

Доказательная панкреатология-2018: современный взгляд на терминологию, патогенез и ведение больных

4-5 апреля в г. Киеве на базе Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика прошла XXI Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Коморбидная патология в гастроэнтерологии. Состояние проблемы. Пути решения. Профилактическая гастроэнтерология и диетология. Роль питания в профилактике и лечении заболеваний». Познавательные доклады и лекции, интересные мастера-классы и клинические случаи, представленные на симпозиуме ведущими специалистами в области гастроэнтерологии и диетологии Украины и Европы, дали возможность очертить большой круг нерешенных вопросов в практике врача-гастроэнтеролога. Были обсуждены перспективные пути взаимодействия клиницистов разных специальностей при лечении болезней желудочно-кишечного тракта в условиях коморбидной патологии, внедрение стандартов качества эндоскопических методов исследования, вопросы здорового питания и нутритивной коррекции для профилактики онкологических заболеваний, дислипидемии, дегенеративных заболеваний сетчатки, сложности ведения пациентов с коморбидной патологией в гастроэнтерологии и пути предотвращения врачебных ошибок.



Интересный доклад о современном состоянии доказательной панкреатологии представила президент Украинского клуба панкреатологов, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергриц (Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман).

— По данным 2016 г. стремительно возросло количество научных публикаций в сфере панкреатологии

за счет исследований в области диабетологии. В то же время с 1965 по 2015 г. доля опубликованных работ, касающихся панкреатита, уменьшилась с 18,1 до 5% (A. Szentesi, 2016). За последние годы обнародованы несколько важных международных консенсусов, в частности рекомендации Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (HaPanEU); рекомендации по диагностике и лечению панкреатита у детей; руководство по изучению и лечению боли при хроническом панкреатите; руководство по диагностической визуализации и оценке тяжести хронического панкреатита; европейские рекомендации по кистозным новообразованиям поджелудочной железы.

Абсолютно новыми в панкреатологии-2018 являются определение и диагностические критерии раннего хронического панкреатита, описанные в Международном консенсусе о раннем хроническом панкреатите.

Если говорить о новых данных относительно патогенеза многих гастроинтестинальных заболеваний, то отмечается увеличение количества исследований, касающихся кишечной микробиоты и синдрома избыточного бактериального роста. В 2017 г. обнародованы результаты систематического обзора, раскрывающие потенциальную роль микроорганизмов пищеварительного тракта в возникновении патологии поджелудочной железы. Авторы проанализировали 2833 статьи, опубликованные в 1940-2017 гг. Результаты показали, что у больных хроническим панкреатитом имелись количественные и качественные изменения состава кишечного микробиома: отмечено уменьшение количества *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, а также увеличение численности *Enterobacteriaceae*. На составе микробиоты сказывалось наличие сопутствующих заболеваний: у пациентов без сахарного диабета количество *Bacteroidetes* уменьшалось, а численность *Bifidobacterium* возрастала при отсутствии панкреатической недостаточности. Только в одном исследовании, посвященном острому панкреатиту с негативным результатом лечения пробиотиками, зафиксировано увеличение числа *Enterococcus* и снижение популяции *Bifidobacterium* по сравнению с таковыми у здоровых участников. Была выявлена также общая связь между раком поджелудочной железы и уменьшением численности *Neisseria elongata*, *Streptococcus mitis*, увеличением числа *Porphyromonas gingivalis*, *Granulicatella adiacens* (R. Memba et al., 2017).

Все больше данных свидетельствуют о том, что микроорганизмы могут влиять на эффективность лечения рака поджелудочной железы. В 2017 г. медицинской общественности была представлена чрезвычайно важная публикация «Потенциальная роль внутриопухолевых бактерий в обеспечении устойчивости опухоли к химиотерапевтическому препарату гемцитабину» (L.T. Geller et al., 2017). И хотя работа не соответствует самому высокому уровню доказательности, однако крайне интересна: в ткани аденокарциномы из протоков поджелудочной железы ученые идентифицировали микроорганизмы, которые могут метаболизировать гемцитабин (2',2'-дифтордезоксиситидин) в его неактивную форму (2',2'-дифтордезоксисиридин), что препятствует эффективной химиотерапии.

