

Возможности применения ферментов и эссенциальных фосфолипидов: реальная клиническая практика и доказательная медицина

Н.В.Изможерова

Уральский государственный
медицинский университет

Неалкогольная жировая болезнь печени

- Часто асимптомно протекающее состояние
- Характеризуется повышением уровня печёночных трансаминаз в сыворотке крови и/или гепатомегалией
- Морфологически проявляется крупнокапельным и/или мелкокапельным стеатозом, при наличии или в отсутствии воспалительной реакции и фиброза
- Исключение приёма алкоголя

Факторы риска прогрессирования НАЖБП

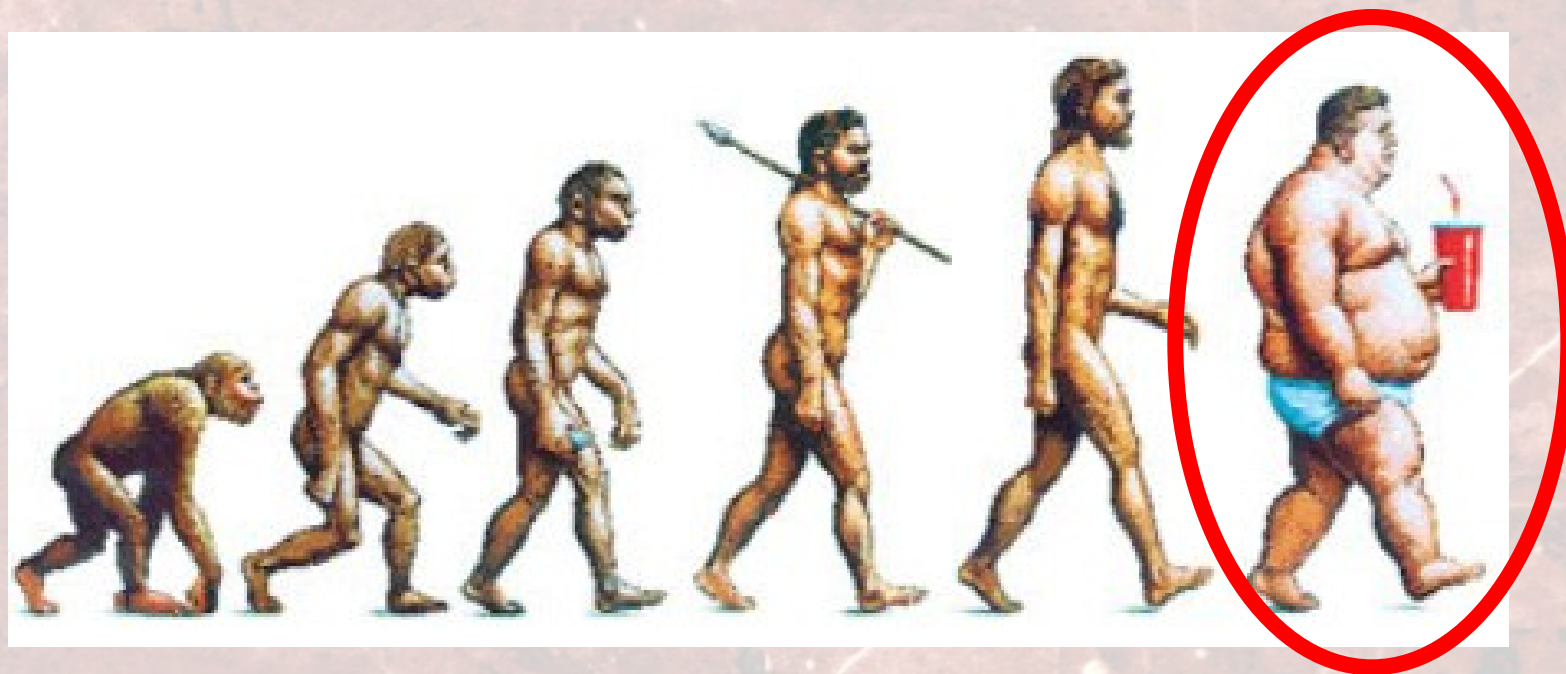
- **Возраст >45 лет**
- **Ожирение (ИМТ >30)**
- **Сахарный диабет 2-го типа**
- **Артериальная гипертензия**
- **Гипертриглицеридемия**
- **АСТ/АЛТ >1**
- **Инфекция HCV**

Диагностика НАЖБП: биохимические маркеры и МРТ

Используемые маркеры	Распростра- нённость
Повышение АЛТ	3,1 %
Повышение АЛТ и/или АСТ	5,4 %
Повышение АЛТ и/или АС и/или Гамма-ГТ	23 %
МР-спектроскопия печени	34 %

! У 79 % этих пациентов
уровни АЛТ и АСТ
не выходили за рамки
нормальных значений !

И это только эволюция...



