в комбинированной этиотропной терапии ХГС (Альтевир® + рибавирин). Препарат «Альтевир»® производится компанией ООО «ФАРМАПАРК» (Россия), маркетинг и продвижение осуществляет компания ОАО «Фармстандарт». Препарат представляет собой высокоочищенный рекомбинантный белок, полученный по технологии рекомбинантных ДНК с использованием генно-инженерного штамма *Escherichia coli*. В рамках исследования проведена оценка частоты развития РВО, вирусологического ответа по окончании курса лечения (ООТ) и УВО на фоне терапии Альтевиром® в комбинации с рибавирином. Также проанализирована динамика основных гематологических и биохимических показателей

Таблица. 1. Распределение больных по полу, возрасту, массе тела, вирусной нагрузке и генотипу, абс. число (%)

Показатель	Группа А (n=52)	Группа В (n=27)
Генотип:		
1b	21 (40,4)	18 (66,7)
2–3a	31 (59,6)	9 (33,3)
Возраст, годы	32±8,8	30,0±8,9
Пол:		
женский	24 (46)	11 (59)
мужской	28 (54)	16 (41)
Вирусологическая нагрузка:		
высокая	7 (13,5)	5 (18,5)
низкая	45 (86,5)	22 (81,5)
Масса тела, кг:		
мужчин	76,9±13,3	67,2±8,1
женщин	58,6±12,7	62,1±11,1

на фоне лечения. Получен профиль безопасности применения комплексной терапии Альтевира® и рибавирина при лечении пациентов с ХГС.

### Материал и методы исследования

Исследование проводилось как открытое клиническое мультицентровое. В нем приняли участие 8 клинических центров России, работавших по единому протоколу. В исследование были включены 79 пациентов с 1b, 2-м и 3a генотипом в возрасте от 18 до 55 лет. Вирусная нагрузка у большинства пациентов была невысокая (менее  $2 \times 10^6$  копий в мл). Более подробно характеристика пациентов приведена в табл. 1. Показатели клинического анализа крови у всех пациентов находились в пределах нормы

до начала терапии и достоверно не отличались в разных группах. Больные были проинформированы о целях и задачах исследования и подписали информированное согласие на участие в нем.

В исследование включено 79 взрослых пациентов с установленным диагнозом «хронический гепатит С». В группу А вошли 52 пациента с повышенным уровнем активности АлАТ в 1,5 и более раз. В группу В включено 27 пациентов с нормальным уровнем активности АлАТ. Перед началом терапии определяли генотип вируса гепатита С–HCV (рис. 1). В исследование не включали беременных и кормящих грудью женщин, а также пациентов с сопутствующими заболеваниями: гепатиты А и В, ВИЧ-инфекция, аутоиммунный тиреоидит, тяжелые психические заболевания, с выраженной тромбоцитопенией

(количество тромбоцитов менее  $90 \times 10^9$ /л) и лейкопенией (количество лейкоцитов менее  $3 \times 10^9$ /л). До начала исследования пациентам не проводилась терапия рекомбинантными интерферонами и препаратами прямого противовирусного действия.

Пациенты получали лечение препаратом «Альтевир»® в дозировке 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в комбинации с коммерческими препаратами рибавирина различных производителей, которые назначались перорально в дозах согласно рекомендациям, существовавшим на момент начала исследования (2006 г.). Пациенты, инфицированные 1b генотипом ВГС с массой тела менее 75 кг, получали 1000 мг рибавирина ежедневно, а пациенты с массой тела 75 кг и выше – 1200 мг ежедневно. Инфицированные же 2-м или 3a генотипом ВГС получали 800 мг рибавирина ежедневно вне зависимости от массы тела. Продолжительность лечения составляла 48 нед для пациентов, инфицированных 1b генотипом HCV, и 24 нед – инфицированных 2-м или 3a генотипом HCV. Лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, HCV РНК) и клинические осмотры проводились в соответствии с дизайном исследования (рис. 2).

Противовирусная терапия прекращалась досрочно при отсутствии РВО, при появлении одного из критериев исключения, а также у пациентов с РВО и вирусологическим рецидивом на 24-й и 36-й неделях лечения. Пациентам, у которых терапия была прекращена досрочно, проводилась комбинированная терапия с оценкой ее безопасности и эффективности.

Больные находились под наблюдением во время лечения и в течение 6 мес после окончания терапии для контроля УВО.

При анализе безопасности все пациенты были разделены на группы в зависимости от генотипа и, соответственно, длительности противовирусной терапии. В первую

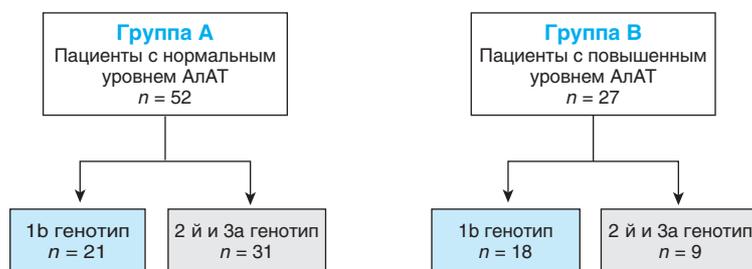


Рис. 1. Распределение пациентов по группам

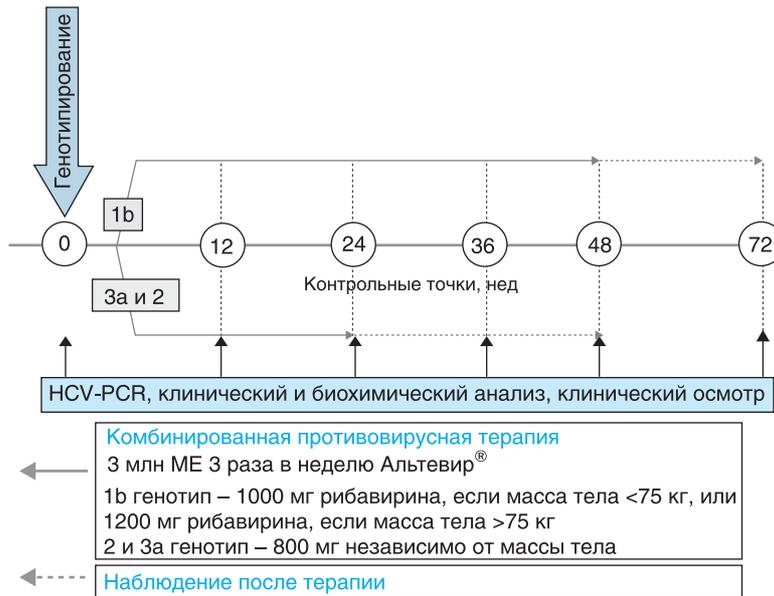


Рис. 2. Дизайн исследования

группу вошли пациенты с генотипом 2 и 3a, проходившие лечение в течение 24 нед (39 пациентов), во вторую – пациенты с генотипом 1b (40 пациентов), лечившиеся в течение 48 нед. Регистрировались все *нежелательные реакции* (НР), возникавшие в период лечения. Отмечалась длительность НР, интенсивность, а также связь с проводимой терапией и потребность в медикаментозной коррекции. При анализе эффективности терапии пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня активности аминотрансфераз. В группу А вошли пациенты с повышенным уровнем их активности, в группу Б – с нормальным. Эффективность лечения оценивалась по критериям достижения РВО, ООТ и УВО.

При анализе полученных результатов использовали описательные методы статистики (определение средних значений и стандартного отклонения). Достоверность различий оценивали методами непараметрической статистики для зависимых (по Wilcoxon) и независимых выборок (по Mann-Whitney). Статистически значимыми считали различия результатов при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

### Оценка эффективности

В группе А РВО был достигнут у 55% пациентов, инфицированных HCV с 1b генотипом, и в 100% случаев – при 2-м и 3a генотипах. ООТ был достигнут у 30% пациентов, инфицированных вирусом с 1b генотипом, а у пациентов

со 2-м и 3a генотипом – в 90% случаев. УВО зарегистрирован у 25% пациентов, инфицированных HCV с 1b генотипом, и в 86,7% случаев у пациентов со 2-м и 3a генотипом вируса.

В группе В РВО был достигнут у 65% пациентов, инфицированных вирусом с 1b генотипом. В данной подгруппе ООТ был достигнут у 53% пациентов. У всех пациентов, достигших ООТ, был зарегистрирован УВО. У пациентов, инфицированных HCV со 2-м и 3a генотипом, РВО отмечен в 89% случаев. У всех пациентов со 2-м и 3a генотипами, достигших РВО, HCV РНК не обнаруживалась как по окончании терапии, так и через 6 мес после лечения, то есть УВО отмечен в 89% случаев (рис. 3).

Нормализация биохимических показателей у пациентов, достигших РВО, в обеих группах отмечена к 12-й неделе терапии и сохранялась в пределах нормальных значений на протяжении всего периода лечения и наблюдения.

Высокая эффективность препарата «Альтевир»® у пациентов с ХГС, обусловленным вирусом со 2-м и 3a генотипом, отмеченная в исследовании, доказывает, что на сегодняшний день этот препарат способен конкурировать не только с зарубежными аналогами, но и с пегилированными интерферонами.

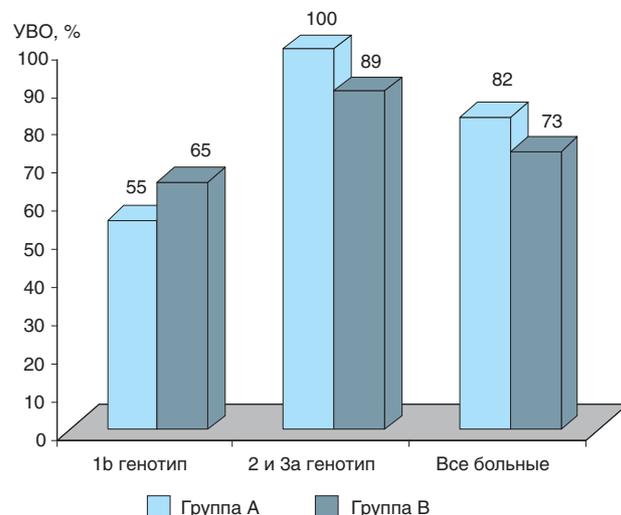


Рис. 3. Эффективность применения препарата «Альтевир»® в комплексной терапии ХГС. Группа А – с повышенным уровнем АлАТ в начале исследования; группа В – с нормальным уровнем АлАТ в начале исследования

Таблица 2. Результаты морфологического исследования пациентов с нормальным уровнем активности аминотрансфераз до начала терапии, абс. число (%)

Параметр	Показатель
Индекс гистологической активности (по R.G. Knodell):	
минимальная степень (1–3)	1 (5,5)
низкая степень (4–8)	13 (72,2)
умеренная степень (9–12)	4 (22,2)
высокая степень (13–18)	–
Степень фиброза (по V.J. Desmet):	
1-я	9 (50)
2-я	9 (50)

Показатель эффективности применения стандартных интерферонов в лечении ХГС у данной группы больных варьирует от 40 до 80% при различном дизайне исследования [3, 6, 11]. Для ИФН альфа-2b в исследовании, сопоставимом по дизайну и размеру выборки, ранее была показана эффективность достижения УВО у 81% пациентов, инфицированных не 1-м генотипом [6]. В исследованиях пегилированных интерферонов при лечении пациентов с не 1-м генотипом приводятся показатели эффективности от 72 до 86% [2, 4, 7, 8]. Относительно невысокая стоимость лечения и сопоставимая с пегилированными ИФН альфа-2b эффективность позволяет рассматривать Альтевир® для больных со 2-м и 3а генотипом HCV в качестве препарата выбора.