Следовательно, возникает вопрос о целесообразности одновременного введения антибиотиков с противоопухолевыми препаратами для повышения эффективности химиотерапии.

Еще одно примечательное исследование было посвящено изучению микробиоты языка для ранней диагностики рака поджелудочной железы. Проанализирован состав микробиоты налета языка 30 пациентов с карциномой головки поджелудочной железы и 25 здоровых людей с использованием технологии секвенирования гена *16S rRNA*. Ученые обнаружили при раке поджелудочной железы избыточное количество следующих микроорганизмов: *Leptotrichia*, *Fusobacterium*, *Rothi*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Atopobium*, *Peptostreptococcus*, *Catonella*, *Oribacterium*, *Filifactor*, *Campylobacter*, *Moraxella* и *Tannerella* по сравнению с таковым у здоровых лиц. Такие микроорганизмы, как *Haemophilus*, *Porphyromonas*, *Leptotrichia* и *Fusobacterium*, были идентифицированы только у пациентов с онкологическим заболеванием. Выявление столь радикальных отличий микрофлоры позволило авторам даже предложить использование исследования микробиоты языка для ранней диагностики рака поджелудочной железы (H. Lu, 2019).

Огромное внимание в современной панкреатологии уделяется проблемам «стареющей» поджелудочной железы. В последнем систематическом обзоре, посвященном анализу последствий старения поджелудочной железы, подтверждено, что данный метаболически активный орган с возрастом меняет свою морфологию и функцию. В детском возрасте объем поджелудочной железы увеличивается, достигая плато между 20 и 60 годами, а затем уменьшается. Редукция объема паренхимы органа связана преимущественно со снижением перфузии, фиброзом и атрофией. В результате этих изменений экзокринная функция поджелудочной железы значительно нарушается. У 5% лиц в возрасте старше 70 лет и 10% — старше 80 лет выявляют панкреатическую недостаточность с уровнем фекальной эластазы-1 ниже 200 мкг/г кала, а у 5% — с концентрацией фекальной эластазы-1 менее 100 мкг/г. Это может привести к нарушениям пищеварения и трофологической недостаточности. У многих пациентов пожилого возраста при тщательном обследовании можно выявить признаки бессимптомного панкреатита, а по сути — «тихую» панкреатическую недостаточность. Уменьшение продукции поджелудочной железой ферментов также влечет за собой вторичные клинические последствия, такие как дефицит жирорастворимых витаминов, микронутриентов, снижение минеральной плотности костей (J.M. Lohr, 2018).

Что касается современной диагностики, то на сегодняшний день с позиций доказательной медицины самым информативным методом визуализации в панкреатологии является эндоскопическая ультрасонография (Y. Issa, 2017). Лабораторное определение сывороточной амилазы и липазы по-прежнему широко используется для диагностики воспалительных состояний поджелудочной железы. Большинство клиницистов при хроническом панкреатите ожидает увидеть повышение уровня этих ферментов в крови и практически никогда этого не происходит. Это связано с фиброзом и атрофией паренхимы при хроническом воспалении, а следовательно — угасанием секреторной функции поджелудочной железы. Поэтому именно определение низкого содержания амилазы и липазы поджелудочной железы в сыворотке крови является простым и полезным исследованием для диагностики хронического панкреатита (H.-Ch. Oh, 2017). Для достоверной дифференциации экзокринной панкреатической недостаточности обязательно определяют уровень фекальной эластазы, а при возможности — коэффициент абсорбции жира, а также выполняют триглицеридный дыхательный тест.

В проспективном продленном (8,6±4,6 года) когортном исследовании с участием 430 больных хроническим панкреатитом достоверно доказано значительное повышение риска смерти при наличии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ), сопутствующего цирроза печени или патологии органов дыхания, алкогольной этиологии панкреатита, позднего установления диагноза (D. de la Iglesia-Garcia, 2018). Поэтому сегодня при ВНПЖ особое внимание уделяется подбору оптимальной медикаментозной терапии для снижения смертности в этой группе пациентов. Согласно последним рекомендациям HaPanEU, при хроническом панкреатите с ВНПЖ и наличием клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции показана заместительная ферментная терапия (уровень доказательств 1А). Поскольку на эффективность панкреатических ферментных препаратов напрямую влияет ряд факторов (смешивание с содержимым желудка и двенадцатиперстной кишки; эвакуация содержимого из желудка с пищей; скорость высвобождения ферментов в двенадцатиперстной кишке), препаратами выбора при ВНПЖ являются покрытые кишечнорастворимой оболочкой микросферы или минимикросферы размером 2,2-2,5 мм (уровень доказательств 1В). Для достижения максимально эффективного результата терапии пероральные ферментные препараты следует назначать в начале еды и распределять их дозу между основными приемами пищи и перекусами.

