Протокол неинтервенционной наблюдательной программы

Название

Неинтервенционная наблюдательная программа «Изучение опыта применения препарата Экспортал[®] (лактитол) в рутинной практике врача стационарного и амбулаторного звеньев для лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени.

Краткое название: HE-EXIT (Hepatic Encephalopathy treatment with EXportal).

Главный исследователь программы

Маевская Марина Викторовна д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научноисследовательского отдела инновационной терапии НИЦ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

Научный руководитель программы:

Ивашкин Владимир Трофимович, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

Координаторы программы:

Надинская Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко УКБ №2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России.

Информационный партнер программы:

«Российское Общество По Изучению Печени (РОПИП)»

Спонсор программы:

Программа проводится при поддержке ПАО "Валента Фарм".

Обоснование программы:

Цирроз печени (ЦП) представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени. Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее важным относятся печеночная энцефалопатия (ПЭ), кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, асцит, гепаторенальный синдром, инфекции. В основе развития осложнений цирроза печени, в том числе ПЭ и инфекционных осложнений, лежит феномен избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации, что клинически часто проявляется у таких пациентов признаками системного воспаления.

В настоящее время доказана воспалительная природа ПЭ и отек астроцитов, как ее патофизиологическая основа.

ПЭ - независимый фактор риска плохого жизненного прогноза, частых госпитализаций и соответственно, финансовых затрат государства и плохого качества жизни пациентов с ЦП. ПЭ делят на две большие группы — скрытую (минимальная и ПЭ 1 стадии) и клинически выраженную (II — IV стадии). Скрытая ПЭ приводит к снижению качества жизни пациентов (дефицит внимания, усталость, когнитивные нарушения, частые дорожно-транспортные происшествия в случае того, если пациенты — водители транспортных средств), клинически выраженная ПЭ — причина госпитализаций пациентов, в том числе — в отделения интенсивной терапии и реанимации. Следует отметить, что ПЭ часто сочетается с депрессией, частота которой нарастает с увеличением тяжести ПЭ. Соответственно, лечебные меры направлены как на лечение ПЭ, так и ее профилактику.

Невсасываемые дисахариды (НВД) применяются в лечении печеночной энцефалопатии (ПЭ) с 1966 г. В 2004 г группа Кокрейн опубликовала метаанализ эффективности невсасывающихся дисахаридов лактулозы и лактитола в лечении и профилактике ПЭ у пациентов с ЦП. С помощью электронного и ручного поиска были отобраны 38 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 1828 пациентов: 31 исследование было направлено на оценку эффективности лечения ПЭ, 7 — на первичную/вторичную профилактику. Мета-анализ показал, что по сравнению с плацебо/отсутствием лечения лактулоза и лактитол оказывают положительный эффект при лечении ПЭ; их применение в данной ситуации приносит дополнительную пользу: снижает количество серьезных осложнений ЦП и уменьшает общую смертность.

Ограничением для применения лактулозы служат ее побочные действия: метеоризм и диарея. У лактитола эти нежелательные явления выражены значительно меньше. Данных о влиянии невсасывающихся дисахаридов (именно, лактитола) на качество жизни пациентов с ЦП и минимальной ПЭ и ПЭ I стадии нет, пребиотические свойства лактитола и его способность влиять на диспептические нарушения у больных циррозом печени в литературе не представлены.

По оценкам Департамента анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации Здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2011 году было зарегистрировано 439 521 человек с болезнями печени, что превышает 300 человек на 100 000 населения.

Указанный в МКБ-10 блок рубрик включает в себя:

- К70 Алкогольная болезнь печени;
- К71 Токсическое поражение печени;
- К72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках;
- К73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках;
- К74 Фиброз и цирроз печени;
- К75 Другие воспалительные болезни печени;
- К76 Другие болезни печени;
- К77 Поражения печени при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Целью настоящей программы явилось изучение практики применения препарата Экспортал[®] у пациентов с циррозом печени различной этиологии и скрытой печеночной энцефалопатией (минимальная и печеночная энцефалопатия I стадии), наблюдающихся у гастроэнтеролога или терапевта в условиях стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения.

Для достижения этой цели были установлены следующие задачи:

- Провести оценку выраженности печеночной энцефалопатии с использованием Шкалы West Haven (Приложение 1), Теста связи чисел (Приложение 2), Теста «цифра-символ» (Приложение 3).
- Оценить наличие у пациента симптома усталости с использованием шкалы D-FIS (Приложение 4).
- Провести оценку выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации с использованием Опросника 4DSQ (Приложение 5)
- Провести клиническую (общую) оценку пациента на наличие желтухи, асцита, периферических отеков, геморрагического синдрома (кровоточивость слизистых, склонность к образованию синяков)
- Оценить качество жизни пациента с использованием Опросника SF-36 (Приложение 6)
- Провести оценку степени тяжести цирроза печени по шкале Child-Turcotte-Pugh (Приложение 7).
- Изучить практику определения целевой индивидуальной дозы препарата Экспортал (лактитол) с использованием Дневника пациента (Приложение 8)

Дизайн: неинтервенционная наблюдательная программа.

В программе примут участие врачи, которые имеют практический опыт лечения болезней печени и цирроза печени, в частности. Для каждого больного, включенного в Программу, предусмотрено заполнение индивидуальной регистрационной карты пациента (ИРК).

Популяция программы: В программу будет включено 85 пациентов. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет в произвольной гендерной и демографической пропорции, с установленным заболеванием «Цирроз печени».