У пациентов с ХГС, инфицированных вирусом 1b генотипа, эффективность комбинированной терапии Альтевиром® и рибавирином была значительно ниже. УВО достигнут только у 25% пациентов в группе с повышенным уровнем активности АлАТ и у 41,2% в группе с нормальным. В группе с повышенным уровнем активности аминотрансфераз результат лечения соответствует литературным данным для стандартных интерферонов. По результатам зарубежных исследований, проведенных по сопоставимым схемам с 1998 по 2006 г., эффективность ИФН альфа-2b составляет 20–35% [2, 11].

Отдельно стоит остановиться на группе пациентов с нормальным уровнем активности аминотрансфераз. Пациенты с нормальным уровнем активности АлАТ и определяемой в крови HCV РНК составляют 20–40% пациентов с хроническим течением заболевания [6, 7, 13]. Несмотря на отсутствие биохимического синдрома цитолиза, у таких пациентов часто имеются гистологические признаки гепатита, в том числе прогрессирующего [9]. В данном исследовании пациентам, инфицированным 1b генотипом с нормальным уровнем активности АлАТ, для обоснования назначения противовирусной терапии до начала лечения была выполнена биопсия печени. У большинства пациентов (72,2%) отмечена низкая степень гистологической активности гепатита (4–8 по R.G. Knodell), 4 пациента имели умеренную степень активности (9–12), только у 1 пациента регистрировалась минимальная степень активности (2) (табл. 2).

Во многих работах ранее обсуждался вопрос о необходимости лечения больных с нормальным уровнем активности аминотрансфераз. В частности, Согласительная конференция EASL (1999 г.) не рекомендовала интерферонотерапию пациентам с ХГС и нормальным уровнем активности АлАТ [2]. Наши данные, так же как и результаты ряда зарубежных исследований [6, 7, 13], указывают на высокую эффективность и хорошую

переносимость лечения таких пациентов. Проведение интерферонотерапии в этих случаях позволяет приостановить или уменьшить степень развития фиброза печени, улучшить прогноз и качество жизни пациентов с ХГС.

В последнее время происходит критическое осмысление роли различных лабораторных показателей, способствующих правильному выбору терапии для пациентов с ХГС. В первую очередь это относится к молекулярно-биологическим маркерам HCV – генотипу и вирусной нагрузке. Проведенные исследования эффективности интерферонотерапии показали, что для выбора длительности терапии и дозы применяемых препаратов основное значение имеет генотип вируса гепатита С. Согласно современным представлениям, уровень HCV РНК не ассоциируется с тяжестью заболевания. Большое значение для клинической практики имеет не столько исходное количество HCV РНК до начала терапии, сколько отсутствие HCV РНК в крови через 4 и 12 нед.

Наличие РВО является прогностически благоприятным признаком для оценки эффективности терапии, указывающим на целесообразность проведения длительного курса комбинированной терапии. Напротив, среди пациентов без РВО частота развития УВО ничтожно мала. Согласно этим представлениям, пациентам, у которых после 12 нед лечения в крови обнаруживалась HCV РНК, прекращали комплексную терапию Альтевиром® и рибавирином.

Полученные результаты по оценке эффективности препарата «Альтевир»® подтверждают целесообразность его применения в комплексной терапии ХГС в первую очередь у пациентов, инфицированных 2-м и 3а генотипом HCV как с нормальным, так и повышенным уровнем активности аминотрансфераз, а также с генотипом вируса 1b и нормальным уровнем активности этих ферментов при условии достижения РВО. Для

Таблица 3. Профиль безопасности пациентов, получавших комплексную противовирусную терапию препаратом «Альтевир»® и рибавирином, абс. число (%)

Нежелательный эффект	Длительность курса (генотип)		Всего пациентов с ХГС
	24 нед (2–3а генотип)	48 нед (1b генотип)	
Общие реакции:			
головная боль	4 (10,2)	4 (10)	8 (10,1)
гриппоподобный синдром	26 (66,6)	30 (77,5)	56 (70,1)
боль в месте введения препарата	2 (5,1)	0	2 (2,5)
снижение аппетита	3 (7,7)	3 (7,5)	6 (7,6)
Со стороны ЖКТ:			
тошнота	2 (5,1)	2 (5)	4 (2,5)
Со стороны костно-мышечной системы:			
миалгия	1 (2,6)	1 (2,5)	2 (2,5)
артралгия	2 (5,1)	1 (2,5)	3 (3,79)
Со стороны ЦНС:			
депрессия	–	1 (2,6)	1 (2,6)
раздражительность	2 (5,1)	2 (5)	4 (2,5)
Гематологическое нарушение:			
анемия	2 (5,1)	5 (12,5)	7 (8,8)
нейтропения	3 (7,7)	1 (2,5)	4 (5)
лейкопения	2 (5,1)	4 (10)	6 (7,6)
тромбоцитопения	2 (5,1)	2 (5)	4 (5)
Дерматологические реакции:			
алопеция	1 (2,6)	3 (7,5)	4 (5)
кожный зуд	3 (7,7)	4 (10)	7 (8,8)
сухость кожи	2 (5,1)	3 (7,5)	5 (6,3)
Сыпь	2 (5,1)	6 (15)	8 (10,1)
Крапивница	1 (2,5)	0	1 (1,3)
Аутоиммунный тиреоидит	–	2 (5)	2 (2,5)

пациентов с 1b генотипом и повышенным уровнем активности аминотрансфераз целесообразно назначение пегилированных форм ИФН альфа.

### Оценка безопасности

При анализе безопасности применения Альтевира® оценивалось состояние всех пациентов. Они были разделены на группы по генотипу и, соответственно, длительности терапии. В табл. 3 приведены НР, зарегистрированные на фоне лечения Альтевиром® и рибавирином. В целом все зарегистрированные НР характерны для терапии препаратами интерферо-

нов и рибавирина. Профиль безопасности, полученный в данном исследовании, сопоставим с результатами, полученными ранее для других препаратов ИФН альфа-2b [11]. Достоверных различий между группами, получавшими лечение в течение 24 и 48 нед, не обнаружено. Серьезные НР в данном исследовании не зарегистрированы, за исключением 3 случаев (все пациенты с 1b генотипом): у 2 пациентов развился аутоиммунный тиреоидит на 9-й и 13-й неделях лечения, у 1 – депрессия – на 24-й неделе лечения. Им терапия была отменена.

Наиболее распространенной НР при применении интерферона

является гриппоподобный синдром (ГС), характеризующийся общими симптомами: лихорадка как с предшествующими ознобами и последующей потливостью, так и без данных проявлений, головная боль, миалгии, артралгии. Возникновение ГС обусловлено фармакологическим действием ИФН альфа, так как интерферон стимулирует выработку ряда цитокинов, в частности индукторов реакции воспаления (IL-1 и IL-6) [5]. ГС возникал через 4–5 ч после введения Альтевира® и легко купировался парацетамолом в стандартной дозировке. ГС зарегистрирован у 30 из 39 пациентов (77,5%) в группе с 1b генотипом и у 26 из 40 пациентов (66,6%) в группе со 2-м и 3а генотипами.

У подавляющего большинства больных ГС полностью исчезал через 2–4 нед интерферонотерапии (98%), при этом у 42% он отмечен только на 1-ю инъекцию Альтевира® (42%). Также регистрировались головная боль и снижение аппетита, частота их возникновения не превышала 10,2% в обеих группах.

Вторыми по частоте возникновения стоят гематологические нарушения, отмеченные у 26,4% пациентов. Наиболее часто регистрировалась анемия (8,8%) и лейкопения (7,6%). Необходимо отметить, что уровень гемоглобина и лейкоцитов в группах был достоверно снижен относительно показателей, полученных до лечения ( $p < 0,05$ ). Возникшие гематологические изменения регистрировались обычно с 4-й по 12-ю недели терапии. Начиная с 12-й недели гематологические показатели в группах достоверно не отличались от показателей до лечения.

У небольшого числа пациентов до окончания терапии сохранялись относительно низкие показатели уровня гемоглобина и количества лейкоцитов, которые быстро вернулись к исходным значениям после завершения курса лечения. В большинстве случаев гематологические нарушения не требовали коррекции дозы Альтевира®. Последняя проведена только 2 паци-

ентам с 1b генотипом HCV, у которых развилась лейкопения на 2-й и 5-й неделях. В первом случае была уменьшена доза Альтевира® с 3 млн МЕ в неделю до 3 млн МЕ 2 раза в эти же сроки на 2 нед с последующим возвратом к стандартной схеме. У второго пациента лечение было временно прекращено на 10 дней. После возобновления терапии доза рибавирина снижена до 800 мг в сутки (начальная доза – 1000 мг в сутки) до конца лечения. Оба пациента успешно завершили лечение с достижением УВО.

В ходе терапии у большинства пациентов в той или иной степени снижалось общее количество тромбоцитов. Данный показатель также нормализовался к моменту завершения терапии. Потребности в отмене терапии, коррекции доз или назначении дополнительного лечения в данном случае не возникало.

Для стандартных интерферонов характерно возникновение лейкопении и тромбоцитопении на фоне лечения, в то время как развитие анемии в большей степени отражает вклад рибавирина в профиль безопасности комплексной тера-

пии. Нейтропения, развивающаяся на фоне лечения, связана с влиянием обоих препаратов, входящих в состав комплексной терапии ХГС.

Из дерматологических реакций чаще всего отмечались сыпь (10,1%) и кожный зуд (8,8%). Кроме того, в ходе исследования были зарегистрированы: боль в месте введения препарата, тошнота, миалгия, артралгия, депрессия, раздражительность, алопеция, сухость кожи, крапивница. Эти реакции относятся к характерным для интерферонотерапии НР. Степень их выраженности была низкой, а частота возникновения не превышала 6,3%.

В проведенном исследовании структура и частота зарегистрированных побочных эффектов соответствовали данным о побочных явлениях, указанным в инструкции к медицинскому применению препарата.

