



Замісна ферментна терапія при метаболічно-асоційованих захворюваннях

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13-14 червня, м. Дніпро

Науково-практична конференція з міжнародною участю «VII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній і клінічній гастроентерології» традиційно об'єднала провідних вітчизняних учених, їхніх зарубіжних колег і практичних лікарів-гастроентерологів, сімейних лікарів, терапевтів, хірургів, ендоскопістів, спеціалістів з функціональної діагностики захворювань органів травлення. Цього року з-поміж основних клінічних проблем сучасної гастроентерології значну увагу в програмі заходу було приділено розгляду коморбідних станів та особливостей ведення таких пацієнтів.



Цікаву доповідь, присвячену корекції ендокринної недостатності підшлункової залози (ПЗ) на тлі метаболічно-асоційованих захворювань, до уваги аудиторії представила **заступник директора з наукової роботи ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Олена Вадимівна Колеснікова.**

– Поширеність метаболічно-асоційованих захворювань зростає в усьому світі, й Україна, на жаль, не є винятком. Зокрема, за даними епідеміологічного дослідження EUROASPIRE V, поширеність ожиріння (індекс маси тіла $>30 \text{ кг/м}^2$) в Україні досягає 41%, цукрового діабету (ЦД) – 24% (Долженко М.М., 2017). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності $\geq 1,8 \text{ ммоль/л}$, що свідчить про високий кардіоваскулярний ризик, за результатами цього ж дослідження, в нашій країні має 82% населення.

Наріжним каменем в етіопатогенезі метаболічно-асоційованої патології, передусім ожиріння та ЦД 2 типу, є інсулінорезистентність (ІР). Окрім цих метаболічних захворювань, з ІР асоційовані артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця й атерогенна дисліпідемія (Лазебник Л.Б. і співавт., 2017). Слід зазначити, що в пацієнтів з ІР дуже часто виявляють різноманітні функціональні й органічні патологічні порушення з боку органів травлення, такі як:

- патологія стравоходу – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (переважно ендоскопічно негативна, з частими позастроважними проявами), недостатність кардії, кили стравохідного отвору діафрагми;
- захворювання печінки та біліарного тракту – неалкогольна жирова хвороба печінки (стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит), холестероз жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба;
- захворювання товстої кишки – дивертикулез товстої кишки, гіпомоторна дискінезія товстої кишки, поліпи товстої кишки;
- захворювання ПЗ – насамперед хронічний панкреатит (ХП), який на тлі ІР зазвичай має латентний або нетиповий клінічний перебіг.

Загалом для клінічної картини ураження органів травлення при ІР характерні такі ознаки, як поліморбідність, латентний перебіг (відсутність виражених проявів захворювань протягом досить тривалого часу), маскованість змін з боку органів травлення проявами серцево-судинних й інших захворювань, перехрест клінічних симптомів, дисонанс між вираженістю скарг і ступенем функціональних та морфологічних змін, а також наявність ішемічних уражень, пов'язаних із порушеннями мікроциркуляції. Ці особливості значною мірою утруднюють своєчасну діагностику гастроентерологічної патології, пов'язаної з ІР.

Абдомінальне ожиріння й ІР нерозривно пов'язані зі змінами метаболічних процесів (Buglani E. et al., 2012) та формуванням так званої ліпотоксичності. За наявності цих двох ключових факторів постійне існування надмірного пулу вільних жирних кислот в умовах гіперглікемії змушує печінку синтезувати надмірну кількість глюкози (глюко-неогенез), а ПЗ – інсуліну. Абдомінальне ожиріння також супроводжується підвищенням рівня запальних цитокінів, дисфункцією адипоцитів та збільшенням секреції адипокінів, що, своєю чергою, ще більш поглиблює дисліпідемію та посилює запалення. У хворих відзначаються накопичення жиру в гепатоцитах (стеатоз печінки) та високий кардіометаболічний ризик. У ПЗ підсилюються процеси апоптозу клітин, формуються стеатоз і розвивається так званий токсикометаболічний ХП, перебіг якого супроводжується вираженим оксидативним стресом та раннім формуванням фібротичних і некротичних змін органа.

Американські дослідники проаналізували зв'язок маси тіла з екзокринною функцією ПЗ у дорослих пацієнтів з ХП і встановили, що чим більша маса тіла, тим вища поширеність екзокринної недостатності ПЗ: в осіб з ожирінням і ХП цей показник становить 57,4% (Bellin M.D., 2017). ЦД також асоційований з екзокринною панкреатопатією (Moharapna S. et al., 2018). Дані гістологічних досліджень біоптатів ПЗ у пацієнтів із ЦД показують наявність фіброзу та запалення.

Досить типовою ситуацією у хворих на ЦД є формування в умовах гіпертригліцеридемії васкулопатії, за якої відбувається потовщення стінок дрібних артерій, що законо-мірно спричиняє порушення мікроциркуляції у тканині ПЗ.