Программа будет включать следующие периоды:

Подписание информированного согласия.

Пациент не может быть включен в Программу до подписания формы информированного согласия.

1. Скрининг пациентов в Программу будет осуществляться при осмотре и опросе пациентов в условиях стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения в повседневной клинической практике. При соответствии пациента критериям включения, визит скрининга может быть совмещен с визитом включения. Данная Программа не предусматривает дополнительного инструментального или лабораторного обследования пациента, все необходимые с точки зрения врача

обследования будут выполняться в рамках существующей практики ведения пациентов с данной патологией вне зависимости от участия в ней.

2. **Включение пациентов в Программу.** Пациентам, имеющим установленный диагноз «Цирроз печени» и соответствующим критериям включения, которым врач, независимо от фактора участия в Программе, решил назначить препарат Экспортал[®], будет предложено принять участие в данной программе. Включение пациентов в Программу будет произведено после подписания ими формы информированного согласия.

Терапия препаратом Экспортал будет производиться в соответствии с зарегистрированными показаниями, способом применения и дозирования (см. Инструкцию). Продолжительность курса лечебного воздействия будет составлять три месяца; необходимость пролонгации лечения будет определяться врачом на основании общей клинической оценки и субъективной переносимости лечения.

Целевая/минимально эффективная индивидуальная доза препарата Экспортал (лактитол) будет определяться как доза, обеспечивающая 2-х кратный мягкий стул. Пациент будет ежедневно фиксировать принимаемую дозу Экспортала, частоту и консистенцию стула, а также выраженность вздутия живота в Дневнике.

3. Наблюдение: мониторинг динамики изменения изучаемых показателей будет осуществляться 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев путем заполнения индивидуальной регистрационной карты пациента. В случае, если пациент по любым причинам прекратит терапию препаратом Экспортал®, динамика изменения изучаемых показателей также оценивается ежемесячно от начала терапии. Врач не будет интерпретировать результаты оценки динамики изменения изучаемых показателей. Врач продолжит наблюдение за пациентом, руководствуясь общим клиническим впечатлением и субъективной переносимостью терапии в соответствии с существующей клинической практикой. Если врач сочтёт необходимым увеличить продолжительность лечебного курса, руководствуясь этими соображениями, он сделает соответствующие отметки в индивидуальной регистрационной карте пациента.

ОТЧЕТ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ (НР)

Отчет о нежелательных реакциях (НР) будет осуществляться согласно требованиям законодательства РФ о порядке отчетности о нежелательных реакциях с установлением предположительной связи с приемом препарата, посредством заполнения извещения о НР в соответствии с требованиями к спонтанным сообщениям о НР.

Выявление нежелательных реакций (HP) должно происходить с момента введения первой дозы препарата до последнего посещения включительно. При возникновении HP Врач должен зарегистрировать HP и свои действия в первичной и вторичной («Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», далее Извещение) документации.

При возникновении *нежелательной реакции* на препарат Экспортал[®] (лактитола моногидрат) необходимо заполнить Извещение и сообщить об этом в Медицинскую дирекцию компании ПАО «Валента Фарм».

В течение 24 часов после выявления НР:

- сообщить по телефону: +7 (495) 933 60 80, доб. 08 67;
- выслать Извещение по электронной почте на адрес pharmakonadzor@valentapharm.com
- или по факсу: +7 (495) 933 60 81 (с подписью «в Медицинскую дирекцию»). При получении значимой дополнительной информации направить ее в течение 24 часов после получения по электронной почте на адрес pharmakonadzor@valentapharm.com или по факсу: +7 (495) 933 60 81 (с подписью «в Медицинскую Дирекцию»).
- после завершения НР отправить окончательно заполненное Извещение по электронной почте или факсу: +7 (495) 933 60 81 (с подписью «в Медицинскую дирекцию»).

Анализ полученных результатов будет производиться путем статистической обработки следующих переменных:

- Динамика степени выраженности печеночной энцефалопатии: West Haven, тест связи чисел, тест «цифра-символ».
- Динамика психоэмоционального состояния и качества жизни пациента (изменения в результатах заполнения следующих вопросников и шкал: Вопросник оценки симптома усталости D-FIS, Опросника дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ.
- Минимальная эффективная доза препарата Экспортал (лактитол) по Дневнику пациента

Критерии включения пациентов в Программу:

В Программу будут включаться пациенты, удовлетворяющие всем нижеперечисленным критериям:

- Женщины и мужчины в возрасте от 18 до 65 лет;
- Установленный диагноз Цирроз печени
- Печеночная энцефалопатия (минимальная или 1 степени)
- Решение врача назначить препарат Экспортал[®], вне зависимости от фактора включения пациента в Программу
- Пациент согласен на участие в программе добровольно и собственноручно подписал форму информированного согласия.

Критерии невключения пациентов в Программу:

Пациент не может быть включен в Программу, если он будет соответствовать хотя бы одному из нижеперечисленных критериев:

- Возраст младше 18 лет и старше 65 лет;
- Цирроз печени класса В или С (>7 баллов по Шкале Child-Turcotte-Pugh)

- Индивидуальная непереносимость лактитола, галактозы или фруктозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции
- Прием других невсасывающихся дисахаридов, пробиотиков, синбиотиков, невсасывающихся антибиотиков, L-орнитин-L-аспартат (LOLA), регуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (противодиарейные и прокинетики), психотропных препаратов (ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты).
- Известная беременность и/или период кормления грудью
- Отказ от участия в Программе и/или в подписании формы информированного согласия;

Критерии завершения участия пациентов в Программе:

Пациент по собственной инициативе может в любой момент прекратить свое участие в Программе без объяснения причины, однако исследователь обязан приложить все усилия для ее выяснения, не нарушая этических норм и законодательства.