В связи с незначительной выраженностью и продолжительностью НР, в частности ГС во время исследования, отмечалась высокая приверженность пациентов к лечению. Несколько пациентов (8) с 1b генотипом, у которых не был достигнут РВО, выразили настойчивое жела-

ние продолжить лечение. У них на протяжении лечения отмечалась нормальная активность аминотрансфераз, у одного достигнут ООТ.

## Заключение

Результаты клинического исследования продемонстрировали эффективность и безопасность препарата «Альтевир»® в комплексной терапии ХГС. На основании полученных данных, учитывая высокие показатели эффективности у пациентов со 2-м и 3а генотипом, комбинированную противовирусную терапию (Альтевир® + рибавирин) целесообразно рекомендовать в качестве терапии первой линии для пациентов данной группы.

Для пациентов с 1b генотипом и нормальным уровнем активности аминотрансфераз терапия Альтевиром® рекомендуется в качестве терапии выбора. Критерием продолжения лечения является достижение РВО. Для пациентов с 1b генотипом и повышенным уровнем активности аминотрансфераз предпочтительнее терапия пегилированными интерферонами.

## Список литературы

1. Материалы научно-практической конференции «Гепатит С (Российский консенсус)», 26–27 сентября 2000 г., Москва.
2. Consensus conference Treatment of hepatitis C, Maison de la Chimie, Paris, France, 27–28 February 2002.
3. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26–28. February 1999, Consensus Statement. European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol. 30. – P. 956–965.
4. Hadziyannis S.J., Sette H.Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140. – P. 346–355.
5. Jones T.H., Wadler S., Hupart K.H. Endocrine-mediated mechanisms of fatigue during treatment with interferon-alpha // *Semin. Oncol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 54–63.
6. Lee S.S., Sherman M. Pilot study of interferon-a and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values // *J. Viral Hepat.* – 2001. – N 8. – P. 202–205.
7. Mangia A., Spinzi G., Vuturo O. et al. Viral clearance in HCV viraemic patients with normal alanine aminotransferase after combination therapy: a controlled, open-labelled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 19. – P. 331–336.
8. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon a 2b plus ribavirin compared with interferon a 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 958–963.
9. Puoti C. HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels: normal does not always mean healthy // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 529–534.
10. Reichard O., Norkrans G., Fryden A. et al. Randomised, doubleblind, placebo-con-
11. Shepherd J., Jones J., Hartwell D. et al. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation // *Health Technol. Assess.* – 2007. – Vol. 11. – P. 1–8.
12. Varagona G., Brown D., Kibbler H. et al. Response, relapse and retreatment rates and viraemia in chronic hepatitis C treated with  $\alpha$ 2b interferon. A phase III study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1992. – P. 707–712.
13. Zeuzem S., Diago M., Gane E. et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. – *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127. – P. 1724–1732.

УДК 616.246-06-248-02

# Безопасность ингибиторов протонной помпы

Т.Л. Лапина

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко  
Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

**Цель обзора.** Представить данные о возможных лекарственных взаимодействиях и побочных эффектах ингибиторов протонной помпы (ИПП).

**Последние данные литературы.** Спектр нежелательных эффектов ИПП широко представлен в научной литературе, и по результатам многих крупномасштабных исследований, по своим характеристикам мало отличается от нежелательных эффектов блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина и плацебо. Наиболее значимо лекарственное взаимодействие с антагонистами витамина K, бензодиазепинами и фенитоином. Показано взаимодействие на уровне изоэнзима 2C19 цитохрома P450 с клопидогрелем, в результате которого снижается антиагрегантный эффект последнего. Прием ИПП может быть связан с увеличением риска развития остеопороза и внебольничной пневмонии, однако механизмы и клиническая значимость этих фактов требуют дальнейшего изучения.

**Заключение.** Высокая эффективность ИПП делает этот класс лекарственных средств одним из наиболее широко распространенных. Имеющиеся данные о лекарственном взаимодействии, основанные на большом клиническом опыте и результатах научных исследований, позволяют с высокой степенью достоверности спрогнозировать риск развития нежелательных эффектов для каждого конкретного пациента.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, клопидогрель, остеопороз, пневмония.

## Safety of proton pump inhibitors

T.L. Lapina

**The aim of review.** To present data on the possible drug interaction and side effects of *proton pump inhibitors* (PPI).

**Original positions.** The spectrum of undesirable effects of PPI is widely discussed in scientific literature, and according to results of many broad-scale studies, little differs from undesirable effects of H<sub>2</sub>-histamine receptor blockers and placebo. Drug interaction with vitamin K antagonists, benzodiazepines and phenytoin is the most significant. Interaction at the level of cytochrome P450 isoenzyme 2C19 with clopidogrel, that result in decrease of antithrombotic effect of the latter, was demonstrated. Intake of PPI can be related to increase of risk of osteoporosis and community-acquired pneumonia, however mechanisms and clinical significance of these data require further studying.

**Conclusion.** High efficacy of PPI makes this class of pharmaceuticals one of the most widespread. Available data on the drug interaction, based on significant clinical experience and results of scientific studies, allow to predict, with high degree of reliability, risk of undesirable effects for each specific case.

**Key words:** proton pump inhibitors, clopidogrel, osteoporosis, pneumonia.

**И**нгибиторы протонной помпы (ИПП) следует рассматривать как базисные препараты в лечении больных с широко распространенными и социально значимыми кислотозависимыми заболеваниями. ИПП принимают миллионы людей. При таких заболеваниях, как рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера–Эллисона, требуется длительное лечение – месяцы, годы, а иногда пожизненно. При условии большой потребности населения в этих препаратах и часто продолжительном их назначении, вопросы безопасности ИПП приобретают особую актуальность.

### Избирательность действия ИПП

Фармакологическая основа безопасности ИПП обеспечивается избирательностью их распределения и накопления в организме, а также специфичностью их взаимодействия с молекулой-мишенью –  $H^+$ -,  $K^+$ -зависимой АТФазой – протонным насосом париетальной клетки желез желудка. Чем выше

избирательность действия лекарственного средства, тем оно лучше переносится и вызывает меньшее число нежелательных реакций. ИПП распределяются главным образом внеклеточно и имеют небольшой объем распределения. После перорального приема всасывание ИПП происходит в тонкой кишке (лекарственные формы препаратов энтеросолюбильны), и он попадает в кровоток. Производное бензимидазола транспортируется к месту действия – слизистой оболочке желудка и путем диффузии накапливается в просвете секреторных канальцев париетальной клетки. Там происходит протонирование атома азота пиридинового кольца молекулы ИПП и переход в активную форму – сульфенамид, благодаря чему становится возможным связывание с тиоловыми группами цистеина в составе протонной помпы и блокирование этого фермента. Принципиальным свойством этого класса лекарственных препаратов является **избирательное накопление в кислой среде секреторных канальцев париетальной клетки**. Заряженные

(протонированные) формы замещенных бензимидазолов проникают через биологические мембраны хуже, чем незаряженные, поэтому они концентрируются там, где рН ниже рК и происходит их протонирование. В живой клетке есть компартменты с кислой средой – лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы, где рН 4,5–5,0. При полной стимуляции париетальной клетки рН секреторного канальца составляет 0,8. Таким образом, для избирательного накопления именно в секреторном канальце рК ИПП должен быть ниже 4,5. Концентрация этих препаратов в секреторных канальцах париетальной клетки в 1000 раз превосходит их концентрацию в крови [2, 19].

### ИПП и взаимодействие лекарственных средств

Так как метаболизм ингибиторов протонной помпы совершается в печени цитохромом P450, то эти препараты могут влиять на печеночный метаболизм других лекарственных средств. В клинической практике лекарственное взаимодействие с участием замещенных бензимидазолов редко имеет существенное значение (табл. 1). Тем не менее, например, рекомендуется тщательно наблюдать за пациентами, одновременно принимающими омепразол и фенитоин или варфарин. Возможно, что лансопризол влияет на метаболизм теофиллина через CYP1A2 [1].

Другой вариант лекарственного взаимодействия обусловлен активным влиянием ингибиторов протонной помпы на интрагастральный рН: препараты, абсорбция которых может меняться в зависимости от рН, скорее всего, неустойчивы в кислой или щелочной среде, относятся к слабым основаниям или слабым кислотам, или имеют рН-зависимую лекарственную форму. Увеличение абсорбции (для дигоксина, нифедипина, аспирина, мидазолама, диданозина, метадола, панкреатических ферментов),

Таблица 1. Взаимодействие лекарственных средств [1]

Лекарственное средство	Результат взаимодействия
Ингибиторы протонной помпы	
Противогрибковые: итраконазол кетоназол	Возможно снижение абсорбции итраконазола Снижение абсорбции кетоназола
Сердечные гликозиды: дигоксин	Возможно повышение плазменных концентраций дигоксина
Лансопризол	
Антациды и сукральфат Эстрогены и прогестагены: контрацептивы пероральные Противоэпилептические	Снижение абсорбции лансопризола Может ускоряться метаболизм пероральных контрацептивов Взаимодействие с лансопризолом варьирует
Омепразол	
Бензодиазепины: диазепам Противоэпилептические: фенитоин	Омепразол ингибирует метаболизм диазепама (возможно усиление действия) Усиление действия фенитоина

Таблица 2. Официальная статистика о взаимодействии лекарственных средств

Лекарственное средство	Количество проданных в мире упаковок, абс. число	Официально зарегистрированные случаи лекарственного взаимодействия (по данным FDA, США)			
		Антагонисты витамина К		Бензодиазепины, абс. число	Фенитоин, абс. число
		Абс. число	Частота на 1 млн проданных упаковок		
Омепразол	950 100 000	81	0,09	5	3
Лансопразол	195 400 000	21	0,11	8	2
Пантопразол	79 600 000	9	0,11	1	1

как правило, не имеет клинического значения. Снижение абсорбции описано для кетоконазола, итраконазола, цефподоксима, энроксацина, индинавира. Есть сообщения о снижении клинической эффективности кетоконазола и итраконазола при сочетанном применении их с ИПП.

Оценка важности лекарственных взаимодействий для омепразола, лансопразола и пантопразола за время, прошедшее с момента их появления на рынке (более 10 лет) в практическом здравоохранении, представлена в табл. 2. Официально зарегистрированы единичные клинически значимые случаи лекарственного взаимодействия на миллионы выписанных рецептов [13].

Представляется принципиально важным и значимым обнаруженное недавно взаимодействие ИПП и клопидогреля: имеются серьезные данные о том, что ИПП снижают антиагрегантный эффект клопидогреля, что несет риск развития соответствующих осложнений. Механизм такого взаимодействия изучается. Возможно, что омепразол ингибирует образование активного метаболита клопидогреля, который и обеспечивает собственно антиагрегантный эффект, возможно, это взаимодействие на уровне цитохрома P450 в печени (субъединица CYP2C19).

У больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, ретроспективно (по данным 2003–2006 гг.) оценивали исходы при лечении клопидогрелем в сочетании с ИПП, назначенными для предотвращения нежела-

тельных эффектов на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, и без назначения ИПП. При одновременном приеме клопидогреля и ИПП смерть и повторная госпитализация по поводу острого коронарного синдрома наступили у 29,8%, без ИПП – у 20,8%. Показатель *отношение шансов* (ОШ) составил 1,25 (95% ДИ 1,11–1,41). При анализе вторичных исходов больший риск повторных госпитализаций также наблюдался у лиц, которые одновременно принимали клопидогрель и ИПП (14,6% против 6,9%; ОШ 1,86; 95% ДИ 1,57–2,20), как и больший риск вмешательств для реваскуляризации (15,5% против 11,9%; ОШ 1,49; 95% ДИ 1,30–1,71). Повышение риска общей смертности зафиксировано не было (19,9% против 16,6%; ОШ 0,91; 95% ДИ 0,80–1,05). Прием ИПП без клопидогреля не был ассоциирован с риском смерти или повторной госпитализации (для  $n=6450$  ОШ 0,98; 95% ДИ 0,85–1,13) [9]. *Общество интервенционной кардиологии (SCAI)* на своей ежегодной конференции в мае 2009 г. выпустило пресс-релиз, в котором представлены итоги еще одного широкомасштабного исследования (16 690 больных, получавших клопидогрель после стентирования) и высказываются предостережения относительно одновременного назначения клопидогреля или тиклодипина и ИПП. Также приводятся данные о повышении частоты сердечно-сосудистых осложнений при применении такой комбинации препаратов.

### Побочные эффекты ИПП

Сами по себе ИПП редко вызывают побочные эффекты, скорее речь идет о нежелательных явлениях (adverse events), о которых сообщают пациенты, участвующие в клинических исследованиях, в том числе устанавливающих профиль безопасности препарата. Насколько эти нежелательные явления относятся непосредственно к эффекту бензимидазолов, можно судить не всегда, тем более что нередко частота побочных эффектов такая же, как и в плацебо-группе. Описываемые побочные эффекты, как правило, выражены незначительно и носят обратимый характер. Со стороны желудочно-кишечного тракта указывают диарею, запор, боль в животе, тошноту, преходящее повышение активности аминотрансфераз; со стороны центральной и периферической нервной системы – головную боль, головокружение, сонливость. Встречаются кожные реакции в виде сыпи и(или) зуда. Для различных ИПП имеются единичные наблюдения о выраженных побочных эффектах, непереносимости и идеосинкразии.

Доступны данные сравнения безопасности ИПП с ранее широко распространенными антисекреторными препаратами – блокаторами  $H_2$ -рецепторов, чьи фармакологические характеристики и особенности краткосрочного и длительного применения были хорошо изучены. Результаты анализа наиболее частых (превышающих 1%) нежелательных явлений при назначении омепразола ( $n=2818$ )

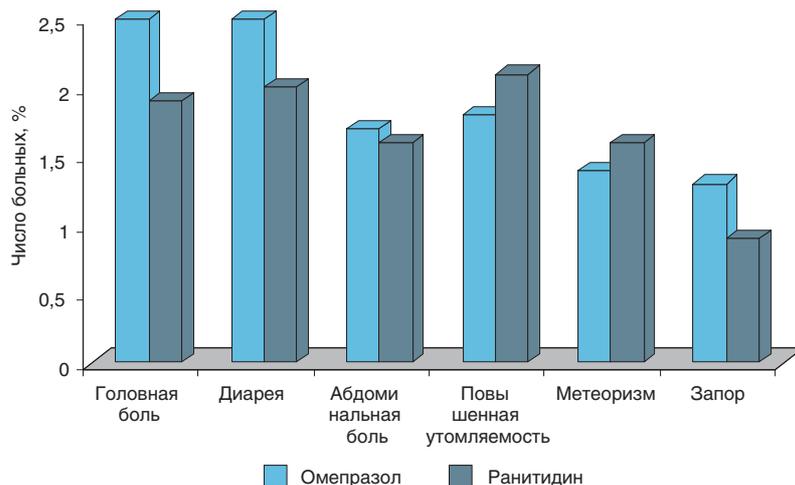


Рис. 1. Наиболее частые нежелательные явления при применении омепразола ( $n=2818$ ) и ранитидина ( $n=1572$ ) [10]

и ранитидина ( $n=1572$ ) на срок от 2 до 12 нед при язвенной болезни и рефлюкс-эзофагите представлены на рис. 1 [10]. По данным W. Creutzfeldt, профиль безопасности омепразола в клинических исследованиях за 10 лет, включивших 25 000 больных, такой же, как у блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина [3]. Имеются результаты сравнения безопасности различных ИПП между собой и с плацебо (рис. 2) [6]. Заключение этих исследований является то, что частота и профиль побочных эффектов этих лекарственных средств такой же, как у плацебо.

Из исследований, посвященных анализу длительного лечения ИПП, обратимся к результатам

Е.С. Klikenberg-Knol и соавт.: омепразол в дозе 20–40 мг использовали в качестве поддерживающего лечения больных с тяжелой формой *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)* [11]. Средний срок наблюдения 6,5 года, максимальный – 11,2 года. Средняя частота нежелательных явлений в год лечения составила 0,52%, что позволило авторам сделать вывод о безопасности длительной поддерживающей терапии омепразолом больных с рефлюкс-эзофагитом при высокой эффективности сохранения ремиссии (в среднем 1 эпизод обострения на 9,4 года наблюдения) [11].

Противопоказанием к назначению ИПП является только непере-

носимость препаратов этой группы. Коррекции дозы ИПП при почечной недостаточности не требуется, осторожность необходима только при выраженном нарушении функции печени.

### Побочные эффекты ИПП как мощных антисекреторных препаратов

Особого обсуждения заслуживают вопросы безопасности ИПП, связанные с их мощным антисекреторным эффектом. При применении препаратов этой группы развивается обратимая гипергастринемия, обусловленная реакцией G-клеток на повышение внутрижелудочного pH. Кислотная продукция регулируется по механизму отрицательной обратной связи: при сдвиге pH в щелочную сторону происходит активизация гастрин-продуцирующих клеток и секреция гастрина, который воздействует и на париетальные клетки непосредственно, и на enteroхромаффиноподобные (ECL) клетки. Гастрин и гистамин, продуцируемый ECL-клетками, служат активирующими стимулами для париетальных клеток – возобновляется кислотная продукция. При назначении ИПП интрагастральный pH находится под лекарственным контролем, а ответная гипергастринемия является ожидаемым эффектом.

Какими могут быть последствия гипергастринемии при длительном назначении ИПП? **В эксперименте на крысах** при долговременном введении ИПП показано существенное увеличение уровня гастрина и возможность возникновения карциноидных опухолей, исходящих из ECL-клеток. Причем гиперплазия ECL-клеток зависит от дозы ИПП и от пола животного [4, 7]. В дальнейшем были выделены существенные различия между вероятностью развития опухолей из ECL-клеток в эксперименте на крысах и при применении ИПП у человека: различная подверженность повреждению слизистой оболочки желудка гипергастринемии (в экс-

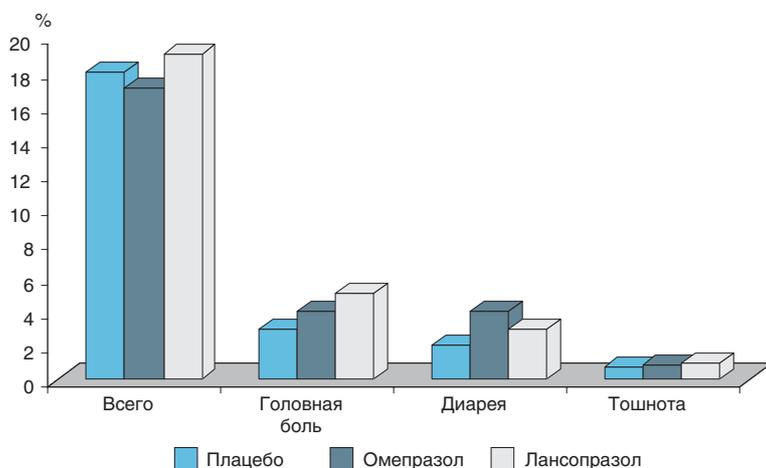


Рис. 2. Частота регистрации нежелательных явлений при кратковременном применении омепразола 20 мг ( $n=431$ ), лансопразола 30 мг ( $n=422$ ) и плацебо ( $n=213$ ) [6]

перименте гипергастринемия развивается лишь при **пожизненном** приеме ИПП) и видовая генетическая предрасположенность ЕСЛ-клеток крыс к гиперплазии [5].

Обобщая опыт применения ИПП у человека за все истекшие годы, следует констатировать, что не зафиксировано ни одного случая возникновения не только карциноида, но даже предстатий карциноида. Терапия лансопразолом длительностью до 4 лет, омепразолом – до 7 лет не была связана с каким-либо неопластическим или диспластическим процессом в эндокринных или неэндокринных клетках желудка.

Интересные данные получены при синдроме Золлингера–Эллисона: через 5 лет лечения омепразолом в высоких дозах (до 360 мг в сутки) повышение уровня гастрина было обусловлено только самим заболеванием и на фоне терапии не возрастало [16, 18].

В уже упоминавшемся 11-летнем исследовании больных ГЭРБ с поддерживающей терапией омепразолом изучали уровень гастрина. Оказалось, что на фоне приема ИПП в группе больных, инфицированных *H. pylori*, среднее значение гастрина по сравнению с исходным составило 200%, в группе больных, не инфицированных *H. pylori*, – 161%. Отдельно рассматривали 2 случая высокой гипергастринемии (рост от исходных повышенных значений 430 и 173% до 6320 и 9650% соответственно), которая наблюдалась у людей старческого возраста с выраженной атрофией слизистой оболочки тела желудка, причем оба пациента были *H. pylori*-позитивными. Негативного клинического или морфологического значения гипергастринемия не имела [11]. Высказывается предположение, что гипергастринемия связана с инфицированием *H. pylori*. Так, по данным В. Schenk и соавт. (1998), среди больных, получавших омепразол и сохранявших нормогастринемия, *H. pylori* обнаружен в 14,2% случаев, а при гипергастринемии

*H. pylori* обнаружен в 75% случаев, что сопровождалось более выраженным гастритом с атрофией слизистой оболочки фундального отдела желудка [21].

В дальнейшем ряд авторов опубликовали данные об ускоренном развитии атрофии слизистой оболочки желудка, особенно в области тела, при поддерживающей терапии блокаторами  $H_2$ -рецепторов гистамина и ИПП [12, 14]. Почему этот факт должен насторожить врачей с точки зрения безопасности терапии? Дело в том, что атрофический гастрит – это предраковое заболевание. При более подробном изучении взаимоотношения атрофического гастрита и ИПП оказалось, что ИПП не оказывают никакого влияния на морфологию слизистой оболочки желудка. Причина хронического гастрита – инфекция *H. pylori*. ИПП, оказывая существенное антисекреторное влияние, повышают рН в микроокружении бактерии, делая их практически нежизнеспособными. При монотерапии ИПП *H. pylori* перераспределяется по слизистой оболочке желудка – из антрального отдела переходят в тело желудка с более низкими значениями рН.