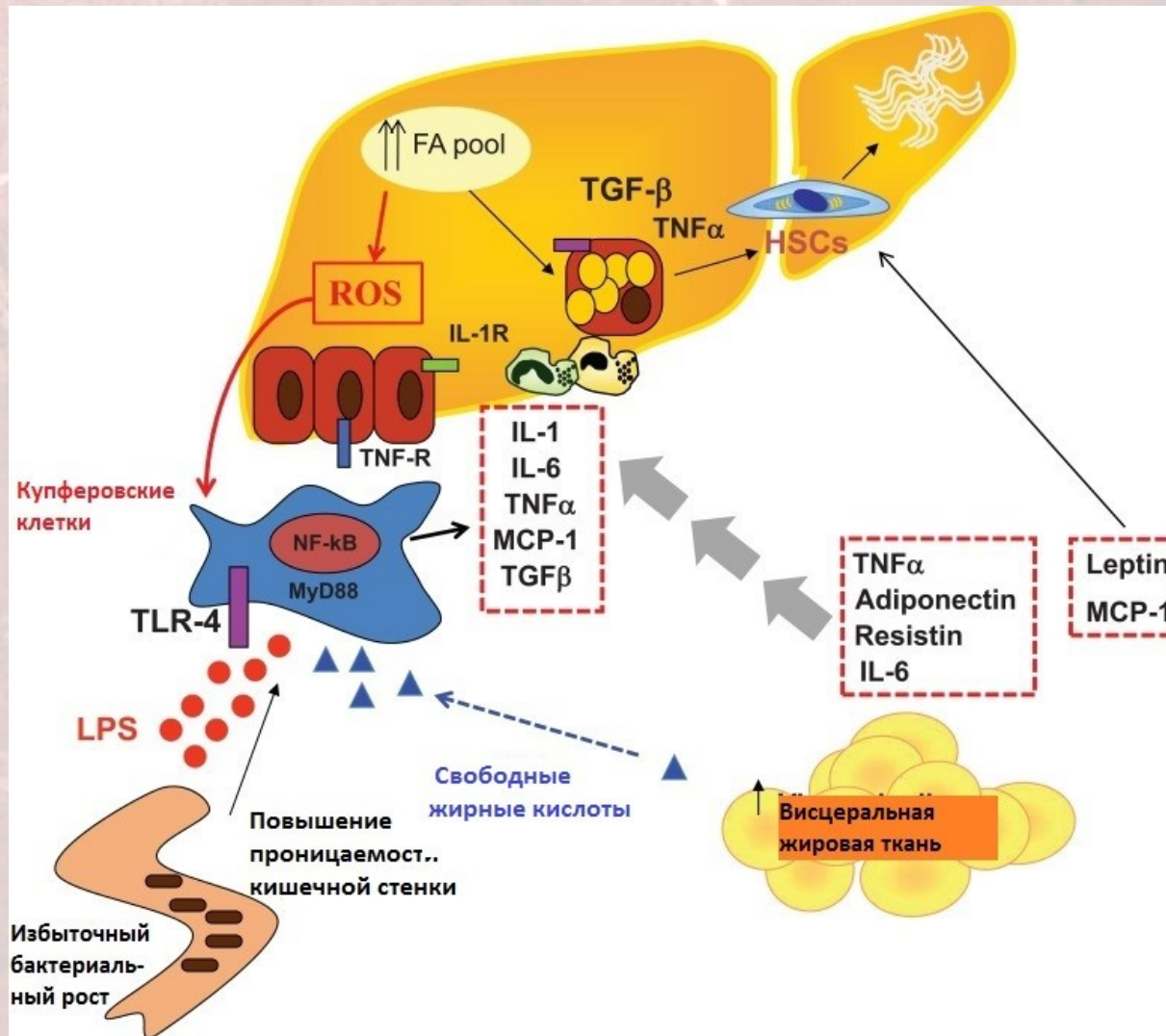
H. australopithecus

H. erectus

H. sapiens

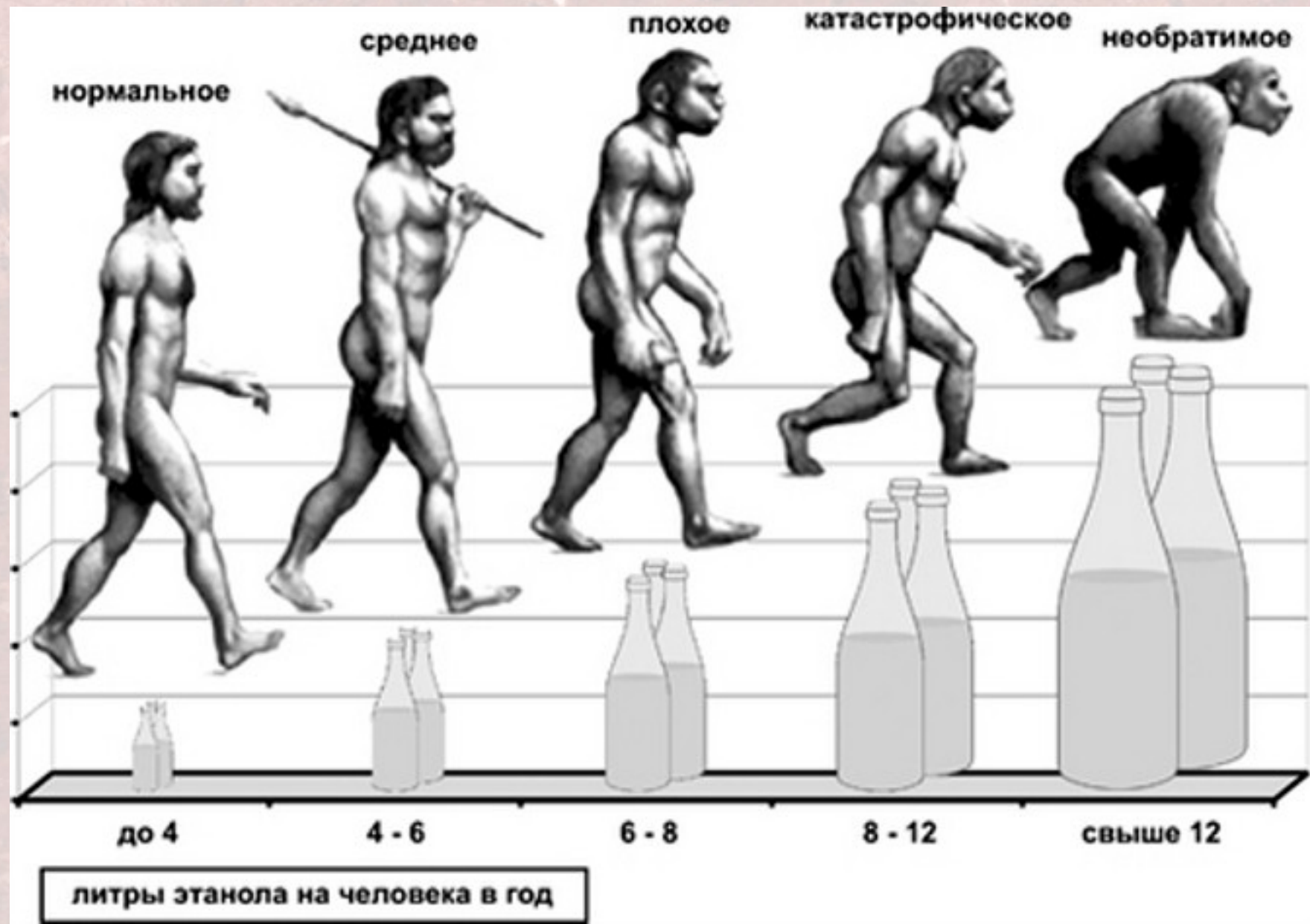
H. McBurger

Воспаление и НАЖБП



Ожирение и НАЖБП ассоциированы с повышением секреции цитокинов гепатоцитами и Купферовскими клетками в ответ на бактериальную продукцию в кишечнике

Факторы, способствующие развитию АБП



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Около 2/3 взрослых американцев употребляют алкоголь, причем почти 4,7% населения им злоупотребляют, а 3,8% имеют алкогольную зависимость.

O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. et al. Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines // Hepatology. – 2010. – Vol. 51, N 1. – P. 307–328.

AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES



Алкоголь является причиной 6,5% всех смертей в Европе.

EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // Journal of Hepatology. – 2012. – vol.57. - P. 399–420.

В последнем европейском эпидемиологическом масштабном исследовании по болезням печени проанализирована ситуация за последние 5 лет, отмечается, что алкоголь является основной причиной заболеваний печени, включая цирроз печени.

Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; 58: 593–608.

В 2009–2012 гг. потребление алкоголя в **России** на душу населения составило **15–18 л в год.**

Повышение употребления алкоголя на 1 л приводит к увеличению частоты ЦП на 14% у мужчин и на 8% – у женщин.

Место эссенциальных фосфолипидов в патогенезе АБП

- Хроническое употребление этанола сопровождается повышением активности цитохрома CYP2E1.
- Высокая активность цитохрома приводит к нарастанию выработки из этанола токсичного ацетальдегида и свободных радикалов

Место эссенциальных фосфолипидов в патогенезе АБП

- возникает дефицит восстановленного глутатиона,.
- повреждение фосфолипидов в составе мембран,
- повышается синтез проколлагена

Navder KP, Lieber CS. Dilinoleoylphosphatidylcholine is responsible for the beneficial effects of polyenylphosphatidylcholine on ethanol-induced mitochondrial injury in rats. Biochem Biophys Res Commun. 2002 Mar 8;291(4):1109–12.

«Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease»

- В исследовании участвовали 789 пациентов
- Пациенты исходно употребляли в среднем 16 доз этанола в день (1 доза = 14 г этанола) в течение 19 лет

Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res. 2003 Nov;27(11):1765–72.

«Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease»

- Обследованные пациенты были рандомизированы в группу плацебо либо лечения **ЭССЕНЦИАЛЕ 4,5г**
- в группе употреблявших ЭССЕНЦИАЛЕ отмечена тенденция к снижению выраженности фиброза печени ($p < 0,05$)

Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res. 2003 Nov;27(11):1765–72.