На отечественном фармацевтическом рынке представлено большое количество ферментных средств, но наиболее хорошо изученным лекарственным препаратом, соответствующим всем критериям HaPanEU, считается Креон® производства Abbott Laboratories GmbH. Действующим веществом препарата Креон® является панкреатин, полученный из ткани поджелудочной железы свиней и включающий ферменты липазу, амилазу и протеазу. Быстрое достижение терапевтического эффекта обеспечивается за счет высокой степени активности исходного субстрата (панкреатина), используемого для производства препарата, а также оригинальной формы выпуска, которая является оптимальной для доставки пищеварительных ферментов в тонкую кишку.

Препарат Креон® представляет собой высокоочищенный свиной панкреатин в форме минимикросфер (гранул) размером 1-1,2 мм, покрытых кишечнорастворимой кислотоустойчивой (гастрорезистентной) оболочкой, в твердых желатиновых капсулах. Желатиновые капсулы быстро растворяются в желудке, высвобождая большое количество минимикросфер, что обеспечивает равномерное перемешивание гранул с содержимым желудка и синхронное перемещение с желудочным химусом в двенадцатиперстную кишку. Когда минимикросферы попадают в тонкую кишку со слабощелочной средой, гастрорезистентная оболочка начинает растворяться, высвобождая панкреатические ферменты с липолитической, амилотической и протеолитической активностью. Это обеспечивает адекватное течение пищеварительных процессов.

Капсулы Креон® рекомендуется глотать целиком, не раскрывая и не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости во время приема пищи, в том числе легкого перекуса. Если пациент не может проглотить капсулу целиком (например, дети и пациенты пожилого возраста), ее можно осторожно раскрыть и добавить минимикросферы в мягкую пищу с кислой средой (pH<5,5), которая не требует разжевывания, или в жидкость с кислой средой (pH<5,5).

Дозирование препарата Креон® следует подбирать индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания, жирового состава пищи, поддержки надлежащего нутритивного статуса, причины нарушения пищеварения. Минимальная доза липазы при ВНПЖ вследствие хронического панкреатита составляет от 40 000 до 50 000 Ph.U. на основной прием пищи и половинная доза — на перекус (HaPanEU, уровень доказательств 1А).

Несмотря на стремительное развитие доказательной медицины, сохраняются значительные сложности в ведении пациентов с коморбидной патологией в гастроэнтерологии. Медицинское сообщество ждет еще много интересных открытий, но уже сегодня при назначении рациональной фармакологической терапии клиницисты должны опираться на имеющуюся доказательную базу.

Подготовила Виктория Бандалетова



Креон® №1 В МИРЕ СРЕДИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ¹



*Только Креон® содержит
в своем составе
уникальные* минимикросферы™
с панкреатическими ферментами,
адекватные дозы которых позволяют
снизить риск рецидивов хронического
панкреатита²*

БЫСТРОЕ РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМ ПИЩЕВАРЕНИЯ^{3,4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТАХ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000.

Регистрационные удостоверения МЗ Украины № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02, действительны до 30.05.2019 г.

Состав: 1 капсула содержит панкреатин в гастрорезистентных гранулах (минимикросферах™). Креон® 10000 – 150 мг панкреатина (липазы 10000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ, протеазы 600 ед. ЕФ); Креон® 25000 – 300 мг панкреатина (липазы 25000 ед. ЕФ, амилазы 18000 ед. ЕФ, протеазы 1000 ед. ЕФ).

Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.

Код АТХ: А09А А02. Препараты, улучшающие пищеварение, включая ферменты. Полиферментные препараты.

