

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, А.К. Сизенко, кафедра внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ

# Естественное течение, диагностика и лечение хронического панкреатита с позиций доказательной медицины

Продолжение. Начало в № 1 (апрель 2010 г.)

Лечение хронического панкреатита (ХП) главным образом симптоматическое и направлено на устранение основных симптомов: боли, экзокринной и эндокринной недостаточности. Диагноз ХП не всегда требует лечения, так как возможно бессимптомное течение заболевания. Однако если идентифицирован такой предрасполагающий фактор, как анатомическая аномалия или метаболическое расстройство, необходимо провести его лечение путем выполнения хирургического или терапевтического вмешательства. Терапевтические стратегии при ХП включают воздержание от употребления алкоголя и курения, облегчение боли, коррекцию экзокринной и эндокринной недостаточности, соблюдение диеты, эндоскопическое или хирургическое вмешательство.

Специфической диеты при панкреатите не существует. Рекомендуются полное воздержание от алкоголя и употребление пищи небольшими, но частыми порциями. Ограничивать употребление жира не рекомендуется, если внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы в значительной степени компенсируется ферментозаместительной терапией. Ограничение жира в диете и применение среднецепочечных триглицеридов показано только в случаях тяжелой мальдигестии, так как последние могут приводить к усилению диареи у многих пациентов. Дефицит жирорастворимых витаминов обнаруживают преимущественно у пациентов, которые продолжают употреблять алкоголь; в таких случаях им можно назначить дополнительную витаминотерапию.

У пациентов с алкогольной зависимостью главная цель лечения направлена на воздержание от алкоголя и курения, выздоровление и социальное восстановление. Большинство пациентов с алкогольной зависимостью являются заядлыми курильщиками и очень трудно убедить их одновременно отказаться от употребления алкоголя и табака. В практическом плане лечащий врач может решить пациенту продолжать курить при отказе от употребления алкоголя. Хотя роль воздержания от алкоголя для уменьшения боли до конца не известна, имеются доказательства того, что ухудшение панкреатической функции происходит менее интенсивно у лиц, не употребляющих алкоголь, и что у них отмечены лучшие результаты при лечении болевого синдрома, чем у тех, кто употребляет алкоголь (P. Layer, 1994; L. Gullo, 1988). Роль курения как причинного фактора ХП противоречива (A.V. Lowenfels, 2001). Тем не менее курение обуславливает повышение летальности, связанной с ХП (P. Maisonneuve, 2005).

Купирование боли при ХП является сложной задачей и варьирует от медикаментозного лечения (пероральный

прием анальгетиков, НПВП и ферментов) до эндоскопической терапии, хирургических и нейрохирургических вмешательств: характер вмешательств во многом зависит от патофизиологии боли.

Различные терапевтические стратегии лечения болевого синдрома в зависимости от предполагаемого ведущего механизма боли представлены в таблице 2. Основные группы препаратов, применяющихся для лечения болевого синдрома при ХП, а также их дозировки и особенности применения представлены в таблице 3.

необходимы сильные наркотические препараты, разумно рассмотреть начало приема дополнительного агента. Эти дополнительные препараты имеют своей целью минимизировать дозу наркотических анальгетиков, необходимую для контроля боли. Они включают трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, комбинированные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадренина (дулоксетин) и  $\alpha_2\beta$ -ингибиторы (габапентин или прегабалин). Эти вещества еще недостаточно изучены, чтобы говорить



С.М. Ткач

Открытие механизма отрицательной обратной связи позволило G. Isakson и I. Ihse еще в начале 80-х годов прошлого столетия обосновать применение полиферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения боли при ХП посредством дуоденопанкреатического механизма обратной связи. По данным проведенного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования, авторы сообщили, что на фоне приема таблеток безоболочечного панкреатина