Для уточнения этого вопроса было спланировано исследование 309 больных ГЭРБ с рандомизированными группами – на фоне поддерживающей терапии омепразолом в течение 3 лет и после операции фундопликации. Оказалось, что никакой связи между прогрессированием атрофического гастрита и приемом омепразола нет. В обеих группах прогрессирование атрофического гастрита шло обычными темпами лишь на фоне наличия в желудке *H. pylori* [17]. В. Schenk и соавт. [22] исследовали характеристики гастрита при ГЭРБ в течение 12 мес на фоне лечения омепразолом по 40 мг в сутки в трех группах больных: В первую группу вошли *H. pylori*-позитивные больные, которым провели эрадикационную терапию. Вторую группу составили *H. pylori*-позитив-

ные больные, которые вместо эрадикационной терапии получали плацебо. В третью группу включены пациенты, у которых инфекция *H. pylori* не обнаружена. При сохранении *H. pylori* активность воспаления увеличилась в теле желудка, уменьшилась в антральном отделе. При успешной эрадикации *H. pylori* активность воспаления уменьшилась и в теле желудка, и в антральном отделе. У больных исходно без инфекции *H. pylori* никаких гистологических изменений не выявлено [22].

Одной из «классических» функций кислоты желудочного сока считается бактерицидная. При назначении ИПП, обладающих мощным антисекреторным эффектом, следует опасаться того, что эта функция будет нарушена. Действительно, среди причин синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке называют и прием ИПП. J. Leonard и соавт. провели систематический обзор для определения значения ИПП для развития кишечных инфекций. При анализе 2948 случаев колита, вызванного *Clostridium difficile*, оказалось, что антисекреторная терапия действительно служит фактором риска. Причем прием ИПП в большей степени увеличивает риск развития кишечных инфекций, чем блокаторы  $H_2$ -рецепторов. Отношение шансов при псевдомембранозном колите для ИПП составило 1,96 (95% ДИ 1,28–3,00), а при анализе 11 280 случаев инфекции *Salmonella*, *Campylobacter* и др. – 3,33 (95% ДИ 1,84–6,02). Авторы обзора отмечают выраженную гетерогенность результатов анализируемых исследований и делают осторожный вывод о том, что имеется ассоциация между кислотосупрессивной терапией и риском кишечных инфекций, которая нуждается в дальнейшем изучении [15].

Некоторые процессы абсорбции требуют нормальной кислотной продукции, кроме того, всасывание зависит от состояния бактериальной микрофлоры. Неоднократно проверялась гипотеза

возможной мальабсорбции при приеме ИПП. В специальных исследованиях не удалось убедительно показать мальабсорбцию жира или минеральных веществ. У некоторых пациентов, годами находящихся на лечении ИПП, оказывается сниженным уровень витамина  $B_{12}$ . Клиническая значимость такого снижения вызывает вопросы. Так, у 46 больных с синдромом Золлингера–Эллисона и у 15 человек с желудочной гиперсекрецией (базальная кислотная продукция  $>15$  ммоль/ч), длительно принимавших лансопризол (до 18 лет приема препарата), в 10% случаев было выявлено снижение сывороточного витамина  $B_{12}$  без признаков гиперхромной анемии [8].

При применении ИПП, тем не менее, подозревают снижение абсорбции кальция, а следовательно, и минеральной плотности костной ткани. Вместе с тем имеются единичные сообщения о том, что омепразол снижает резорбцию кости путем ингибирования  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы остеоцитов. Для того, чтобы оценить эти противоречивые данные в аспекте остеопороза, было предпринято исследование «случай–контроль», которое использовало базу данных *врачей общей практики Великобритании* (General Practice Research Database), включавшую 9,4 млн человек. Были выделены когорты – лица старше 50 лет, принимавшие ИПП в стандартной дозе и не принимавшие ИПП. В качестве случая был выбран исход – перелом шейки бедра. При анализе базы данных выявлено 13 556 случаев переломов шейки бедра (10 834 у лиц, не принимавших ИПП, и 2722 у лиц, принимавших ИПП), 135 386 человек вошло в группу контроля. ОШ для перелома шейки бедра при приеме ИПП более чем 1 год составило 1,44 (95% ДИ 1,30–1,59); ОШ для ИПП в высокой дозе 2,65 (95% ДИ 1,80–3,90). Риск менялся в зависимости от длительности приема ИПП: ОШ при приеме ИПП 1 год – 1,22; 2 года – 1,41; 3 года – 1,54; 4 года – 1,59.

Интересно, что ОШ для мужчин составил 1,78, а для женщин был ниже 1,36, хотя женский пол служит фактором риска остеопороза [25]. Несмотря на то, что в исследовании P. Vestergaard и соавт. [24] также выявлено увеличение риска переломов шейки бедра, эта группа авторов не смогла выявить связи ни с дозой, ни с продолжительностью назначения ИПП. L.E. Targownik и соавт. [23] выявили увеличение риска перелома шейки бедра только после 5-летнего постоянного приема ИПП, а любого другого перелома вследствие остеопороза – лишь через 7 лет (!) непрерывного приема ИПП. По данным этой группы авторов, 4-летний (или менее продолжительный) прием ИПП не был связан с остеопорозом и переломами, а вычисленный ими риск переломов при приеме ИПП сравним с влиянием на этот показатель табакокурения, низкого индекса массы тела или избыточного приема алкоголя.

Таким образом, разные исследования, показавшие связь ИПП с остеопорозом и переломами костей, находятся в противоречии в оценке этого риска. Принципиальным кажется установление значения продолжительности приема ИПП, так как очевидно, что изменение процессов костного ремоделирования и существенного снижения минеральной плотности костей требует весьма продолжительного времени для того, чтобы эти показатели имели значимый клинический исход.

Также с использованием административной базы данных врачей общей практики Великобритании, было предпринято изучение частоты развития внебольничной пневмонии в зависимости от приема ИПП. Было выявлено 80 066 случаев пневмонии, в контрольную группу вошли 799 881 человек. Вычислено ОШ при текущем приеме ИПП, оно составило 1,02 (95% ДИ 0,97–1,08, недостоверно). В случае начала приема ИПП за 2 дня до заболевания пневмонией ОШ

составило 6,53 (ДИ 3,95–10,80), за 7 дней – 3,79 (ДИ 2,66–5,42), за 14 дней – 3,21 (ДИ 2,46–4,18). Авторы делают вывод о том, что начало приема ИПП в течение 30 дней, предшествующих заболеванию, связано со случаями внебольничной пневмонии [20]. Данная исследовательская группа (анализ частоты переломов шейки бедра и развития внебольничной пневмонии сделан одними и теми же авторами) не претендует на описание механизмов или причин, которые бы могли объяснить выявленную ассоциацию. Вместе с тем очевидно: факт установления связи не означает, что эта связь причинно-следственная.

В завершение следует отметить, что ИПП относятся к одному из наиболее безопасных классов лекарственных средств. Опубликованные и официально зарегистрированные компетентными органами данные по побочным реакциям доступны практикующему врачу, что позволяет в каждом конкретном случае оценить пользу и риск для каждого пациента исходя из необходимой ему дозы и продолжительности лечения. Персональный риск для конкретного больного представляется крайне малой величиной. Исключение, пожалуй, составляют пациенты, которым показано назначение клопидогреля или двойной терапии клопидогрелем и аспирином. Следует признать, что сочетание клопидогреля и ИПП (и для профилактики гастропатии, и для лечения, например, ГЭРБ) небезопасно, хотя в доступной на июнь 2009 г. информационной базе нет официального запрещения такой комбинации лекарственных средств.

Требуется взвешенный подход к назначению ИПП, как и любого другого лекарственного средства, особенно на длительное время (годы), в дозах больших, чем стандартные, обязательно с учетом возможной индивидуальной непереносимости препаратов. Вместе с тем объективно доказано на примере многих тысяч больных, что

рутинное назначение ИПП в составе эрадикационной терапии *H. pylori* (14 дней) для заживления язв или эрозий, в том числе индуцированных приемом нестероидных

противовоспалительных средств (14–56 дней), лечения функциональной диспепсии (14–28 дней) и даже для курсового (28–56 дней) и поддерживающего лечения ГЭРБ

(6–12 мес и больше), отвечает не только требованиям эффективности, но и безопасности.

### Список литературы

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии // М., ОАО Изд-во «Бионика». – 2002. – С. 254–258.
2. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения // М., изд-во «Литтерра». – 2003.
3. Creutzfeldt W. Efficacy and safety of proton pump inhibitors during long-term treatment // In: Olbe L., Iton J. Safety and efficacy of proton pump inhibitors. – Amsterdam: Excerpta Medica. – 1993. – P. 23–36.
4. Ekman L., Hansson E., Havu N. et al. Toxicological studies on omeprazole. // Scand. J. Gastroenterol. – 1985. – Vol. 20 (Suppl. 108). – P. 53–69.
5. Freston J.W., Borch K., Brand S.J. et al. Effects of hypochlorhydria and hypergastrinemia on structure and function of gastrointestinal cells: a review and analysis // Dig. Dis. Sci. – 1995. – Vol. 40 (Suppl). – 50S–62S.
6. Freston J.W., Rose P.A., Heller C.A. et al. Safety profile of lansoprazole // Drug safety. – 1999. – Vol. 20. – P. 195–205.
7. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion // Digestion. – 1986. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 42–55.
8. Hirschowitz B.I., Worthington J., Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27, N 11. – P. 1110–1121.
9. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome // JAMA. – 2009. – Vol. 301, N 9. – P. 937–944.
10. Joelson S., Joelson I.-B., Lundborg P. et al. Safety experience from long-term treatment with omeprazole // Digestion. – 1992. – Vol. 51 (Suppl 1). – S. 93–101.
11. Klikenberg-Knol E.C., Nelis F., Dent J. et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 661–669.
12. Kuipers E.J., Lundell L., Klikenberg-Knol E.C. et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with omeprazole or fundoplication // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1018–1022.
13. Labenz J., Peterson K.U., Rosch, Koelz. A summary of Food and Drug Administration – reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17. – P. 1015–1019.
14. Lambert R., Creutzfeldt W., Struber H.G. et al. Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis // Gastroenterology. – 1993. – Vol. 104. – P. 1356–1370.
15. Leonard J., Marshall J.K., Maayedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102, N 9. – P. 2047–2056.
16. Lloyd-Davies K.A., Rutgersson K., Solvell L. Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: four-year international study // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 90. – P. 1523 (abstract).
17. Lundell L., Meittinen P., Myrvold H.E. et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 117. – P. 319–326.
18. Maton P., McArthur K., Wank S. et al. Long-term efficacy and safety of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 90. – P. 1537 (abstract).
19. Modlin I.M., Sachs G. Acid related diseases. Biology and treatment. // Schnetztor-Verlag GmbH, Konstanz. – 1998. – P. 126–142.
20. Sarkar M., Hennessy S., Yang Y.X. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149, N 6. – P. 391–398.
21. Schenck B., Kuipers E., Klikenberg-Knol E.C. et al. Hypergastrinaemia during long-term omeprazole treatment: influences of vagal nerve function? Gastric emptying and *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 605–612.
22. Schenk B., Kuipers E., Nelis G.F. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in chronic gastritis during omeprazole therapy // Gut. – 2000. – Vol. 46. – P. 615–621.
23. Targownik L.E., Lix L.M., Metge C.J. et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures // CMAJ. – 2008. – Vol. 179, N 4. doi: 10.1503/cmaj.071330.
24. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture // Calcif. Tissue. Int. – 2006. – Vol. 79. – P. 76–83.
25. Yang Y.X., Lewis J.D., Epstein S., Metz D.C. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // JAMA. – 2006. – Vol. 296, N24. – P. 2947–2953.