Общая продолжительность программы.

Общая продолжительность программы для каждого пациента составит 3 месяца. Включение пациентов в Программу будет продолжаться до тех пор, пока общее число пациентов не достигнет 85 человек.

Схема программы:

Процедурь	ы Программы и гр	афик рекомендо	ованных посеще	ний
Посещение врача	1	2	3	4
Категория посещения	Скрининг, включение пациента в наблюдение	Тер	рапия и наблюде	ение
Неделя	0	4-5	8-9	12-13
Подписание информированного согласия	+			
Оценка критериев включения и невключения	+			
Общая клиническая оценка пациента	+	+	+	+
Анализ крови (билирубин общий, альбумин, протромбиновый индекс/	+			+

_				
протромбиновое				
время)				
Выполнение				
пациентом теста	+	+	+	+
«Связь чисел»				
Выполнение				
пациентом теста	+	+	+	+
«Цифра-символ»				
Заполнение				
пациентом	+	+		,
Опросника оценки	+	+	+	+
усталости (D-FIS)				
Заполнение				
пациентом				
Опросника				
Дистресса,	+			+
депрессии, тревоги и				
соматизации (4DSQ)				
Заполнение				
пациентом				
Опросника качества	+			+
жизни SF-36				
Назначение терапии	+	+	+	+
Выдача/возвращение				
Дневника пациента	+			+
Заполнение ИРК	+	+	+	+

Во время Посещения 1 (неделя 0) проводятся следующие мероприятия:

- Подписание информированного согласия пациента
- Оценка критериев включения/исключения;
- Проведение клинической (общей) оценки пациента на наличие желтухи, асцита, периферических отеков, геморрагического синдрома (кровоточивость слизистых, склонность к образованию синяков).
- Анализ крови билирубин общий, альбумин, протромбиновый индекс/ протромбиновое время)
- Оценка стадии печеночной энцефалопатии по Шкале West Haven (Приложение 1)
- Выполнение пациентом теста «Связь чисел» (Приложение 2, Вариант 1)
- Выполнение пациентом теста «Цифра-Символ» (Приложение 3)
- Заполнение пациентом Опросника оценки усталости D-FIS (Приложение 4)
- Заполнение пациентом Опросника Дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ (Приложение 5).
- Заполнение пациентом Опросника качества жизни SF-36 (Приложение 6)
- Оценка функционального состояние печени по шкале Child-Turcotte-Pugh (Приложение 7)

- Назначение препарата Экспортал (лактитол)
- Выдача пациенту Дневника (Приложение 8).
- Вся необходимая информация регистрируются в первичной документации пациента, а затем переносятся в Индивидуальную Регистрационную Карту (ИРК).

Во время Посещения 2 (неделя 4-5) проводятся следующие мероприятия:

- Проведение клинической (общей) оценки пациента на наличие желтухи, асцита, периферических отеков, геморрагического синдрома (кровоточивость слизистых, склонность к образованию синяков).
- Оценка стадии печеночной энцефалопатии по Шкале West Haven (Приложение 1)
- Выполнение пациентом теста «Связь чисел» (Приложение 2, Вариант 1)
- Выполнение пациентом теста «Цифра-Символ» (Приложение 3)
- Заполнение пациентом Опросника оценки усталости D-FIS (Приложение 4)
- Заполнение пациентом Опросника Дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ (Приложение 5).
- Коррекция дозы (при необходимости) препарата Экспортал (лактитол) согласно Дневника (Приложение 8).
- Заполнение ИРК.

Во время Посещения 3 (неделя 8-9) проводятся следующие мероприятия:

- Проведение клинической (общей) оценки пациента на наличие желтухи, асцита, периферических отеков, геморрагического синдрома (кровоточивость слизистых, склонность к образованию синяков).
- Оценка стадии печеночной энцефалопатии по Шкале West Haven (Приложение 1)
- Выполнение пациентом теста «Связь чисел» (Приложение 2, Вариант 1)
- Выполнение пациентом теста «Цифра-Символ» (Приложение 3)
- Заполнение пациентом Опросника оценки усталости D-FIS (Приложение 4)
- Заполнение пациентом Опросника Дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ (Приложение 5).
- Коррекция дозы (при необходимости) препарата Экспортал (лактитол) согласно Дневника (Приложение 8).
- Заполнение ИРК.

Во время Посещения 4 (неделя 12-13) проводятся следующие мероприятия:

- Проведение клинической (общей) оценки пациента на наличие желтухи, асцита, периферических отеков, геморрагического синдрома (кровоточивость слизистых, склонность к образованию синяков).
- Анализ крови билирубин общий, альбумин, протромбиновый индекс/ протромбиновое время)
- Оценка стадии печеночной энцефалопатии по Шкале West Haven (Приложение 1)
- Выполнение пациентом теста «Связь чисел» (Приложение 2, Вариант 1)
- Выполнение пациентом теста «Цифра-Символ» (Приложение 3)
- Заполнение пациентом Опросника оценки усталости D-FIS (Приложение 4)
- Заполнение пациентом Опросника Дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ (Приложение 5).
- Заполнение пациентом Опросника качества жизни SF-36 (Приложение 6)
- Оценка функционального состояние печени по шкале Child-Turcotte-Pugh (Приложение 7)
- Возвращение Дневника пациентом (Приложение 8).
- Заполнение ИРК

Статистический анализ.