Новейшая технология производства

Резалют® Про



Бесшовные
(цельные) капсулы

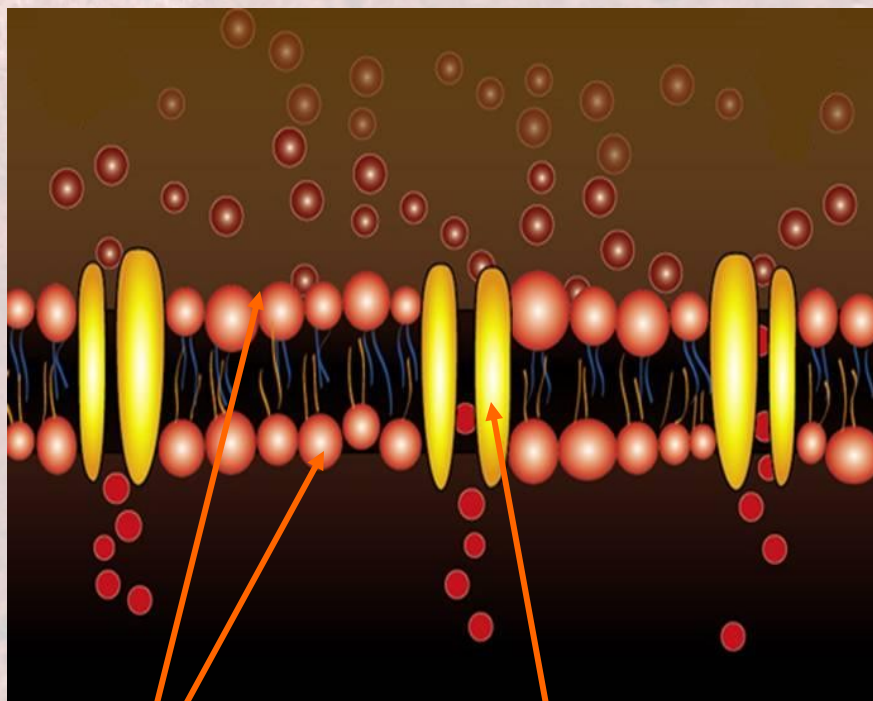
**Эссенциале® форте Н,
Фосфоглив, Эссливер
форте, Гепабене**