Сьогодні вважається, що запалення острівців та проліферація протоків ПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку панкреатиту. При цьому саме для цієї групи хворих патогномічною є панкреатична інтраепітеліальна неоплазія: вона набагато частіше зустрічається при ЦД 2 типу та призводить до порушення прохідності панкреатичних протоків (Schludi B. et al., 2017). У ПЗ індивідів із ЦД 2 типу відзначається підвищена проліферація клітин протокових залоз. На думку вчених, ці клітини накопичуються в протоках унаслідок запалення низьких градацій або ж їх накопичення стає реакцією у відповідь на гіперпродукцію адипоцитокінів, проте остаточної відповіді на питання про першопричини проліферації протокових залоз ПЗ при ЦД досі немає.

Результати дослідження за участю 224 пацієнтів із ХП та гіпертригліцеридемією (Zhang X.L. et al., 2015) засвідчили, що ступінь тяжкості перебігу ХП у таких хворих корелює з рівнем тригліцеридів у сироватці крові. У пацієнтів із високим рівнем тригліцеридів також відзначаються достовірно підвищений рівень глюкози крові та знижений рівень кальцію й достовірно частіше зустрічаються підвищені рівня амілази та зниження рівня ліпази.

У 2011 році Американська асоціація ендокринологів офіційно ввела в обіг новий термін – «ЦД 3с типу» (так званий панкреатогенний діабет), причиною виникнення якого є захворювання ПЗ, зокрема ХП. Протягом наступних 6 років продовжувалися інтенсивні дослідження в цій галузі, і 2017 року Консенсус багатопрофільної Робочої групи PancreasFest з ведення ХП (Sheth S.G. et al., 2017) сформулював таке визначення ХП, яке цілком підходить і для пацієнтів із ЦД 3с типу: «ХП – це прогресуюче запальне захворювання, за якого заміна тканини ПЗ фіброзом на кінцевій стадії призводить до ускладнень, що включають втрату ацинарних й острівцевих клітин». Це дуже важливий крок, який дозволяє зрозуміти перебіг патологічного процесу в ПЗ у пацієнтів із ЦД 3с типу: запалення та фіброз органа призводять до глибоких порушень ендокринної та екзокринної функцій, що, своєю чергою, зумовлюють порушення абсорбції, перетравлення та метаболізму всіх нутрієнтів. Так, порушення процесів перетравлення в проксимальній кишці спричиняє порушення секреції інкретину та, відповідно, інсуліну. Втрата маси острівцевих клітин має наслідком розвиток ендокринної недостатності ПЗ; при цьому, на відміну від ЦД 1 типу, втрачається секреція не тільки інсуліну, а й глюкагону та панкреатичного поліпептиду, що може призвести до розвитку так званої крихкої хвороби (brittle disease). Остання характеризується значними коливаннями глікемії та ризиком виникнення серйозних гіпоглікемій, котрі складно контролювати.

Вивчаючи взаємозв'язки діагностики ХП та ЦД 3с типу, група експертів (Ewald N., Hardt P.D., 2013) створила такий алгоритм їх діагностики.

Основні (великі) критерії:

1. Наявність екзокринної недостатності ПЗ (моноклональний тест на фекальну еластазу-1 або прямі функціональні тести).
2. Патологічні структурні зміни ПЗ (при візуалізації за допомогою ендоскопічного, ультразвукового досліджень, магнітно-резонансної або комп'ютерної томографії).
3. Відсутність аутоімунних маркерів ЦД 1 типу.

Додаткові (малі) критерії (потребують проведення спеціальних гормональних досліджень):

1. Відсутність секреції панкреатичного поліпептиду.
2. Порушення секреції інкретинів (наприклад, глюкагоноподібного пептиду 1).
3. Відсутність ІР (наприклад, за даними НОМА-ІР).
4. Порушення функції бета-клітин (наприклад, НОМА-В, співвідношення С-пептид/глюкоза).
5. Низький сироватковий рівень жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) при їх оцінці.

З метою корекції екзокринної панкреатичної недостатності застосовується комплекс немедикаментозних і медикаментозних заходів, основними складовими якого є (Struyvenberg M.R. et al., 2017; E.C. Sikkens et al., 2015):

- усунення факторів ризику прогресування ХП:
 - відмова від вживання алкоголю;
 - відмова від куріння;
 - терапія больового синдрому (аналгетики, трициклічні антидепресанти, антиоксиданти);
 - терапія будь-якого ступеня екзокринної недостатності ПЗ (замісна терапія ферментними препаратами);
 - корекція дефіциту вітаміну D для попередження остеопенії/остеопорозу (більш ніж у 90% пацієнтів з ХП).
- Згідно із сучасними рекомендаціями, замісна ферментна терапія є невід'ємним компонентом ведення пацієнтів з екзокринною недостатністю ПЗ. З цієї метою можуть бути використані різні препарати на основі свиного панкреатину в дозах, достатніх для усунення проявів насамперед мальабсорбції жирів (Pham A., Forsmark C., 2018). При цьому варто пам'ятати, що замісна терапія ферментними препаратами не тільки коригує екзокринну недостатність ПЗ, а й забезпечує зменшення больового синдрому при загостреннях ХП.