Всего в Программу планируется включить 85 пациентов. Статистический анализ будет проведен с использованием методов описательной и выводной статистики. Все включенные в программу пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата, будут считаться подлежащими оценке нежелательных реакций. Все включенные в Программу пациенты, которые полностью закончили Программу, будут считаться подлежащими мониторингу динамики изучаемых показателей. Пациенты, для которых будут отсутствовать исходные данные или данные в динамике по какой-либо переменной, будут исключены только из анализа динамики данной переменной. Обработка полученных результатов будет произведена с использованием статистического пакета программы IBM SPSS-16.

Конфиденциальность сведений о пациентах.

Исследователь должен обеспечить соблюдение анонимности пациентов. В ИРК и прочих документах Программы, пациенты не должны идентифицироваться по своим Именам и/или Фамилиям, но только по присвоенным им идентификационным номерам и кодам.

Характеристики исследовательских центров.

Программа рассчитана на стационарное и амбулаторно-поликлиническое звенья оказания медицинской помощи, где происходит длительное назначение твердых лекарственных форм

Врачебная специальность:

- Гастроэнтерология
- Терапия

План публикаций:

Результаты исследования будут опубликованы в течение 6 месяцев после написания отчета, а также представлены на медицинских конференциях.

Список литературы:

- 1. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(4). стр. 71-102.
- 2. Fisk J.D., Ritvo P.G. etc. Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial validation of the Fatigue Impact Scale. Clinical Infection Disease 1994; 18(Suppl 1):S79-83.
- 3. ЛСР-00398/07 от 19.11.07. Инструкция по медицинскому применению препарата $Экспортал^{\circ}$

Результаты наблюдательной программы: Изучение опыта применения препарата Экспортал[®] (лактитол) в рутинной практике врача стационарного и амбулаторного звеньев для лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени. **Краткое название: HE-EXIT** (**H**epatic **E**ncephalopathy treatment with **EX**portal).

М. В. Маевская, М. С. Жаркова

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение.

Цирроз печени (ЦП) представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени. Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых к наиболее важным относятся печеночная энцефалопатия (ПЭ), кровотечения ИЗ варикозно-расширенных вен пищевода И желудка, асцит, гепаторенальный синдром, инфекции. В основе развития осложнений цирроза печени, в том числе ПЭ и инфекционных осложнений, лежит феномен избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации, что клинически часто проявляется у таких пациентов признаками системного воспаления. В настоящее время доказана воспалительная природа ПЭ, патофизиологической основой которой служит отек астроцитов.

ПЭ - независимый фактор риска плохого жизненного прогноза, частых госпитализаций и соответственно, финансовых затрат государства и плохого качества жизни пациентов с ЦП. ПЭ делят на две большие группы — скрытую (минимальная и ПЭ 1 стадии) и клинически выраженную (II — IV стадии). Скрытая ПЭ приводит к снижению качества жизни пациентов (дефицит внимания, усталость, когнитивные нарушения, частые дорожно-транспортные происшествия в случае того, если пациенты — водители транспортных средств), клинически выраженная ПЭ — причина госпитализаций пациентов, в том числе — в отделения интенсивной терапии и реанимации. Следует отметить, что ПЭ часто сочетается с депрессией, частота которой нарастает с увеличением тяжести ПЭ. Соответственно, лечебные меры направлены как на лечение ПЭ, так и ее профилактику. По оценкам Департамента анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации Здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2011 году было зарегистрировано 439 521 человек с болезнями печени, что превышает 300 человек на 100 000 населения.

Невсасываемые дисахариды (НВД) применяются в лечении ПЭ с 1966 г. В 2004 г группа Кокрейн опубликовала метаанализ эффективности невсасывающихся дисахаридов лактулозы и лактитола в лечении и профилактике ПЭ у пациентов с ЦП. С помощью электронного и ручного поиска были отобраны 38 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 1828 пациентов: 31 исследование было направлено на оценку эффективности лечения ПЭ, 7 — на первичную/вторичную профилактику. Мета-анализ показал, что по сравнению с плацебо/отсутствием лечения лактулоза и лактитол оказывают положительный эффект при лечении ПЭ; их применение в данной ситуации приносит дополнительную пользу: снижает количество серьезных осложнений ЦП и уменьшает

общую смертность. Ограничением для применения лактулозы служат ее побочные действия: метеоризм и диарея. У лактитола эти нежелательные явления выражены значительно меньше. Данных о влиянии невсасывающихся дисахаридов (именно, лактитола) на качество жизни пациентов с ЦП и минимальной ПЭ и ПЭ І стадии нет, пребиотические свойства лактитола и его способность влиять на диспептические нарушения у больных циррозом печени в литературе не представлены.

Это послужило основанием для проведения неинтервенционной наблюдательной программы под названием «Изучение опыта применения препарата Экспортал[®] (лактитол) в рутинной практике врача стационарного и амбулаторного звеньев для лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени. **Краткое название**: **HE-EXIT** (**He**patic **E**ncephalopathy treatment with **EX**portal).

Цель наблюдательной программы: изучение практики применения препарата Экспортал[®] у пациентов с циррозом печени различной этиологии и скрытой печеночной энцефалопатией (минимальная и печеночная энцефалопатия I стадии), наблюдающихся у гастроэнтеролога или терапевта в условиях стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения.