Капсулы, состоящие из
двух частей

Мембрана гепатоцита

Норма



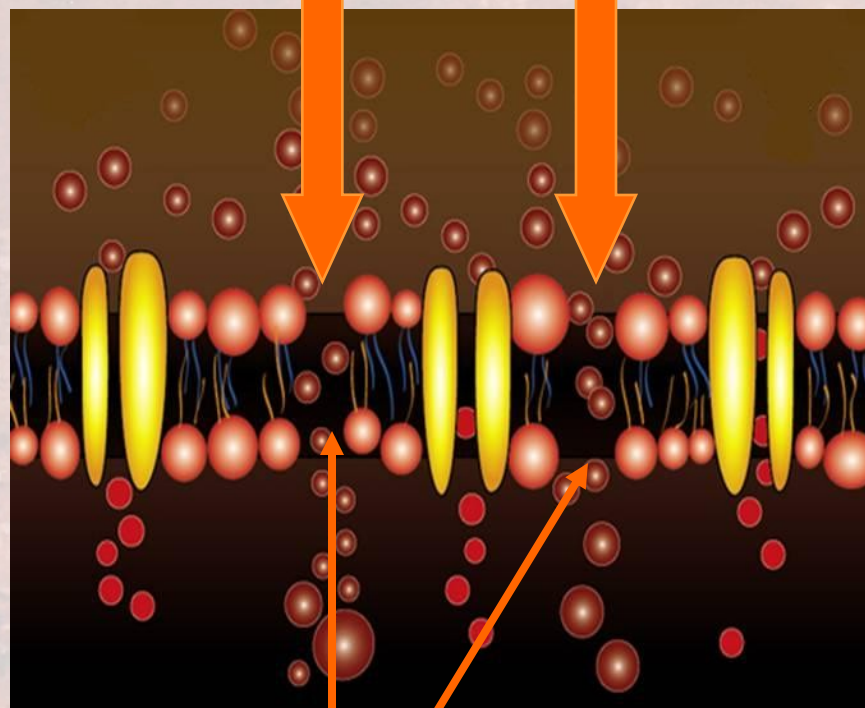
Двойной
фосфолипидный
слой

Белки

14

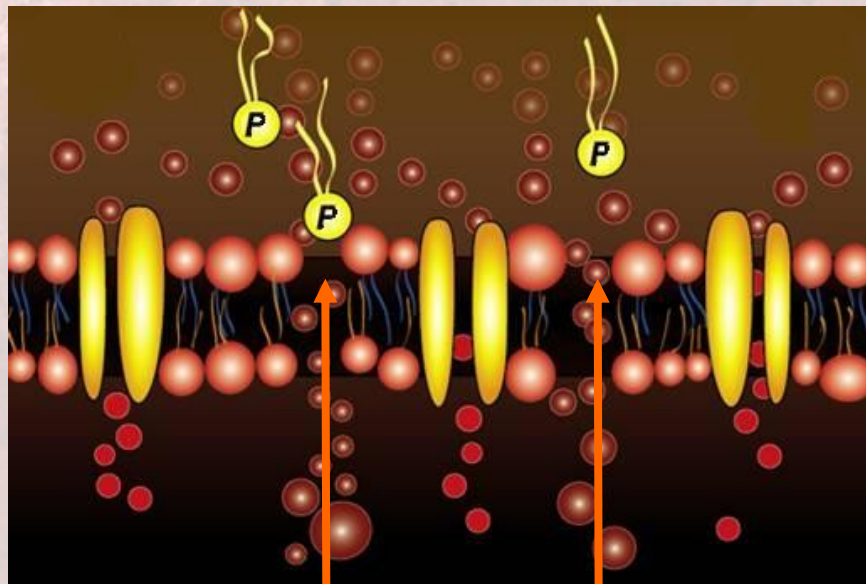
Поврежденная
мембрана

Повреждающие факторы

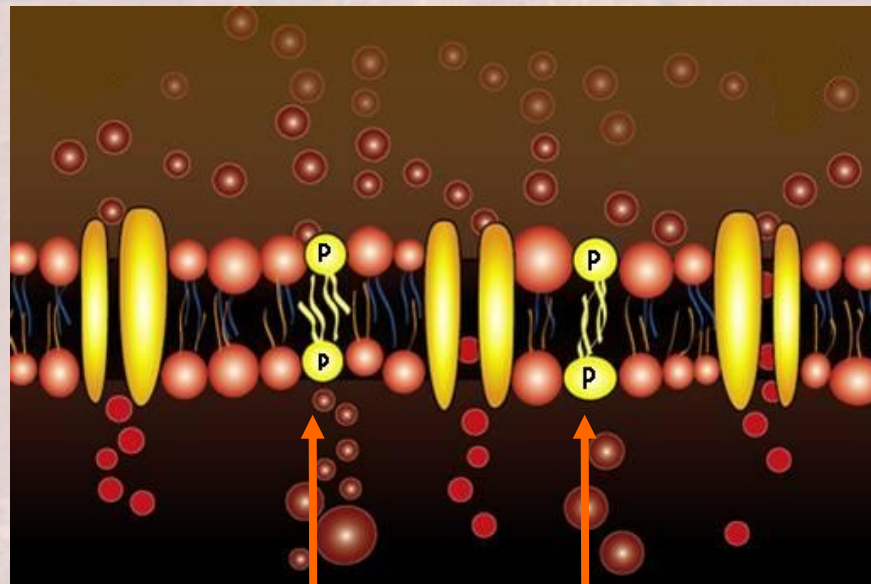


Дефекты фосфолипидного слоя

Механизм действия Резалюта®*Про*



**Прямое встраивание в
поврежденные
участки мембраны и
заполнение щелей**



**Восстановленная структура
мембраны гепатоцита**

Результат действия Резалюта® Про

Восстанавливает структуру и функцию печени

Восстановление печени

Снижает уровень холестерина

Защита от атеросклероза

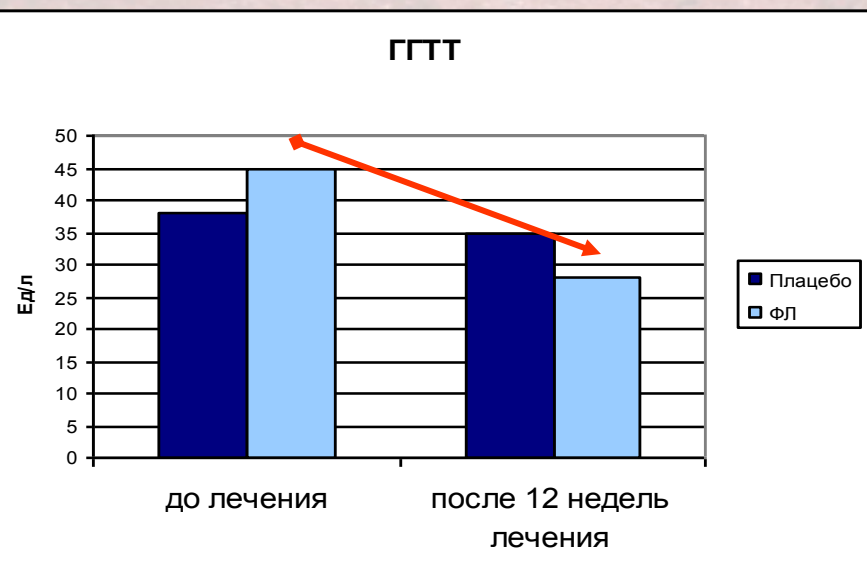
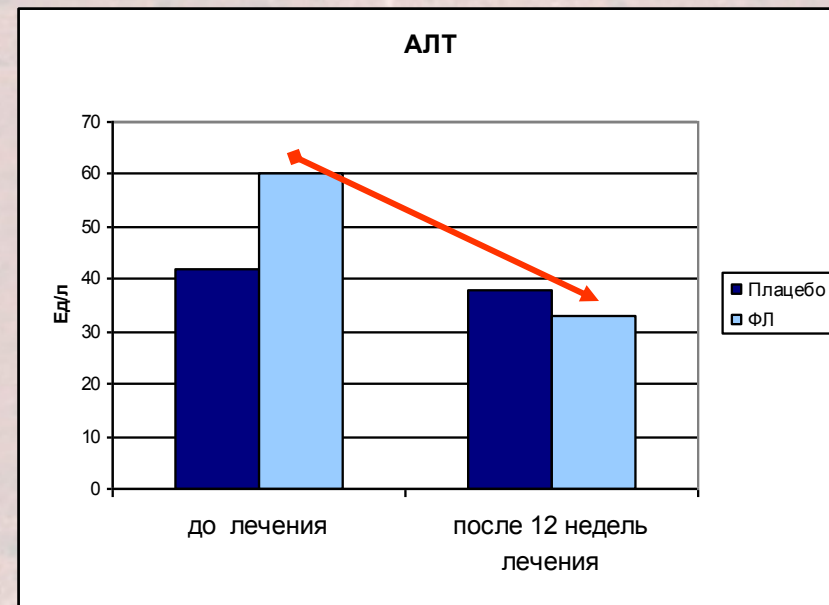
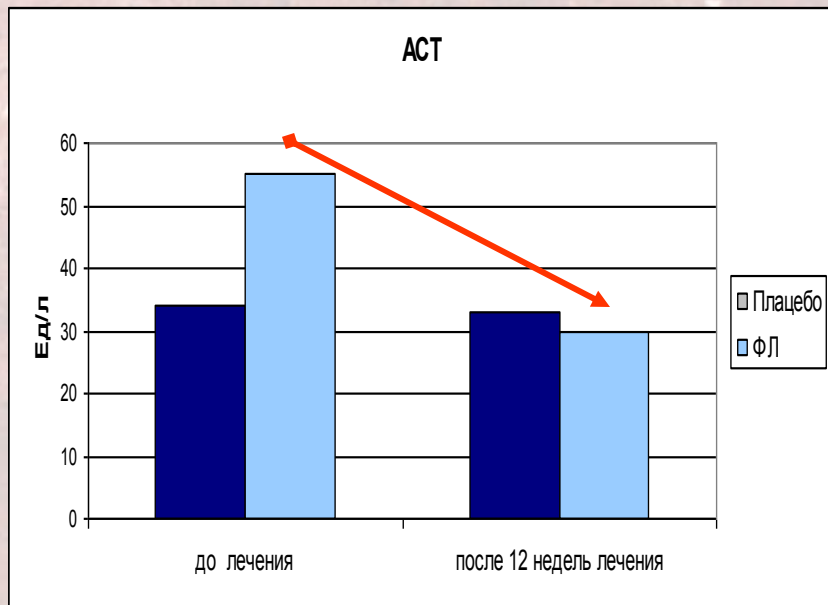
Предотвращает развитие жирового гепатоза и фиброза печени

Защита от жирового гепатоза и фиброза печени

Фосфолипиды – это универсальная цитопротекция!

Фосфолипиды снижают уровень индикаторных печеночных ферментов

17



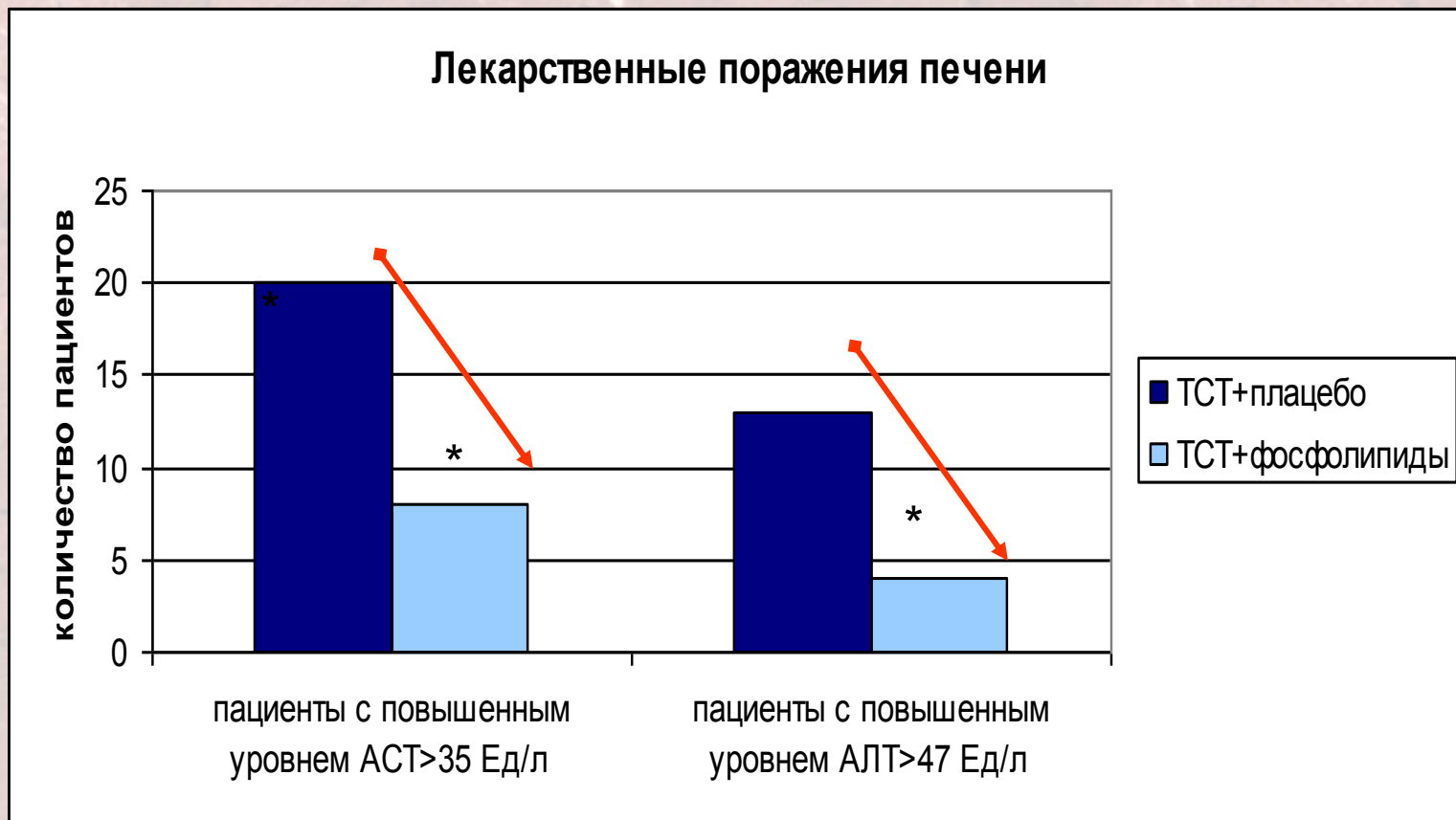
Гепатопротекторное действие и нормализация печеночных проб после 12 недельного курса терапии у больных с **алкогольным стеатогепатитом**