Які ж саме ферментні препарати доцільно призначати хворим з екзокринною недостатністю ПЗ в реальній клінічній практиці? Щоразу, коли лікар опиняється перед вибором, який саме ферментний засіб призначити пацієнту, він задається питанням про особливості лікарських форм різних препаратів панкреатину, наявних нині на фармацевтичному ринку України (мікросфери, мінімікросфери, мінітаблетки тощо), та їх можливий вплив на кінцеву клінічну ефективність. Подвійне сліпе рандомізоване багатодозне перехресне дослідження з оцінки еквівалентності панкреатину у формі мінімікросфер і мікросфер при екзокринній недостатності ПЗ продемонструвало, що обидві ці форми випуску еквівалентні з урахуванням їх впливу на первинну кінцеву точку – коефіцієнт абсорбції жиру (CFA), тобто з позиції впливу на зовнішньосекреторну функцію ПЗ (Halm U. et al., 1999). Це дуже важливі дані, оскільки вони свідчать про те, що обидві форми забезпечують своєчасну та адекватну доставку панкреатичних ферментів у дванадцятипалу кишку, де відбуваються їх вивільнення й активація.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявний сучасний німецький ферментний препарат Пангрол® (10000 та 25000) у формі твердих капсул, кожна з яких містить вкриті кишково-розчинною оболонкою монорозмірні мінітаблетки панкреатину. Мінітаблетки препарату Пангрол® виготовляються за інноваційною технологією Eurand Minitabs Technology, завдяки чому мають однаковий розмір (приблизно 2х2 мм) та вкриті функціональною кислотостійкою оболонкою.

Це забезпечує рівномірність перемішування з хімузом, контроль швидкості вивільнення ліпази у дванадцятипалій кишці й оптимальну активацію ферментів. Отже, спершу мінітаблетки швидко вивільняються з розчинних капсул ще в шлунку, де рівномірно перемішуються з харчовими масами завдяки своєму маленькому розміру (Meyer J.H., 1997). У шлунку оболонка мінітаблеток, стійка до дії шлункового соку, захищає чутливі до кислоти ферменти від інактивації хлористоводневою кислотою шлункового соку. Лише після досягнення нейтрального або слабколужного середовища в тонкій кишці ферменти вивільняються після розчинення оболонки мінітаблеток, далі відбувається їх активація.

Коли в ході досліджень in vitro Пангрол® 10000 порівнювали з референтним препаратом мінімікросферичного свиного панкреатину з ентросольюбильним покриттям в аналогічному дозуванні, виявилось, що доступність ліпази Пангролу при дуоденальному рН є на 30% більшою (Bohm R., 1995). Отже, було експериментально продемонстровано більш високе та повне вивільнення ліпази з мінітаблеток Пангрол® 10000 в умовах, характерних для середовища дванадцятипалої кишки. Крім того, в експериментальних дослідженнях була підтверджена надзвичайно висока кислотостійкість кишково-розчинних мінітаблеток препарату Пангрол® (10000 та 25000) порівняно з іншими капсульованими ферментними препаратами. Зокрема, вивільнення ліпази (частка від заявленої дози) з препарату Пангрол® 10000 становило 0-0,12%, а з препарату Пангрол® 25000 – 0%. В інших досліджуваних капсульованих брендів препаратів свиного панкреатину цей показник був вищим і варіював у межах 0,15-0,28% (Bohm R., 1995; Report A&M STABTEST, 2004, Berlin Chemie AG).

Таким чином, сучасні препарати бренду Пангрол® (10000 та 25000) можуть упевнено використовуватися лікарями як ефективні засоби корекції екзокринної недостатності ПЗ у пацієнтів з ХП різного генезу, в тому числі з ХП на тлі метаболічно-асоційованих захворювань.

Підготувала **Ангела Томічева**

Мезим® – після їжі легше з ним!



Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед прийомом ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування

Мезим® форте 10000 від 11.05.2018 № 908 та проконсультуйтеся з лікарем. **Діюча речовина:** 1 таблетка кишковорозчинна містить порошок із підшлункових залоз (свиней) 80,00–111,111 мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 7500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 375 ОД ЄФ. **Показання для застосування.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. РП. МОЗ України № UA/7977/01/01. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до панкреатину свинячого походження, азорубінового лаку або до інших допоміжних речовин препарату. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення (але епізодичне застосування можливе у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти при наявності розладів функції підшлункової залози). Препарат не слід застосовувати хворим з обтураційною непрохідністю кишечника. **Побічні ефекти.** Тахікардія та інші.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська,29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89

UA_MEZ-10-2018-V1-visual затв. 10/09/2018



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я