Для достижения этой цели были установлены следующие задачи:

- Провести оценку выраженности печеночной энцефалопатии с использованием Шкалы West Haven (Приложение 1), Теста связи чисел (Приложение 2), Теста «цифра-символ» (Приложение 3).
- Оценить наличие у пациента симптома усталости с использованием шкалы D-FIS (Приложение 4).
- Провести оценку выраженности дистресса, депрессии, тревоги и соматизации с использованием Опросника 4DSQ (Приложение 5)
- Провести клиническую (общую) оценку пациента на наличие желтухи, асцита, периферических отеков, геморрагического синдрома (кровоточивость слизистых, склонность к образованию синяков)
- Оценить качество жизни пациента с использованием Опросника SF-36 (Приложение 6)
- Провести оценку степени тяжести цирроза печени по шкале Child-Turcotte-Pugh (Приложение 7).
- Изучить практику определения целевой индивидуальной дозы препарата Экспортал (лактитол) с использованием Дневника пациента (Приложение 8)

Материалы и методы.

В Программу включено 80 пациентов, удовлетворявших нижеперечисленным критериям.

Критерии включения пациентов в Программу:

- Женщины и мужчины в возрасте от 18 до 65 лет;
- Установленный диагноз Цирроз печени
- Печеночная энцефалопатия (минимальная или 1 степени)

- Решение врача назначить препарат Экспортал®, вне зависимости от фактора включения пациента в Программу
- Пациент согласен на участие в программе добровольно и собственноручно подписал форму информированного согласия.

Критерии невключения пациентов в Программу:

Пациент не включался в Программу, если он имел хотя бы один из нижеперечисленных критериев:

- Возраст младше 18 лет и старше 65 лет;
- Цирроз печени класса В или С (>7 баллов по Шкале Child-Turcotte-Pugh)
- Индивидуальная непереносимость лактитола, галактозы или фруктозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции
- Прием других невсасывающихся дисахаридов, пробиотиков, синбиотиков, невсасывающихся антибиотиков, L-орнитин-L-аспартат (LOLA), регуляторов моторики желудочно-кишечного тракта (противодиарейные и прокинетики), психотропных препаратов (ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты).
- Известная беременность и/или период кормления грудью
- Отказ от участия в Программе и/или в подписании формы информированного согласия;

Терапия препаратом Экспортал проводилась в соответствии с зарегистрированными показаниями, способом применения и дозирования согласно инструкции. Продолжительность курса лечебного воздействия составила три месяца. Целевая/минимально эффективная индивидуальная доза препарата Экспортал (лактитол) была определена как доза, обеспечивающая 2-х кратный мягкий стул.

Наблюдение за динамикой изменения изучаемых показателей осуществлялось 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев согласно дизайну программы (Таблица 1).

Отчет о нежелательных реакциях (НР) осуществлялся согласно требованиям законодательства РФ о порядке отчетности о нежелательных реакциях с установлением предположительной связи с приемом препарата, посредством заполнения извещения о НР в соответствии с требованиями к спонтанным сообщениям о НР. Серьезных НР не зарегистрировано.

Анализ полученных результатов проводился путем статистической обработки следующих переменных:

- Динамика степени выраженности печеночной энцефалопатии: West Haven, тест связи чисел, тест «цифра-символ».
- Динамика психоэмоционального состояния и качества жизни пациента (изменения в результатах заполнения следующих вопросников и шкал: Вопросник оценки симптома усталости D-FIS, Опросника дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ.
- Минимальная эффективная доза препарата Экспортал (лактитол)

Таблица 1. Схема наблюдательной программы «Изучение опыта применения препарата Экспортал[®] (лактитол) в рутинной практике врача стационарного и амбулаторного звеньев для лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени»

Процедурь	ы Программы и гр	афик рекомендо	ованных посеще	ний
Посещение врача	1	2	3	4
Категория посещения	Скрининг, включение пациента в наблюдение	Теј	рапия и наблюде	ение
Неделя	0	4-5	8-9	12-13
Подписание				
информированного	+			
согласия				
Оценка критериев				
включения и	+			
невключения				
Общая клиническая	+	+	+	+
оценка пациента				
Анализ крови				
(билирубин общий,				
альбумин,				
протромбиновый	+			+
индекс/				
протромбиновое				
время)				
Выполнение				
пациентом теста	+	+	+	+
«Связь чисел»				
Выполнение				
пациентом теста	+	+	+	+
«Цифра-символ»				
Заполнение				
пациентом	+	+	+	+
Опросника оценки				
усталости (D-FIS)				
Заполнение				
пациентом				
Опросника	+			+
Дистресса, депрессии, тревоги и				
соматизации (4DSQ)				
Заполнение				
пациентом	+			+
пациентом				

Опросника качества				
жизни SF-36				
Назначение терапии	+	+	+	+
Выдача/возвращение				
Дневника пациента	+			+
Заполнение ИРК	+	+	+	+

Результаты.