УДК: 616-083.2:616.36-004

## Эффективность и безопасность нутритивной поддержки при печеночной энцефалопатии

И.Б. Хлынов, М.В. Чикунова, Т.В. Лисовская

МУ «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность энтеральной нутритивной поддержки у пациентов с трофологической недостаточностью на фоне цирроза печени класса В по Чайльду–Пью.

**Материал и методы.** Изучено 118 больных ЦП класса В по Чайльду–Пью. При обследовании больных в процессе лечения с использованием нутритивной поддержки применялись методы оценки трофологического статуса: антропометрический и лабораторный с определением концентрации общего белка, альбумина, уровня активности холинэстеразы крови. Для изучения тяжести клинического течения печеночной энцефалопатии применялся психометрический тест на цифровую последовательность с последующей оценкой по шкале Рейтона.

**Результаты.** В ходе проспективного рандомизированного исследования выявлено, что пациенты, получавшие нутритивную поддержку, демонстрируют достоверный рост концентрации альбумина сыворотки с  $32,6 \pm 2,7$  до  $36,4 \pm 2,68$  г/л ( $p < 0,05$ ). На фоне энтерального питания также отмечена достоверная положительная динамика теста связи чисел с  $99,9 \pm 20,1$  до  $76,4 \pm 13,5$  с, чего не наблюдалось в группе контроля.

**Заключение.** Нутритивная поддержка у пациентов с ЦП класса В по Чайльду–Пью с трофологической недостаточностью и печеночной энцефалопатией безопасна и эффективна.

**Ключевые слова:** цирроз печени, энтеральное питание, печеночная энцефалопатия.

## Efficacy and safety of nutritional support in hepatic encephalopathy

I.B. Khlynov, M.V. Chikunova, T.V. Lisovskaya

**Aim of investigation.** To study efficacy and safety of enteral nutritional support at patients with nutritional failure on a background of liver cirrhosis of Child–Pugh class B.

**Methods.** Overall 118 LC patients of Child–Pugh class B were investigated. Along with treatment involving nutritional support methods trophological status of patients was evaluated by following methods: anthropometric and laboratory with assessment of concentration of total protein, albumin, activity of cholinesterase in blood. The number connection psychometric test was applied to study severity of clinical course of hepatic encephalopathy with subsequent evaluation on Raton scale.

**Results.** At prospective randomized study it was revealed, that the patients receiving nutritional support, show significant increase of concentration of serum albumin from  $32,6 \pm 2,7$  to  $36,4 \pm 2,68$  g/l ( $p < 0,05$ ). On a background of enteric nutrition significant improvement in number connection test from  $99,9 \pm 20,1$  to  $76,4 \pm 13,5$  was marked as well, that was not observed in control group.

**Conclusion.** Nutritional support in patients with LC of Child–Pugh class B with nutritional failure and hepatic encephalopathy is safe and effective.

**Key words:** liver cirrhosis, enteric nutrition, hepatic encephalopathy.

**Т**рофологическая недостаточность (ТН) при циррозе печени (ЦП) считается проявлением хронической печеночной недостаточности, с одной стороны, а с другой, – фоном развития осложнений основного заболевания: инфекций, геморрагического синдрома, прогрессирования печеночной энцефалопатии (ПЭП). В связи с этим своевременная диагностика и коррекция трофологических нарушений способствуют улучшению прогноза основного заболевания у данного контингента больных [4, 6, 10].

Основными причинами развития ТН являются диетические ограничения белка, рекомендуемые больным ЦП, синдром мальабсорбции на фоне билиарной и панкреатической недостаточности и усиленный катаболизм белка [8].

По данным H.U. Lautz и соавт., белково-энергетический дефицит выявлялся в среднем у 65% пациентов ЦП [9].

В. Campaillo и соавт. в 2003 г. исследовали 396 больных ЦП трофологического статуса и обнаружили недостаточное питание у 48% циррозом класса А по Чайльду–Пью, 51,7% – класса В и 80,3% – класса С [5].

Оценить трофологический статус у больных ЦП достаточно сложно, так как многие из его индикаторов изменены непосредственно патофизиологией болезни [7]. Например, такая антропометрическая оценка белково-энергетической недостаточности, как толщина кожно-жировой складки над трицепсом, может быть неинформативна при отечности ткани. В связи с этим для объективной оценки ТН следует использовать в совокупности несколько параметров (антропометрических, лабораторных, клинических и т. д.).

Важно подчеркнуть необходимость диагностики и лечения ТН на ранних стадиях болезни для предотвращения угрожающих жизни больного осложнений и сокращения.

Наиболее остро стоит проблема безопасности применения азот-

содержащих препаратов для коррекции белково-энергетической недостаточности при ПЭП. Тем более что в последние 50 лет доминирующей рекомендацией в лечении пациентов с ПЭП оставалась и продолжает тиражироваться рекомендация по ограничению белка.

**Цель работы:** изучить эффективность и безопасность энтеральной нутритивной поддержки у пациентов с ТН на фоне ЦП класса В по Чайльду–Пью.

### Материал и методы

Из 118 пациентов, прошедших скрининг по выявлению ТН, белково-энергетический дефицит I–II стадий обнаружен у 69 больных ЦП класса В по Чайльду–Пью вирусной и алкогольной этиологии.

ПЭП у пациентов соответствовала I–III стадиям по *тесту связи чисел* (ТСЧ). Средний возраст больных составил 50,1±8,2 года. Женщин было 36 (52,2%), мужчин – 33 (47,8%). Из исследования исключены больные с тяжелой сердечной, почечной и дыхательной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, наркотической зависимостью и психическими расстройствами.

Для оценки трофологического статуса использовались методы:

- клинический – с изучением диетологического анамнеза и физических данных;

- антропометрический – с определением *индекса массы тела* (ИМТ), *толщины кожно-жировой складки над трицепсом* (КЖСТ), *окружности плеча* (ОП) и *окружности мышц плеча* (ОМП);

- лабораторный – с определением концентрации общего белка, альбумина, активности холинэстеразы и содержания лимфоцитов.

### Результаты исследования и их обсуждение

Биохимический лабораторный синдром печеночно-клеточной недостаточности у больных сопро-

вождался увеличением концентрации общего билирубина (33,75±11,4 мкмоль/л), снижением уровня альбумина (32,6±2,7 г/л) при сохранении достаточной концентрации общего белка в пределах 70,5±5,7 г/л, что объяснялось гипергаммаглобулинемией.

Отмечено снижение среднего уровня протромбинового индекса до 73,64 ± 6,06%, что соответствовало 1 баллу по классификации Чайльда–Пью печеночно-клеточной недостаточности и четко коррелировало с выраженностью проявлений геморрагического синдрома ( $r=-0,81$ ,  $p < 0,05$ ).

При оценке трофологического статуса дополнительно проведен анализ уровня активности холинэстеразы как информативного показателя белково-синтетической дисфункции печени [2]. Среднее ее значение при субкомпенсированном ЦП составило 4443,3±851,7 МЕ, что достоверно отличалось от значения в группе практически здоровых лиц (10560±1240,4 МЕ,  $p < 0,02$ ). Более резкое ( $p < 0,05$ ) снижение активности холинэстеразы крови отмечалось у больных с вирусной этиологией болезни 4177,0±893,4 МЕ (рис. 1).

При субкомпенсированном ЦП у мужчин ИМТ составил 23,5±1,6 см, у женщин – 22,8±2,4 см, ОМП у мужчин – 22,4±1,5 см, у женщин – 21,3±1,7 см, КЖСТ – 12,0±3,4 и 14,0±2,5 мм соответственно.

По классификации синдромов, основанной на клинико-лабораторных проявлениях ТН [1], у 9,8% больных ЦП выявлен синдром маразма, характеризующийся истощением соматического пула белков (белков скелетных мышц), у 39,4% – квашиоркор, обусловленный дефицитом висцерального пула белков (белков крови и внутренних органов). Преобладала смешанная форма белково-энергетической недостаточности – у 50,8% больных (рис. 2).

Из 69 больных с выявленной ТН 36 (52,2%) (*контрольная группа*) получали традиционную терапию с включением лактулозы, бета-бло-

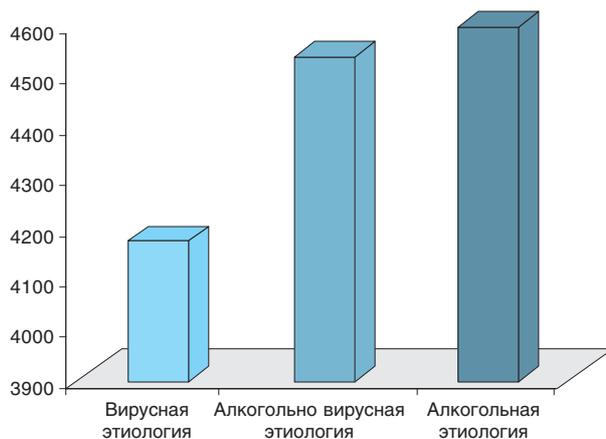


Рис. 1. Уровень активности холинэстеразы крови при с печеночной недостаточности, ME

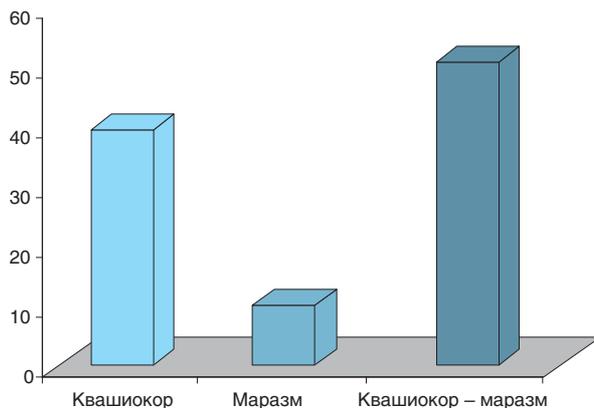


Рис. 2. Структура синдромов трофологической недостаточности при циррозе печени, %