40 пациентов с алкогольным стеатогепатитом. Доза фосфолипидов 3 г/ день

[Adapted from Suller-Perez FG and Gonzalez San Martin F, 1985]

Фосфолипиды снижают уровень индикаторных печеночных ферментов

18



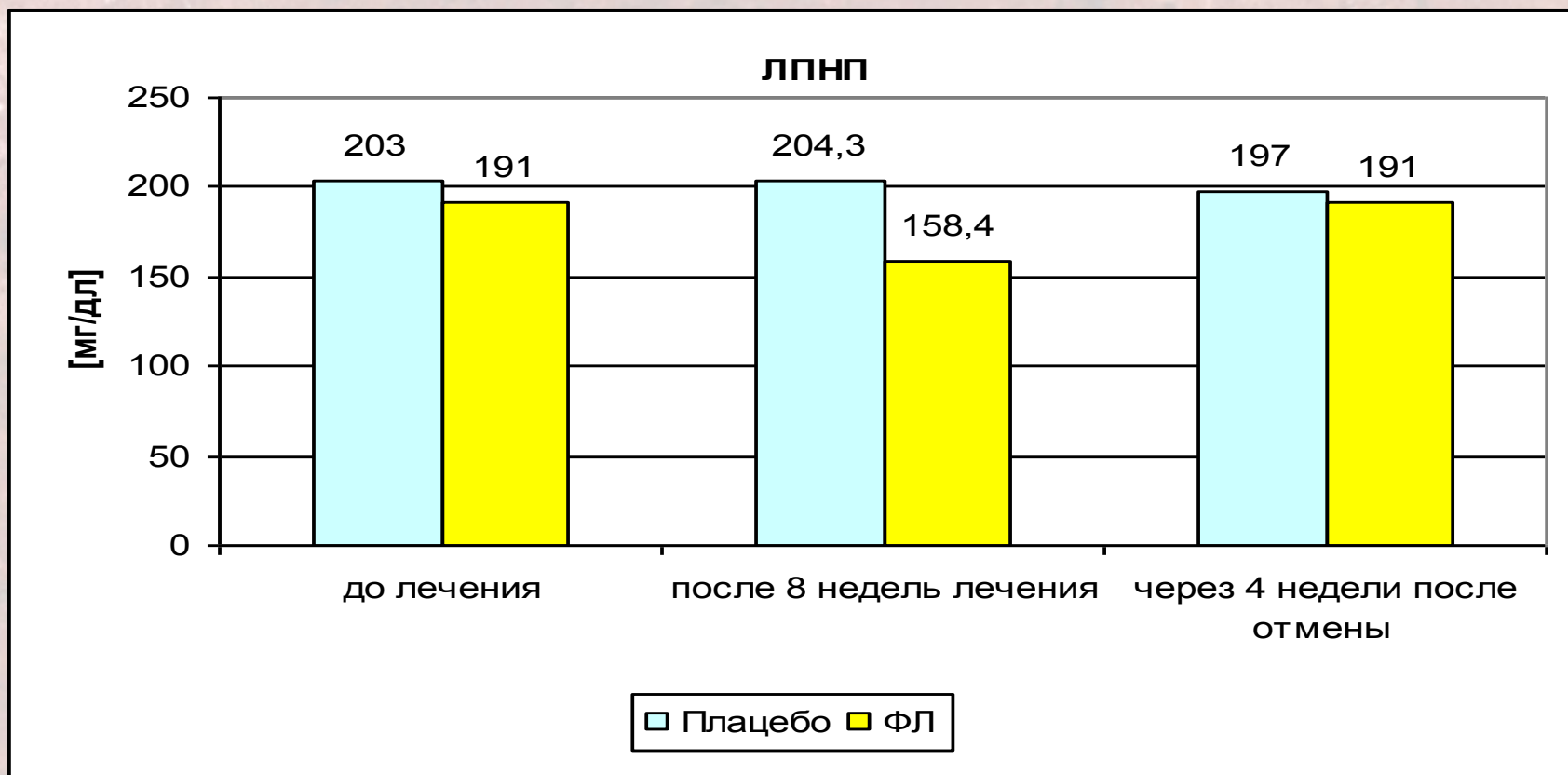
Гепатопротекторное действие и нормализация печеночных проб после курса терапии у больных с **лекарственным гепатитом**

TCT – туберкулостатическая терапия
101 пациент с лекарственным гепатитом

* $p < 0,05$ vs. placebo

[Adapted from Marpaung B et al., 1988]