Популяция программы: В программу было включено 80 пациентов, завершило исследование - 80 пациентов. Мужчины и женщины в соотношении 1:3. Средний возраст 54,2 лет (от 18 до 65) с установленным согласно критериям клинической практики диагнозом «Цирроз печени». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в наблюдательной программе, которая также была одобрена локальным этическим комитетом. Наблюдательная программа выполнена на базе клиники им. акад. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Все пациенты соответствовали классу А по шкале Child-Turcotte-Pugh согласно критериям включения. Согласно клинической оценке пациентов: желтуха (N=0), асцит (N=6), периферические отеки (N=10), геморрагический синдром (N=10). На момент включения в программу согласно психометрическим тестам 40 пациентов имели признаки минимальной энцефалопатии, 40 пациентов - энцефалопатии 1 сталии

Для достижения клинического эффекта (мягкий стул 2 раза в день) средняя доза Экспортала (лактитола) составила 2 пакетика в сутки (от 1 до 3 пакетиков в сутки). Изменение дозы препарата потребовалось у 1 пациентки (доза с 2-х пакетиков уменьшена до 1-го пакетика) из-за выраженного метеоризма. Вздутие живота на визите 2 наблюдалось у 79 пациентов (44 незначительно, 28 - умерено, 7 - выраженно), на визите 3 - у 80 (64 незначительно, 12 - умерено, 4 - выраженно), на визите 4 - у 79 (60 незначительно, 12 - умеренно, 4 - выраженно).

Согласно шкале 4DSQ результаты оказались следующими (Таблица 2). Оценка психического статуса проводилась согласно нескольким шкалам, результаты тестирования по шкале 4DSQ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Динамика дистресса, депрессии, тревоги и соматизации согласно шкале 4DSQ

Признак	Начало приема препарата	Три месяца приема
	Экспортал (N=80)	препарата Экспортал (N=80)
Дистресс	10,85	8,7
Депрессия	1,95	0,73

Тревога	3,9	2,26
Соматизация	10,1	7,13

Важно отметить, что у пациентов на фоне применения экспортала (лактитола) уменьшилась слабость, что благотворно сказывается на таком показателе как «качество жизни». Согласно результатам проведенного опроса количество пациентов с выраженной слабостью (средний балл по опроснику) по визитам распределилось следующим образом (см таблицу 3)

Таблица 3. Динамика ощущения слабости согласно опроснику DFIS

Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
11,5	10,3	9,4	6,9

Изменения в когнитивном статусе согласно психометрическим тестам имели достоверную положительную динамику и представлены в таблице 4.

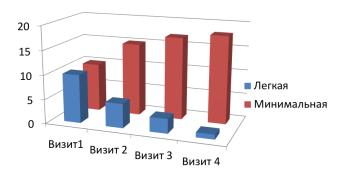
Таблица 4. Изменения в когнитивном статусе согласно психометрическим тестам

	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Тест связи	55,3	48,64	45,7	39,46
чисел				
Тест «цифра-	24,25	28,65	31,6	35,66
символ»				

Общая пропорция пациентов со скрытой энцефалопатией к концу исследования изменилась в положительном направлении. Практически все пациенты к концу исследования имели энцефалопатию, выявляемую только психометрическими тестами, в то время как в начале исследования пациенты со скрытой энцефалопатией и ПЭ 1-й стадии были представлены в равных пропорциях (1:1), см рисунок 1.

Рисунок 1. Распределение пациентов по степени выраженности крытой энцефалопатии в процессе выполнения протокола наблюдательной программы

Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4	
Минима льная	легкая						
40	40	60	20	67	13	79	1



Согласно шкале SF 36 качество жизни у всех включенных в исследование пациентов улучшилось, это касалось как физической, так и ментальной составляющей данной шкалы.

Профиль безопасности препарата очень хороший, серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Средняя терапевтическая доза для оказания эффекта препарата составила 2 пакетика в день (достижение мягкого стула 2 раза в день)

Ни у кого из пациентов не наблюдалось ухудшения функции печени, все они в период включения в наблюдательную программу и на момент ее завершения соответствовали классу А по Чайлд-Пью.

Заключение.

Опыт применения препарата экспортал (лактитол) в клинической практике показал его высокую эффективность в лечении скрытой печеночной энцефалопатии при компенсированном циррозе печени любой этиологии по следующим параметрам:

- уменьшение слабости, улучшение качества жизни (физические возможности и когнитивная функция)
- изменение пропорции пациентов в сторону более легкой степени выраженности энцефалопатии
- -отсутствие серьезных побочных действий
- средняя терапевтическая доза 2 пакетика в день

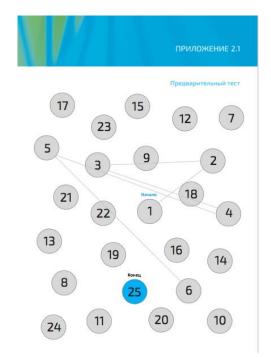
Препарат может широко применяться в клинической практике длительный период времени в амбулаторных условиях для поддержания ремиссии у пациентов с циррозом печени, а также согласно правилам клинической практики входит в перечень средств первой линии в лечении клинически выраженной энцефалопатии.

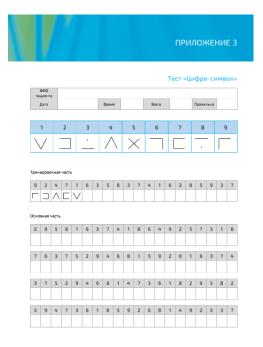
Приложение 1.

Стадии печеночной энцефалопатии (критерии West Haven)

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменены	Изменения выявляются при проведении психометрических тестов
Стадия 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, трудность концентрации, забывчивость	Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
Стадия 2 (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия 3 (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

Приложения 2 и 3. Психометрические тесты (связи чисел - 2) и (цифра - символ - 3)





Приложение 4.

Шкала оценки усталости

(Daily fatigue impact scale - D-FIS)

Уважаемый пациент!