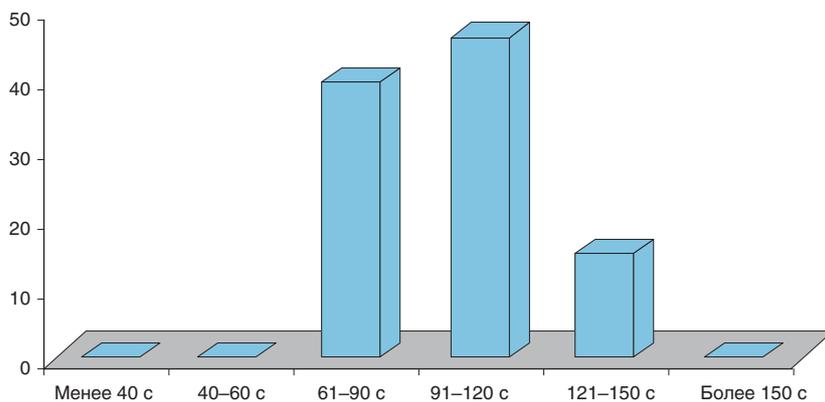


Рис. 3. Частота скорости выполнения теста связи чисел при циррозе печени, %

каторов, спиринолактона и диету из расчета 1,2 г/кг массы белка и 30 ккал/кг массы тела в сутки.

Вторая группа (n=33) дополнительно принимала полисубстратную нутритивную смесь с пищевыми волокнами из расчета 0,3 г/кг массы белка, 10 ккал/кг массы тела и 7,5 г пищевых волокон в сутки в течение 30 дней.

Группы были сопоставимы по возрасту и полу, этиологии болезни.

Для оценки эффективности лечения анализировали параметры нутритивного статуса (ОМП, альбумин) и проявления ПЭП (по ТСЧ по Рейтону) [3]. Исследуемые параметры контролировались до лечения, через 30 и 60 дней от начала терапии.

При исследовании ТСЧ до лечения выявились следующие результаты (рис. 3): у 39,4% больных – I стадия ПЭП (от 61 до 90 с), у 45,9% – II стадия (91–120 с), у 14,75% – III стадия (от 121 до 150 с).

Протокол исследования в контрольной группе закончил 31 пациент. Выбыли из исследования 5 больных в связи с декомпенсацией заболевания. У 2 пациентов декомпенсация была обусловлена эпизодом алкоголизации, у 2 – переломом шейки бедра, у одного – острой респираторной вирусной инфекцией.

Во второй группе выбыло из исследования 3 больных: у 2 декомпенсация обусловлена алкоголизацией, одна пациентка самостоятельно отменила прием всех препаратов.

В течение исследования при использовании нутритивной поддержки побочных эффектов не зарегистрировано. Терапия переносилась хорошо.

В процессе лечения полисубстратной нутритивной смесью отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение концентрации альбумина через 60 дней – с  $32,6 \pm 2,7$  до  $36,4 \pm 2,69$  г/л (рис. 4) и уменьшение времени выполнения психометрического теста с  $99,9 \pm 20,1$  до  $84,3 \pm 16,1$  с через 30 дней и до  $76,4 \pm 13,5$  с – через 2 мес (рис. 5). Достоверных изменений ОМП не обнаружено:  $21,9 \pm 1,8$  см – до лечения,  $22,2 \pm 1,7$  см – через 60 дней от начала терапии ( $p > 0,05$ ).

В контрольной группе пациентов, получавших традиционное лечение без нутритивной поддержки, достоверных изменений альбумина (рис. 4.) и ОМП не было, ТСЧ существенно не менялся. До лечения средний показатель ТСЧ составил  $97,2 \pm 16,2$  с, к концу 2-го месяца –  $97,7 \pm 13,0$  с (рис. 5).

### Заключение

Несмотря на объективные сложности изучения ТН у пациентов с ЦП, ее определение необходимо.

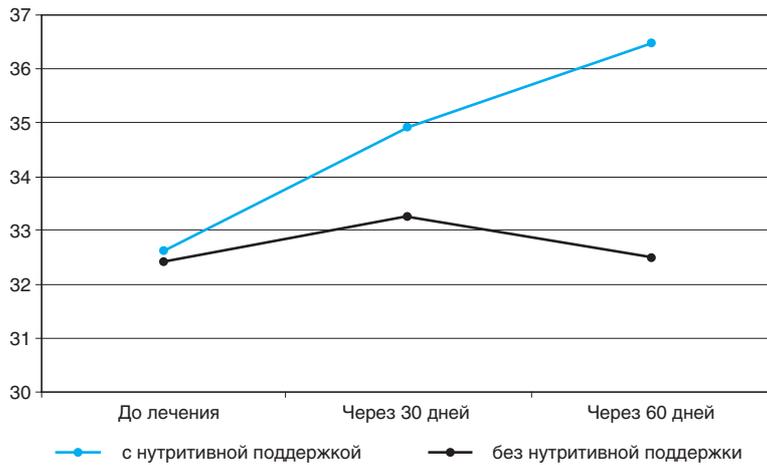


Рис. 4. Динамика уровня альбумина при циррозе печени в процессе лечения, г/л

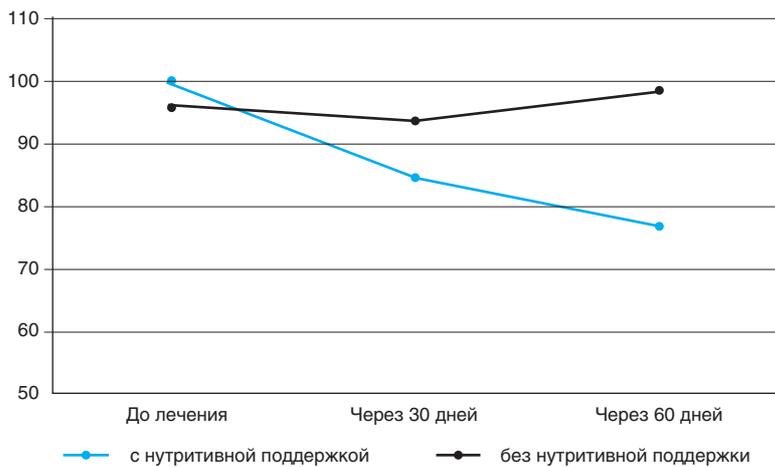


Рис. 5. Динамика скорости теста связи чисел при циррозе печени в процессе лечения, с

В настоящем исследовании с применением комплекса маркеров пищевого статуса больных ЦП класса В по Чайльду–Пью выявилось отклонение у 69 (58,5%) из 118 пациентов, включенных в

скрининг белково-энергетического дефицита.

Анализ историй болезни пациентов, выбывших из протокола исследования в связи с ухудшением клинической картины, не выявил

причинно-следственных связей с назначением нутритивной поддержки. В контрольной и в исследуемой группах причинами декомпенсации болезни явились влияние внешних факторов или самостоятельная отмена лечения.

Таким образом, нутритивная поддержка у пациентов с ЦП класса В по Чайльду–Пью с ТН I–II стадий и ПЭП I–III стадий (по ТСЧ) безопасна и не сопровождается усугублением указанных клинических синдромов.

В процессе использования выбранной схемы нутритивной поддержки отмечено положительное влияние на маркер висцерального пула белка (альбумины сыворотки). Вместе с тем исследование энергетического компонента пищевого статуса, соматического пула белка не выявило достоверной динамики в обеих группах.

Заслуживает особого внимания и дальнейшего изучения факт стабилизирующего положительного влияния нутритивной поддержки с применением пищевых волокон на синдром ПЭП, определяемый в нашем исследовании по ТСЧ.

Нутритивная поддержка полноценными сбалансированными смесями необходима у пациентов с ЦП с целью коррекции белковой недостаточности.

Требуется дальнейшее наблюдение и изучение эффективности нутритивной поддержки в комплексе с пищевыми волокнами на синдром ПЭП.

### Список литературы

1. Буклис Э.Р. Коррекция трофологического статуса у больных циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 5. – С. 53–57.
2. Луфт В.М., Костюченко А.Л., Лейдерман И.Н. Трофологический статус и диагностика его нарушений // Руководство по клиническому питанию в интенсивной медицине. – СПб; Екатеринбург: Фарм Инфо, 2003. – С. 19–66.
3. Подымова С.Д. Печеночная энцефалопатия // Болезни печени: Руководство для врачей. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 109–121.

4. Alberino F., Gatta A., Amodio P. et. al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis // J. Nutrition. – 2001. – Vol. 17, N 6. – P. 445–450.
5. Campillo B., Richardet J.P., Scherman E. et. al. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study // J. Nutrition. – 2003. – Vol. 19, N 6. – P. 515–521.
6. Caregaro L., Alberino F., Amodio P. et. al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis // Am. J. Clin. Nutr. – 1996. – Vol. 63, N 4. – P. 602–609.
7. Gundling F., Schepp W. Nutrition in liver cirrhosis: diagnostic aspects and treatment // Dtsch Med. Wochenschr. – 2008. – Vol. 133, N 16. – P. 846–851.

8. Henkel A.S., Buchman A.L. Nutritional Support in Chronic Liver Disease // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol Hepatol. – 2006. – Vol. 3, N 4. – P. 202–209.
9. Lautz H.U., Selberg O., Korber J. et. al. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis // Clin. Investig. – 1992. – Vol. 70, N 6. – P. 478–486.
10. Moller S., Bendtsen F., Christensen E. et. al. Prognostic variables in patients with cirrhosis and oesophageal varices without prior bleeding // J. Hepatol. – 1994. – Vol. 21, N 6. – P. 940–946.

## Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Л.А. Семенюк – **Эрозивно-язвенная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей: факторы риска, клиника, диагностика и лечение.**

L.A. Semenyuk – **Erosive-ulcerative form of gastroesophageal reflux disease in children: risk factors, clinical presentation, diagnostics and treatment.**

(The theses for PhD degree)

**Цель исследования** – разработать критерии ранней диагностики и прогноза эрозивной формы *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) у детей на основании изучения клинических, морфологических и функциональных особенностей, обосновать тактику ведения и рационального лечения.

Под наблюдением находились 3694 детей в возрасте от 6 до 18 лет. Частота встречаемости *рефлюкс-эзофагита* (РЭ) при воспалительных заболеваниях верхнего отдела пищеварительного тракта определена при изучении 2560 историй болезни. В качестве референтного теста использовали данные эндоскопии и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки пищевода.