Фосфолипиды снижают уровень ЛПНП



30 пациентов: СД и вторичная гиперлипидемия

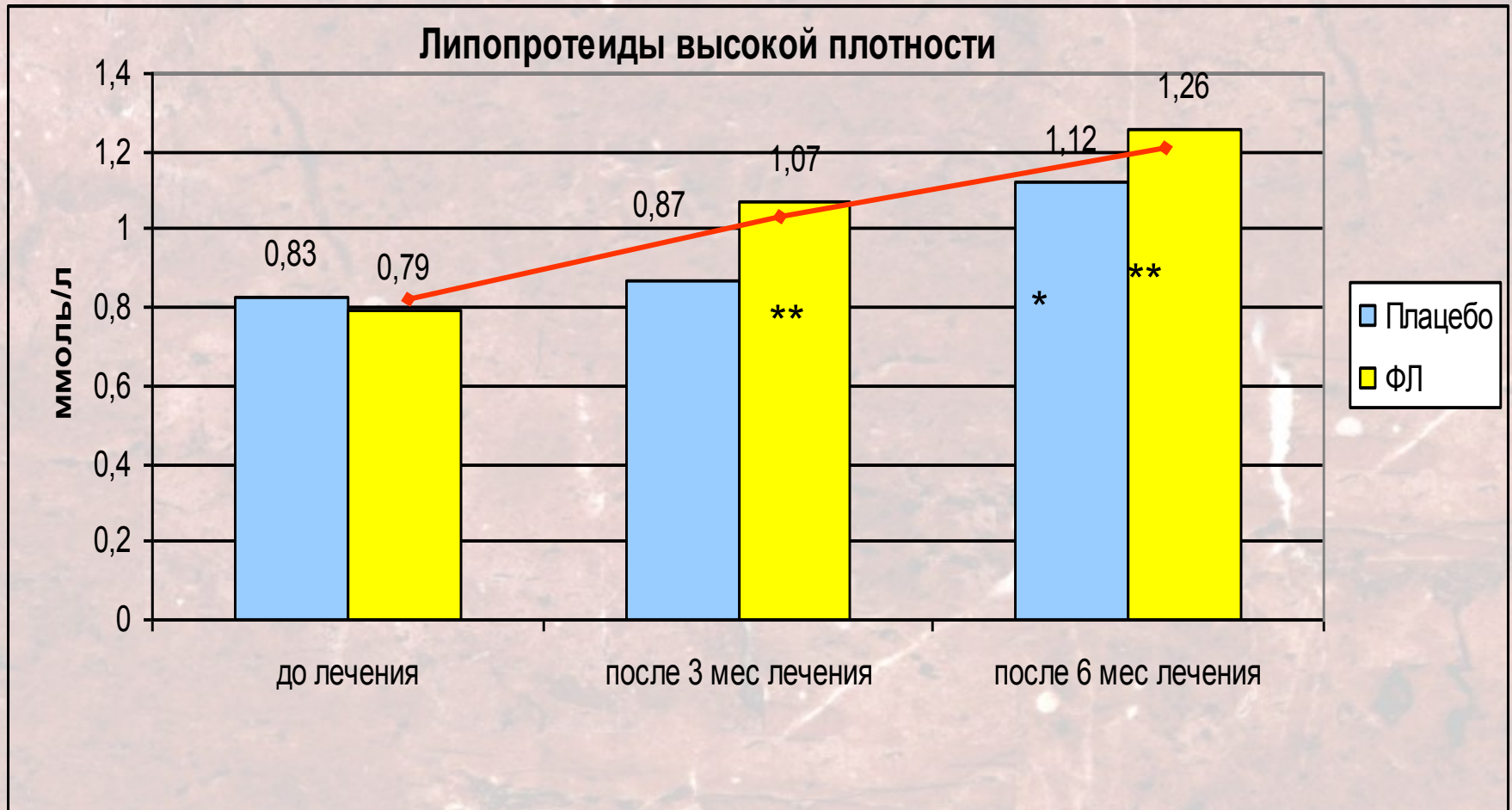
Доза фосфолипидов 2,7 г/день

*P<0,05 vs.placebo

Adapted from Kirsten R et al.,1994

Фосфолипиды повышает уровень ЛПВП

20



* $p < 0,05$ vs. baseline

** $p < 0,05$ vs. baseline and placebo n=50

Пациенты с гиперлипидемией

Adapted from Zulic I et al., 1998

Рекомендации Национальной Липидной Ассоциации США по вопросам безопасности лечения статинами

- Терапия статинами не требует жесткого регулярного контроля за активностью печеночных ферментов, однако необходимо систематическое наблюдение за больным для того, чтобы не пропустить симптомов желтухи, усталости, недомогания, летаргии, гепатотоксичности.
- При необходимости нужно определить билирубин по фракциям. Повышение уровня билирубина более важно при оценке медикаментозного повреждения печени, чем активность АЛТ, АСТ.
- Если появились признаки активного заболевания печени, статины нужно отменить.
- При повышении уровня ферментов АЛТ, АСТ до трех верхних пределов нормы (ВПН) на терапии статинами, необходимости в их отмене нет.
- Пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепатозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае, если уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) не превышает 3-х ВПН, **ТЕРАПИЯ ДОПОЛНЯЕТСЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРАМИ**

Гиполипидемическая терапия у больных с наличием неалкогольной жировой болезни печени

Рекомендации ЦНИИ гастроэнтерологии МЗРФ

1. Использование препаратов из группы статинов в стадии стеатоза возможно: симвастатин 20–40 мг/сут (максимальная доза до 80 мг), аторвастатин 20–40 мг/сут (максимальная доза до 80 мг).
2. Повышать дозу любого статина следует с интервалом в 2–3 нед.
3. Необходимость длительной терапии диктует тщательный контроль уровня активности печеночных ферментов.
4. Применение ЭФЛ курсами по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 мес 2–3 раза в год способствует нормализации липидного спектра крови, показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты.
5. Длительное применение ЭФЛ (24-48 недель) предотвращает развитие фиброза печени и дальнейшее прогрессирование заболевания.

ЭФЛ в кардиологии и цереброваскулярной патологии
Липидмодифицирующие свойства ЭФЛ при гипо α -липопротеинемии у больных ИБС (1,2).

Экспериментальные исследования:

- ЭФЛ в потенцировании метаболических эффектов и эффективности антиангинальных препаратов при острой ишемии миокарда (3).
- Влияние ЭФЛ на агрегацию тромбоцитов (8)

ЭФЛ в профилактике и лечении «статиновых гепатитов» в разных группах пациентов и при сочетанной патологии (1,2.4.5.6.7)

Влияние ЭФЛ на структурно функциональную организацию клеточных мембран тромбоцитов у больных ИБС (8)

ЭФЛ в стабилизации цереброваскулярных повреждений при ОНМК (9)

ЭФЛ в комбинации с лазерным и магнитным излучением при лечении ИБС (10)

1. Воронов Г.Г. Рецепт. – 2006. – № 32 (47). – С. 129–138
2. Гуревич В.С. Попов Ю.Г. Уразгильдеева С.А. Терапевтический архив, 1999, N 11. – С. 70-71
3. Bender KI, Zakharova NB Verizhnikova EV Patol Fiziol Eksp Ter. 1995 Oct-Dec; (4):12-5.
4. Комиссаренко И.А. Consilium Medicum том 12 / №10 2010
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., и соавт. CardioСоматика №1 / 2010
6. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Черкашова, Е.А и соавт. Трудный пациент, №4-5-2009
7. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Справочник поликлинического врача, 2010
8. Белокрылова Л.В. автореф. дисс. канд. 1998
9. Islamova IB, Grinio LP Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova. 1989;89(7):83-5.
10. Lik Sprava. 1993 Oct-Dec; (10-12):72-4.

Руководящие документы

AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES



- O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. et al. Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines // Hepatology. – 2010. – Vol. 51, N 1. – P. 307–328.
- Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – № 1. – С. 4-10.
- EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // Journal of Hepatology. – 2012. – vol.57. - P. 399–420.



 EASL

**Внешнесекреторная
панкреатическая
недостаточность:
выбор ферментного
препарата**

Процесс пищеварения

Пищеварение – это многоэтапный физиологический процесс, обеспечивающий:

- механическую и физическую обработку пищи;
- химическое разрушение компонентов пищи;
- процесс всасывания органических и неорганических соединений, микроэлементов и воды;
- выделение



Поджелудочная железа (ПЖ)

– один из главных органов, участвующих в процессе пищеварения.

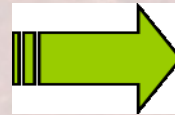
Ферменты, секскретируемые ПЖ

Трипсин

Химотрипсин

Эластаза

Карбоксипептидазы

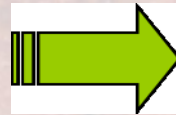


Расщепление белков

Липаза

Колипаза

Фосфолипаза А



Расщепление жиров

Амилаза



**Расщепление
углеводов**

Нарушения пищеварения
наблюдаются при снижении
внешней секреции ПЖ.