Для оценки влияния усталости на Ваше физическое состояние отметьте степень выраженности у Вас каждого из описанных симптомов за последний месяц.

Из-за усталости	Не отмечаю (0)	Выражено незначительно (1)	Выражено довольно значительно (2)	Выражено весьма значительно (3)	Для меня это очень большая проблема (4)
я медленно реагирую на происходящее					
я вынужден меньше работать					
я не хочу нагружать себя физически					
мне трудно поддерживать физическую активность					
я с трудом принимаю решения					
у меня снижено внимание					
я медленно соображаю					
я вынужден ограничить свою физическую активность					

Общая сумма баллов:_____

Из Fisk JD, Doble SE. Qual Life Res. 2002 ;11{3}:263-72 в модификации

Приложение 5.



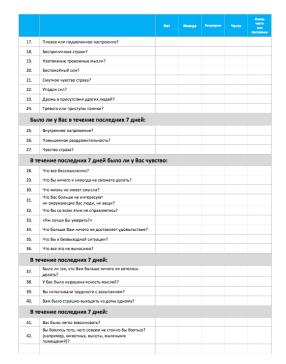
Данный опросник включает в себя различные жалобы и симптомы, которые, возможно, могут быть у Вас. Речь идет о жалобах и симптомах, которые были у Вас на прошедшей недоле (т.е. в течение последних 7 дней, включая сегодняшний).

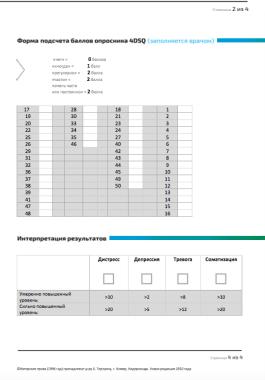
Пожалуйста, отметьте по каждой жалобе, как часто она наблюдалась у Вас в течение последних 7 дней, поставив крести в соответствующем поле с наиболее подходящим ответом (для каждого вопроса монно отметить сълова одни ответ).

			Иногда	Perynapsio	Часто	ON VER HI MOCTO
Был	и ли у Вас в течение последних 7 дней следую	щие жало	бы?			
1.	Головокружение или предобморочное состояние?					
2.	Боль в мышцах?					
3.	Обмороки?					
4.	Боль в шее?					
5.	Боль в спине?					
6.	Повышенная потливость?					
7.	Учащенное сердцебиение?					
8.	Головная боль?					
9.	Ощущение вздутия живота?					
10.	Затуманенное зрение или точки (мушки) перед глазами?					
11.	Ощущение нехватки воздуха?					
12.	Тошнота или расстройство желудка?					
Был	пи ли у Вас в течение последних 7 дней следую	щие жало	бы?			
13.	Боль в животе или в области желудка?					
14.	Покалывание в пальцах?					
15.	Давление или стеснение в груди?					
16.	Боль в груди?					

DАвторские права (1996 год) принадлежат д-ру Б. Терлуину, г. Алмер, Нидерланды. Новая редакция 2010 го

		Иногда	Регулярно	Часто	Очень часто или постоянно
43.	Боялись ли Вы ездить на автобусах, трамваях, метро или поездах?				
44.	Испытывали ли Вы неловкость или страх опозориться перед другими людьми?				
45.	Было ли у Вас чувство, что Вам угрожает неизвестная опасность?				
46.	Думали ли Вы о том: "Как жаль, что я не умер раньше"?				
47.	Появлялись ли у Вас мимолетные образы огорчающего или огорчающих событий, которые Вы пережили?				
48.	Вам было очень трудно отгонять от себя неприятные мысли о волнующем событии или событиях?				
49.	Были ли Вы вынуждены избегать определенных мест, потому что они вызывали у Вас страх?				
50.	Вы были вынуждены по нескольку раз в день повторять одни и те же действия, прежде чем могли сделать что-то еще?				





Страница 3 из 4

Страница 1 из 4

Опросник качества жизни SF-36 (заполняется пациентом)

Эта заниета содержит вопросы, касающиеся ваших взглядов на свое здоровые. Предоставленная информация поможет следить за тем, как вы себя чувствуете и насколько хорощо справляетесь со сомим объемыми нагружами. Багодорум вас за ответы на опросы заниеты!

1. В целом вы оценили бы состояние вашего здоровья как:

Отличное	Очень хорошее	Хорошее	Посредственное	Плохое

2. Как бы вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?

Значительно лучше, чем год назад	Значительно лучше, чем год назад	Примерно такое же, как год назад	Несколько хуже, чем год назад	Гораздо хуже, чем год назад

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО	Страннца 1 из 6

4. Как часто за последние 4 недели вы испытывали перечисленные ниже затруднения в работе или других обычных делах по причине, связанной с физическим состоянием?

	Все время	Большую часть времени	Иногда	Редко	Ни разу
Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела					
Выполнили меньше, чем хотели					
Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности					
Были трудности при выполнении работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)					

Как часто за последние 4 недели вы испытывали перечисленные ниже затруднения в работе или других обычных делах из-за эмоционального состояния (например, депрессии или беспокойства)?

	Все время	Большую часть времени	Иногда	Редко	Ни разу
Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела					
Выполнили меньше, чем хотели					
Выполняли свою работу или другие дела менее аккуратно, чем обычно					

ОНФИДЕНЦИАЛЬНО	Страновца 3 из

Следующие вопросы касаются действий, которые вам иногда приходится выполнять в течение обычного дня.