В *основную (1-ю) группу* вошли 110 детей в возрасте от 6 до 17 лет с эрозивным (74,5%) и эрозивно-язвенным (25,5%) РЭ. В качестве *группы сравнения (2-я группа)* обследованы 130 детей с хроническим гастродуоденитом без сопутствующего поражения пищевода. С целью изучения факторов риска в формировании патологии органов пищеварения сформирована *контрольная (3-я группа)* детей, которые не имели гастроэнтерологической патологии в возрасте от 7 до 18 лет ( $n=65$ ).

Основные субъективные симптомы болезни – изжога, боль в эпигастриальной области и (или) за грудиной, отрыжка – оценивали визуально-синкретическим методом. За основу взят методический подход А.И. Хавкина (1998), модифицированный автором. Общий по-

казатель каждого симптома определялся как сумма показателей частоты, времени возникновения, интенсивности и продолжительности эпизодов. Минимальный общий показатель – 0 баллов, максимальный – 10 баллов.

Лабораторный комплекс исследований включал общеклинический минимум: эндоскопическую диагностику, хромоэзофагоскопию, гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка и пищевода, внутрижелудочную рН-метрию, мониторинг рН среды пищевода, ультразвуковые исследования, рентгеноскопию пищевода и внутрижелудочную импедансометрию.

При описании слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта использовали термины, рекомендованные Сиднейской системой (1990) и OMED. Степень тяжести течения эзофагита определяли по классификации Los Angeles (1994) и Savary–Miller (1978), хронического гастрита – по Сиднейской классификации (1996).

Индивидуальную эффективность антацидных препаратов (алмогел, алмагель, гелусил-лак, дайджин, маалокс, фосфалюгель) оценивали в группах наблюдения ( $n=240$ ) и дополнительно у 760 детей в возрасте 6–17 лет с воспалительными заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта.

Пациентов распределили на две группы: в 1-ю вошли 500 детей с повышенной кислотностью желудочного сока, во 2-ю – 500 детей с нормальной кислотностью. Действие каждого антацидного препа-

рата изучали на примере 100 детей с нормальной и повышенной кислотностью желудочного сока. Реакцию внутренней среды желудка оценивали по критериям С.В. Бельмера и соавт. (2001): адекватная (повышение в среде желудка рН до 4 и выше, сохраняющееся в течение 30 мин и более), неадекватная (повышение рН до 4 и (или) быстрое возвращение к исходным показателям) и отсутствующие реакции.

Возрастные ультразвуковые параметры диаметра абдоминального отдела пищевода и семиотики РЭ определяли на основании результатов исследований 523 детей.

В возрастную группу 6–7 лет вошли 72 (13,8%) ребенка, в возрасте 8–11 лет – 139 (26,6%), 12–15 лет – 155 (29,6%), 16–18 лет – 157 (30,0%) подростков. С неизменным пищеводом обследованы 298 пациентов, с неэрозивной рефлюксной болезнью в виде катарального эзофагита – 141, с эрозивной рефлюксной болезнью в виде эрозивного эзофагита – 64 (из 1-й группы), с эрозивной рефлюксной болезнью в виде язвенного эзофагита – 20 (из 1-й группы). Во время исследования определяли диаметр пищевода, ширину его просвета, длину абдоминального отдела, эхоструктуру слоев пищевода. Для выявления гастроэзофагеальных рефлюксов проводилось контрастное ультразвуковое исследование пищевода после приема жидкости («водно-сифонная проба»).

По результатам исследования, эндоскопически позитивная форма

ГЭРБ выявлялась у  $1/3$  детей с воспалительными заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта. В ее структуре эрозивно-язвенный РЭ составлял 18,2%.

По мнению автора, заболевание формируется с дошкольного возраста. Этому способствуют внутриутробная гипоксия, асфиксия в родах, малая церебральная дисфункция, внутричерепная гипертензия, соединительнотканная дисплазия, срыгивания и рвоты на первом году жизни, ожирение и высокий рост.

Клиническим своеобразием эрозивной формы ГЭРБ у детей являлось сочетание классических симптомов, таких как боль в эпигастриальной области и за грудиной, изжога, отрыжка кислым, горьким и одинофагия, с отоларингологическим (у 81,8%) и кардиологическим (в виде нарушений ритма сердца у 63,7%) синдромами. Степень воспаления в пищеводе и развитие симптомов болезни коррелировали с закислением внутрипищеводной среды.

Длительность клинических проявлений от 6 мес до 1 года повышала риск развития эрозивно-язвенного эзофагита в 9 раз, более 1 года – в 50 раз.

Эрозивная форма ГЭРБ у подавляющего большинства детей протекала на фоне вегетососудистой дистонии. Она проявлялась преобладанием исходного ваготонического вегетативного тонуса (у 69,1%), неустойчивостью вегетативной нервной деятельности и напряжением регуляторных систем (у 85,4%) с гиперсимпатикотонической реактивностью. Дискоординация вегетативной регуляции пищевода усиливала несостоятельность антирефлюксных механизмов верхнего отдела пищеварительного тракта.

У детей с РЭ преобладали двигательные расстройства, такие как недостаточность нижнего пищеводного сфинктера (у 31,4% детей 1-й группы и у 7,7% – группы сравнения), гастроэзофагеальные рефлюксы (у 70,9% детей 1-й группы и у 17,8% – группы сравнения) и дуо-

деногастральные рефлюксы (у 55,5% детей 1-й группы и у 32,2% – группы сравнения).

Сочетание усиленной перистальтической активности кардиального отдела желудка со сниженной перистальтической активностью нижней трети желудка является патогенетическим механизмом возникновения гастроэзофагеальных рефлюксов.

Осложнения ГЭРБ в виде язвенных поражений пищевода развивались у 15,5% детей с деструктивными формами РЭ. На фоне эрозивно-язвенного РЭ формировались предпосылки к развитию пищевода Баррета и неопластических процессов в виде метаплазии по желудочному (13,6%) и тонкокишечному (3,6%) типам, дисплазии I степени (6,8%) и лейкоплакии (4,5%). Полипы пищевода и кардиоэзофагеального перехода выявлялись у трети детей.

У 98,2% пациентов сопутствующий хронический гастрит был ассоциирован с персистенцией в слизистой оболочке желудка *H. pylori*, который утяжелял течение РЭ.

Критериями ГЭРБ при ультразвуковом исследовании являлись расширение диаметра абдоминального отдела пищевода и (или) возникновение гастроэзофагеальных рефлюксов в виде расщепления центрального эхосигнала и появления гипоэхогенных включений и маятникообразных движений жидкости в просвете пищевода при проведении «водно-сифонной пробы». Ультразвуковой мониторинг дал возможность проследить динамику воспалительного процесса, двигательных нарушений и оценить эффективность терапии.

Эндоскопический контроль эрозивно-язвенного рефлюкс-эзофагита следует проводить 1–2 раза в год с мониторингом гистологических изменений слизистой оболочки пищевода 1 раз в год. При выявлении метаплазии слизистой оболочки пищевода эзофагогастродуоденоскопия должна проводиться 2 раза в год. Если удалось добиться стабилизации или регрес-

са процесса – 1 раз в год. Эндоскопический контроль полипов пищевода и кардиоэзофагеального перехода следует проводить 1–2 раза в год.

Лечение пациентов с эрозивно-язвенным РЭ следует планировать в зависимости от результата тестирования на *H. pylori*. При выявлении *H. pylori* эрадикация должна проводиться до начала антисекреторной терапии. В лечении эрозивно-язвенного РЭ необходимо применять антисекреторные препараты с высокой кислотонейтрализующей активностью.

В настоящее время ими являются ингибиторы протонной помпы. При эрозивно-язвенном РЭ антацидные препараты следует назначать только в качестве дополнительной терапии к антисекреторным средствам. Перед их применением целесообразно определять индивидуальную эффективность путем проведения фармакологической пробы на аппарате «Гастроскан-5». Выявление резистентности является противопоказанием к назначению антацидных препаратов.

Для оптимизации диагностического и лечебного процесса ГЭРБ у детей необходима совместная деятельность педиатров, гастроэнтерологов, эндоскопистов, врачей ультразвуковой и функциональной диагностики.

Диссертация на соискание *ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**Научные консультанты:** доктор медицинских наук, профессор **Н.Е. Санникова**, доктор медицинских наук, профессор **Г.В. Римарчук**.

**Дата защиты:** 08.11.2007 на заседании диссертационного совета Д 208.102.02 при ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

## Школа клинициста

Женщина 44 лет в подростковом возрасте перенесла острый гепатит В. После выписки из стационара на протяжении 30 лет состояла на учете у районного инфекциониста с диагнозом «Носительство HBsAg». Самочувствие оставалось хорошим, за медицинской помощью не обращалась. Работала маляром-штукатуром, периодически злоупотребляла алкоголем. В октябре 2007 г. обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на чувство тяжести в животе. При обследовании выявлены умеренно выраженная трехростковая цитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы в 3 раза выше нормы, аспартатаминотрансферазы – в 4 раза. Показатели синтетической функции печени в пределах нормы. В крови обнаружены HBsAg, анти-HBe, HBV ДНК.

Для уточнения стадии болезни выполнены пункционная биопсия печени и эзофагогастродуоденоскопия ЭГДС (рис. 1, 2 на 1-й стороне обложки). Полученные при этом результаты дали основание поставить диагноз цирроза печени как исход хронического гепатита В и алкогольной болезни печени.

### Вопрос 1

Какие осложнения цирроза печени обычно выступают в качестве причины летального исхода?

- А) кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода
- Б) кровотечение из варикозно расширенных вен кишечника
- В) инфекционные осложнения
- Г) гепаторенальный синдром
- Д) гепатопульмональный синдром

### Ответ

А, В, Г

Назначена терапия ламивудином в дозе 100 мг в день. Контроль за эффективностью лечения не проводился. После очередного эпизода злоупотребления алкоголем начал нарастать асцит, появились периферические отеки. Пациентка госпитализирована в городскую больницу. Назначение диуретиков не оказало должного эффекта на динамику асцита. Выполнен лапароцентез, во время которого эвакуировано 11 л асцитической жидкости. После лапароцентеза объем асцита быстро восстановился, усилилась общая слабость, уменьшился диурез, АД снизилось до 80 и 60 мм рт. ст. В анализе крови отмечено нарастание креатинина до 315 ммоль/л, в анализе мочи изменений не выявлено.

### Вопрос 2

Какая средняя частота развития гепаторенального синдрома при декомпенсированном циррозе печени за 5-летний период?

- А) 1%
- Б) 5%
- В) 10%
- Г) 15%
- Д) 40%

### Ответ

Д

### Вопрос 3

Какие методы лечения гепаторенального синдрома патогенетически и клинически обоснованы?

- А) инфузии альбумина
- Б) введение глюкокортикостероидов
- В) введение терлипессина
- Г) трансплантация печени
- Д) трансплантация почки

### Ответ

А, В, Г

Подготовил кандидат медицинских наук А.О. Буеверов