Как следствие, развивается
нарушение всех видов обмена
— синдром мальнутриции.

Концепция внешнесекреторных нарушений поджелудочной железы (ВСНПЖ) изменилась

- В прошлом ее расценивали как болезнь одного органа (ПЖ), а целью лечения считали уменьшение симптомов (снижения массы тела, метеоризма, диареи).
- В настоящее время ВСНПЖ рассматривают как основу мальнутриции, а целью лечения считают устранение трофологических нарушений

Причины ВСНПЖ

Первичная	Вторичная
Хронический панкреатит	Заболевания ДПК (уменьшение секретинной и холецистокининовой стимуляции ПЖ)
Муковисцидоз	
Липоматоз ПЖ	Гастронома, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке (инактивация ферментов ПЖ)
Резекция ПЖ, травма ПЖ	
Изолированная недостаточность липазы	Анастомоз по Бильрот II, дуодено- и гастростаз, синдром раздраженного кишечника (нарушение перемешивания пищи с ферментами ПЖ)
Синдром Швахмана	
Синдром Йохансона-Близзарда	Недостаточность энтерокиназы
Агенезия, гипоплазия ПЖ	Недостаточное поступление белков с пищей
Рак ПЖ: - замещение паренхимы ПЖ опухолевыми клетками без нарушения оттока - локальное поражение ПЖ с развитием блока главного панкреатического	ЖКБ, цирроз печени, билиарная обструкция, дисфункция ЖВП (дефицит желчных кислот, несинхронное поступление желчи и панкреатического сока в ДПК)

Клинические проявления ВСНПЖ

- **Вздутие, урчание в животе.**
- **Изменения частоты** (учащение стула до 3-5 раз в сутки) и **консистенции стула** (неустойчивый, поносы, запоры), обильный (более 200 г/сутки), зловонный, с жирным блеском (возникает, когда секреция панкреатической липазы ниже 10% по сравнению с нормой) и остатками непереваренной пищи.
- **Падение веса тела в сочетании с пониженным или нормальным аппетитом**
- **Развитие энтеропанкреатического синдрома** (при снижении содержания ферментов в просвете кишечника микрофлора из толстой кишки проникает в тонкую)

Симптомы мальнутриции и механизмы их развития при ВСНПЖ

Клинические признаки	Механизм развития
Парестезии, боль в костях, тетания, остеопороз	Снижение всасывания Ca^{++} и витамина Д
Мышечные судороги	Избыточная потеря K^+ и Mg^{++}
Геморрагический синдром	Снижение всасывания витамина К
Глоссит, стоматит, хейлит	Дефицит витамина B_{12}, фолиевой кислоты и др. витаминов группы В
Акродерматит	Дефицит цинка

Абсолютные клинические показания для заместительной терапии ферментами

- **Стеаторея свыше 15 г жира в сутки**
- **Прогрессирующая трофологическая недостаточность**
- **Стойкий диарейный синдром и диспепсия**
- **Комбинированный вариант ВСНПЖ и панкреатической абдоминальной боли**

Дозы панкреатина для коррекции ВСНПЖ рекомендации немецкой Гастроэнтерологической ассоциации

<i>Приемы пищи</i>	ЕД липазы
Завтрак (основной прием)	25-40 000
1-й промежуточный прием	10-20 000
Обед (основной прием)	25-40 000
2-й промежуточный прием	10-25 000
Ужин (основной прием)	25-40 000
3-й промежуточный прием	10-20 000

**Всего: 105-185 000 ЕД липазы в
сутки**

Ферментные препараты

(в зависимости от состава и происхождения)

- экстракты слизистой оболочки желудка (абомин, ацидин-пепсин)
- **панкреатические энзимы** (мезим 10000, 20000; пангрол 10000, 20000, панзинорм 10000, 20000, креон 10000, 25000 и др.)
- комбинированные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи (дигестал, фестал, энзистал)
- растительные энзимы (пепфиз, ораза)
- комбинированные ферментные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим)
- дисахаридазы (тилактаза).

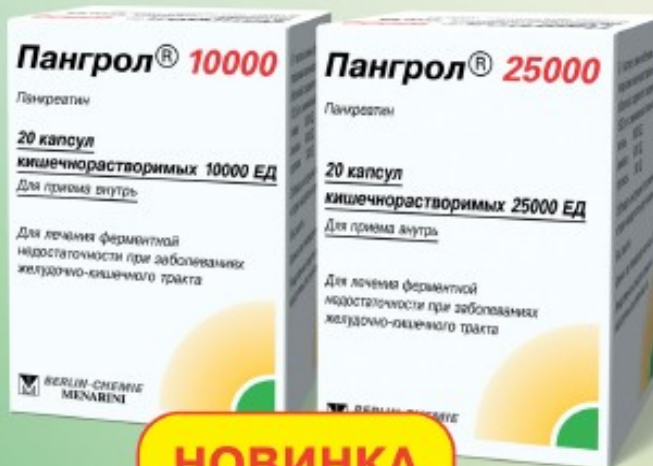
При ВСНПЖ выбор ферментного препарата определяется

- **составом и количеством активных пищеварительных ферментов, обеспечивающих расщепление нутриентов**
- **формой выпуска препарата**
 - обеспечивающей устойчивость ферментов к действию HCL
 - обеспечивающей быстрое высвобождение ферментов в ДПК
 - обеспечивающей высвобождение ферментов в интервале 5-7 ед. pH: *переход к большей или меньшей (по сравнению с оптимальной) концентрации водородных ионов сопровождается падением активности фермента.*
- **отсутствием желчных кислот в составе препарата**
желчные кислоты вызывают усиление секреции ПЖ, а также хологенную диарею
- **хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций**

Форма выпуска панкреатина

Таблетки

Мезим® *форте*
Мезим® *форте* 10 000 и Мезим® 20 000



НОВИНКА

Капсулы

Минитаблетки
одинакового размера



Минимикросферы
разного размера



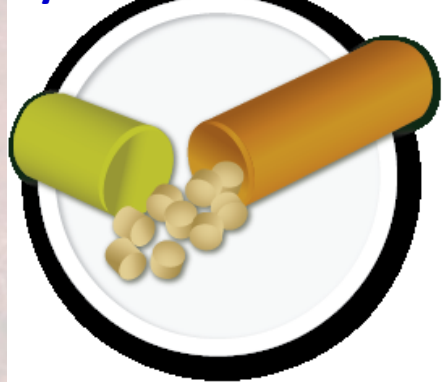
Пангрол - инновационный капсулированный ферментный препарат с минитаблетками одинакового размера и дополнительной функциональной мембраной, которая обеспечивает пролонгированное высвобождение ферментов

Пангрол

Инновационная технология «Eurand Minitabs[®] Technology»

1. Используется многократное прессование субстанции, сверхточная лазерная резка плотных частиц размером **2*2 мм**, которые названы минитаблетками. В каждой капсуле содержится стандартизированное количество минитаблеток. **1 минитаблетка ~ 500 ЕД липазы**
2. Применение полимеров типа Eudragit (инновационное галеновое решение) дает возможность получить минитаблетки с **функциональной мембраной и энтеросолюбильным покрытием.**
3. Функциональная мембрана обеспечивает **модифицированное высвобождение липазы** (пролонгированное)