Показания. Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы у взрослых и детей, вызванная различными заболеваниями, в том числе указанными ниже, но не ограниченными этим перечнем: муковисцидоз, хронический панкреатит; панкреатэктомия; гастрэктомия; операции с наложением желудочно-кишечного анастомоза (например, гастроэнтеростомия по Бильрот II); синдром Швахмана-Даймонда; состояние после атаки острого панкреатита и восстановления энтерального или перорального питания.

Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата. Особенности применения. У больных муковисцидозом, принимавших высокие дозы препаратов панкреатина, наблюдались сужение илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности рекомендуется в случае появления непривычных абдоминальных симптомов или изменения характера абдоминальных симптомов обратиться за медицинской консультацией, чтобы исключить возможность фиброзирующей колонопатии, особенно если пациент принимает более 10000 ед. липазы/кг/сут.

Применение в период беременности или кормления грудью. При необходимости беременные или кормящие грудью, могут принимать Креон® в дозах, достаточных для обеспечения адекватного статуса питания.

Дети. Креон® можно применять детям.

Способ применения и дозы. Дозирование препарата основано на индивидуальной потребности больного и зависит от тяжести заболевания и состава пищи. Препарат рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Капсулы и минимикросферические гранулы следует глотать целиком, не разламывая и не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости во время или после приема пищи, в т.ч. легкой закуски. Если пациент не может проглотить капсулу целиком (например, дети и лица пожилого возраста), ее можно осторожно раскрыть и добавить

минимикросферические гранулы к мягкой пище с кислой средой (рН<5,5), не требующей разжевывания, или к жидкости с кислой средой (рН<5,5) Це може бути яблучне пюре или йогурт, или фруктовый сок с рН<5,5, например, яблочный, апельсиновый или ананасовый сок. Такую смесь не следует хранить. Во время лечения препаратами Креон® очень важно употребление достаточного количества жидкости, особенно в период повышенной её потери. Дефицит жидкости может усилить запоры.

Дозировка при муковисцидозе: начальная доза для детей до 4-х лет составляет 1000 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи и для детей в возрасте от 4-х лет — 500 ед. липазы на килограмм массы тела во время каждого приема пищи. Поддерживающая доза для большинства пациентов не должна превышать 10000 ед. липазы на килограмм массы тела в сутки или 4000 ед. липазы на грамм потребленного жира.

Дозирование при других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы: дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от степени нарушения пищеварения и содержания жиров в пище. При приеме пищи необходимая доза составляет от 25000 до 80000 ед. ЕФ липазы и половина индивидуальной дозы при легкой закуске.

Побочные реакции. Очень часто отмечались боли в животе*; часто — тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея*. *Расстройства желудочно-кишечного тракта в основном были связаны с существующим заболеванием. О диарее и боли в животе сообщалось с подобной или меньшей частотой, чем при использовании плацебо.

Нечастыми были сыпь, с неизвестной частотой — зуд, крапивница, гиперчувствительность (анафилактические реакции). Сообщалось о сужении илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия) у больных муковисцидозом, которые принимали высокие дозы препаратов панкреатина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Исследование взаимодействия не проводилось.

Категория отпуска. Без рецепта.

Полная информация о препаратах находится в инструкции для медицинского применения лекарственного средства Креон® 10000, Креон® 25000 от 28.08.2017 г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников, для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Литература: 1. Internal calculations based IMS Health data - IMS Health Analytics Link MAT12 2016. 2. Л.И. Буторова с соавт. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания // РМЖ. - 2008. - Т. 9, № 7. - С. 513-523. 3. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2009. - Vol. 21. - R1024-1031 (через 15 минут инкубации минимикросфер препарата Креон® 25000 при рН 6,0 максимальная активность липазы составила 74-82% от исходной дозы). 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Креон® 10 000, Креон® 25000.

* Креон® единственный препарат панкреатина, зарегистрированный в Украине, капсулы которого содержат минимикросферы, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств на 01.11.2018.

UACRE190021

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Абботт Украина»:

01010, г. Киев, ул. Московская, 32/2, БЦ «Сенатор», 7 этаж. Тел.: +38 044 498 60 80, факс: +39 044 498 60 81

 **Abbott**