3. Ограничивает ли вас состояние здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже действий? Если да, то в какой

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта			
Умеренные физические нагрузки, такие как перемещение стола, работа с пылесосом, сбор грибов или игра в городки			
Поднять и нести сумку с продуктами			
Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов			
Подняться пешком по лестнице на один пролет			
Пригнуться, наклониться или встать на колени			
Пройти расстояние более одного километра			
Пройти несколько сотен метров			
Пройти сто метров			
Самостоятельно вымыться, одеться			

конфиденциально	Страница 2 из 6

6. Насколько ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало обычному общению с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

Совсем не мешало	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно

7. Насколько сильную физическую боль вы испытывали в течение последних 4 недель?

Совсем не испытывал(а)	Очень слабую	Слабую	Умеренную	Сильную	Очень сильную

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала вам заниматься вашей обычной работой?

(включая работу вне дома и по дому)

Совсем не мешало	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно

Страновца 4 из б конфиденциально

9. Следующие вопросы касаются того, как вы себя чувствовали, и маким было ваше настроение в течение последних 4 недель пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует вашим оцущениям.

	Все время	Большую часть времени	Иногда	Редко	Ни разу
Вы чувствовали себя бодрым(-ой)?					
Вы сильно нервничали?					
Вы чувствовали себя таким(-ой) подавленным(-ой), что ничто не могло вас взбодрить?					
Вы чувствовали себя спокойным(-ой) и умиротворенным(-ой)?					
Вы чувствовали себя полным(-ой) сил и энергии?					
Вы ощущали упадок духа или депрессию?					
Вы чувствовали себя измученным(-ой)?					
Вы чувствовали себя счастливым(-ой)?					
Вы чувствовали себя уставшим(-ей)?					

10. Как часто за последние 4 недели ваше физическое или эмоциональное состояние мешало вам активно общаться с людьми?

(навещать друзей, родственников и т.п.)

Все время	Большую часть времени	Иногда	Редко	Ни разу

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

11. Насколько ВЕРНО или НЕВЕРНО по отношению к вам каждое из нижеперечисленных утверждений?

	Опреде- ленно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Опреде- ленно неверно
Мне кажется, что я более склонен(-а) к болезням, чем другие					
Мое здоровье не хуже, чем у моих знакомых					
Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится					
У меня отличное здоровье					

Благодарим вас за ответы на вопросы!

конфиденциально странонца 6 из 6

Приложение 7.

Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале Child-Turcotte Pugh

Показатель				
TIONESE TEXTS	1	2	3	
Асцит	Нет	Небольшой	Напряженный	
Энцефалопатия	Нет	I-II ct.	III-IV ct.	
Билирубин, мг/дл (ммоль/л)	<2,0 (< 34)	2-3 (34-51)	>3,0 (> 51)	
Альбумин, г/дл (г/л)	>3,5 (> 35)	2,8-3,5 (28-35)	<2,8 (< 28)	
Протромбиновый индекс, % (протромбиновое время, свыше контроля, с)	>70 (<4)	50-70 (4-6)	<50 (>6)	

5-6 баллов: класс A (100/80%)*
7-9 баллов: класс B (81/57%)
10-15 баллов: класс C (45/35%)

* указана 1-/2-летняя выживаемость пациентов соответственн

При сумме баллов **менее** 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, а при сумме **12 и более** - 2 мес.

Приложение 8 Дневник пациента

приложение 8

Дневник пациента

Для оценки целевой (минимально эффективной довы Экспортала) Продолжение

Оценов консистенции ступа (учените букту): $T-твердый, \, O-оформленный, \, \Pi/O-полуоформленный, \, M-милиий, \, M-милиий, \, M-милиий$

Оценка выраженности вздутия живота (в баллах) невидименьное вздутие – 1 балл; умереное вздутие – 2 балла; выраженое вздутие – 3 балла

Схема приема пр	епарата Экопортал	01	02:	69	04	05	06	0.7	08	09	10	11	12	23	14	15	16
	Mecho (serv. mechu)																
Yrpo	Дова Экопортала (s r)																
Ден	Дова Экопортала (s ri																
Hove	Доза Экспортала (к.г)																
	Суточная доза (г)																
Частога дефекаций	Nonvectors area																
Консистенция ступа	Укажите букву																
Метноризм (върутие животе)	Yeavere form																

Cymrus 1 va 2



Ощеника консистенции стула (учатите бучау): T-твердий, O-оформленный, Π/O -полуоформленный, M - мидкий

Оценка выраженности вздутия живота (в баллах) незначательное вздутие – 3 балла вираженное вздутие – 3 балла

Охема приема препар	ата Экспортал	17	18	19	20	21	22	23	24	23	25	27	28	29	30	31
	Число (земь, месла)															
Ytpo	Деза Экспортала (эт)															
День	Доза Экспортала (кл)															
Hove	Дова Экспортала (в г)															
	Суточная доза (г)															
Частота дефекаций	Количество в день															
Коноистенции ступа	Yeasure Systy															
Метиоризм (вадутие живота)	Укажите балл															

Cymrus 2 vo 2

Список использованной литературы

- 1. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(4). стр. 71-102.
- 2. Fisk J.D., Ritvo P.G. etc. Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial validation of the Fatigue Impact Scale. Clinical Infection Disease 1994; 18(Suppl 1):S79-83.
- 3. ЛСР-00398/07 от 19.11.07. Инструкция по медицинскому применению препарата $Экспортал^{\circ}$