Капсула с минитаблетками



Минитаблетка в разрезе

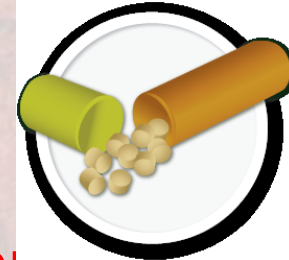


Пангрол

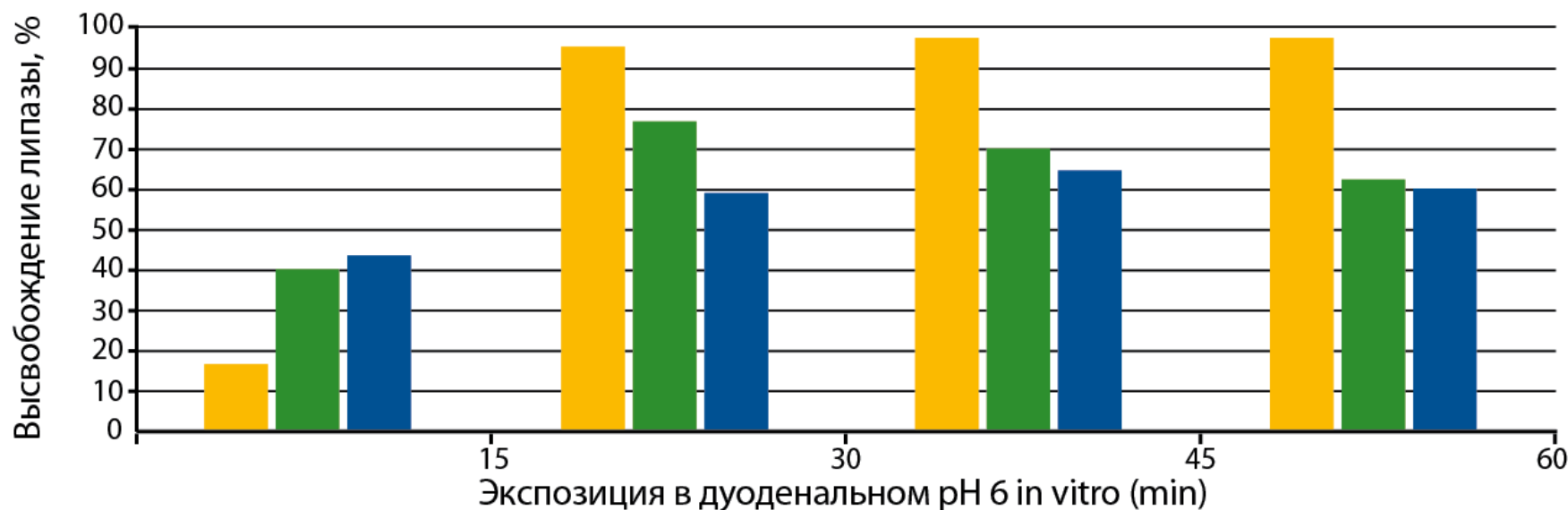


Инновационная технология
«EURAND MINITABS® TECHNOLOGY».

- 1.Равномерность перемешивания с пищей и одновременный пассаж по желудочно-кишечному тракту
- 2.Контролируемое высвобождение липазы и оптимальная активация ферментов обеспечивают пролонгированное действие: высвобождение липазы **через 3,75 часа** после растворения кислотоустойчивой оболочки сохраняется на уровне **73%***
- 3.Удобство дозирования в педиатрии:
1 минитаблетка ~ 500 ЕД липазы



Благодаря инновационной технологии обеспечивается **более полное высвобождение липазы из минитаблеток ($\geq 95\%$)** и пролонгированное действие в кишечнике в сравнении с аналогами



В исследовании также принимали участие: Панкреатан, Котазим, Озим.

■ Пангрол® ■ Панцитрат® ■ Креон®

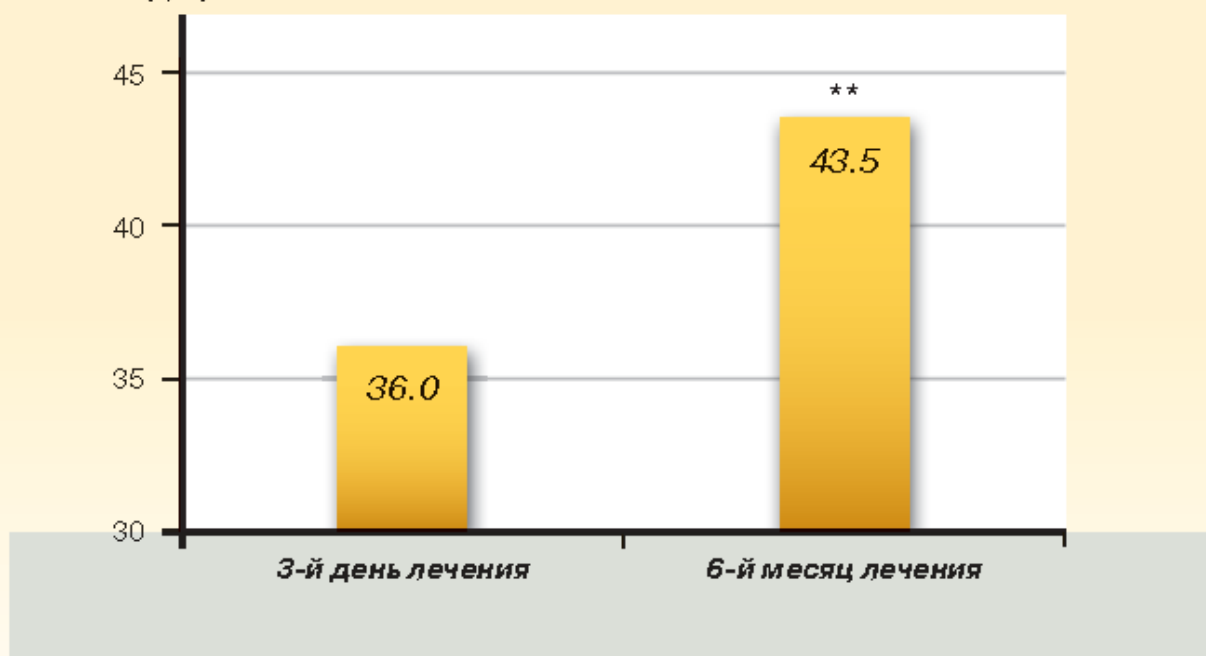
Более полное высвобождение липазы из минитаблеток препарата Пангрол®¹

Достоверно улучшается нутритивный статус (белково-энергетический баланс макро и/или микронутриентов организма)

Концентрация
сывороточного альбумина
(г/л)*

* референсные значения: 34 – 54 г/л

** $p < 0.01$ в сравнении с 3-ми сутками лечения



Концентрация сывороточного альбумина возвращается к нормальному уровню через 3 суток лечения и достоверно повышается через 6 месяцев

Возможные варианты назначения Пангрола в зависимости от степени выраженности ВСНПЖ

Степень выраженности	Вариант приема	Длительность приема
Легкая	Пангрол 10000 - 25000 с каждым приемом пищи	Длительность от 1 месяца вплоть до постоянного (пожизненного) приема.
Умеренная	Пангрол 25000-50000 в основные приемы пищи и Пангрол 10000-20000 - в промежуточные приемы	
Тяжелая	Пангрол 25000 по 2 кап. в основные приемы пищи и Пангрол 25000 1 кап. - в промежуточные приемы	

Ориентиры адекватно подобранной дозы ферментного препарата



- прибавка веса,
- нормализация стула (менее 3 раз в день, нормальной консистенции),
- уменьшение или купирование вздутия живота,
- положительная картина при динамических копрологических исследованиях (уменьшение выраженности или редукция стеатореи, уменьшение содержания жира в стуле)

ВВ! Приём чрезмерно высоких доз липазы может привести к запору

- Никакие тесты или экзамены не в состоянии оценить самое важное качество человека – его индивидуальность

Харви Кушинг