Таблица 2. Механизмы боли и их коррекция при ХП

Предполагаемый механизм боли	Современные терапевтические стратегии, основанные на механизмах боли	Гипотетические терапевтические стратегии
Дуоденальная обструкция	Хирургический анастомоз или эндоскопический стент	
Обструкция желчных протоков	Эндоскопическое стентирование или хирургия	
Псевдокисты	Эндоскопическое, хирургическое или чрескожное дренирование	
Обструкция панкреатических протоков камнем или стриктурой	Эндоскопическая или хирургическая декомпрессия протоков, литотрипсия	
Тканевая гипертензия и ишемия	Антиоксиданты, эндоскопическая или хирургическая декомпрессия протоков	
Интрапанкреатическое повреждение нервов	Блокада чревного сплетения или нейролиз, торакоскопическая спланхэктомия	
Гиперчувствительность висцеральных нервов	Трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, серотонина и норадренина, $\alpha_2\delta$ -ингибиторы	Антагонисты протеаз-активированного рецептора-2, капсаицин, субстанция Р или NK-1-антагонисты, стабилизаторы тучных клеток, антагонисты фактора роста нервов, кальцитонин-ген-зависимого пептида
Гиперчувствительность центральных нервов	Трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, серотонина и норадренина, $\alpha_2\delta$ -ингибиторы	Стимуляция мозга магнитным полем
Повышение ХЦК	Некишечнорастворимые панкреатические ферменты	Октреотид, антагонисты ХЦК

Во многих случаях, особенно если нет расширения протоков и препятствий для оттока панкреатического секрета, эффективной является консервативная медикаментозная терапия. Большинству пациентов для контроля боли необходим прием анальгетиков. У этих пациентов существует риск наркотической зависимости, но основное внимание должно уделяться облегчению боли, а не только риску развития зависимости. Согласно рекомендациям ВОЗ для купирования боли при ХП могут применяться различные анальгетики, как ненаркотические (парацетамол, метамизол и др.), так и наркотические (трамадол, бупренорфин, пентазоцин, морфин и др.). Обычно для купирования боли при ХП рекомендуют использовать ступенчатый подход. При умеренной боли применяют такие периферические анальгетики, как парацетамол и метамизол. При их неэффективности сначала добавляются центральные анальгетики (пентазоцин), затем — легкие опиоиды (трамадол) и, наконец, как наиболее сильные препараты — опиоиды (морфин, бупренорфин) (C.W. Imrie, 1999). Для тех, кому

о преимуществе кого-то из них при лечении хронического панкреатита, но они все использовались при множестве состояний, связанных с хронической болью и поэтому заслуживают проведения дальнейших клинических испытаний (J.G. Ljeb, C.E. Forsmark, 2009).

Одним из важных патогенетических составляющих болевого синдрома при ХП является внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ). Использование ферментов поджелудочной железы для контроля боли было объектом нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов. Основой их использования является способность разрушать холецистокинин (ХЦК) — рилизинг-фактор в двенадцатиперстной кишке. В результате снижается продукция и высвобождение ХЦК, следовательно, по механизму обратной связи тормозится секреция ПЖ. Снижается давление в протоках и паренхиме органа, уменьшается его ишемия, становится меньше напряжение капсулы, в результате чего уменьшается или подавляется болевой синдром (Н.Б. Губергриц, 2000; И.В. Маев, 2003).

у больных ХП происходит снижение выраженности болевого абдоминального синдрома на 30% и уменьшение количества болевых приступов у большинства больных (G. Isaksson, I. Ihse, 1983). Однако данный подход оказался эффективным только у пациентов с умеренной панкреатической недостаточностью. Кроме того, было установлено, что противоболевую активность проявляют только препараты с неэнтеросолюбильным покрытием (например, таблетки). Их принимают с едой или перекусами, если прием пищи будет пропущен. Длительность лечения должна быть не менее 6 недель (A.L. Warshaw, 1996).

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о том, что достигнуть высоких концентраций протеаз в просвете двенадцатиперстной кишки можно и при использовании кишечнорастворимых микротаблеток, активирующихся при относительно более высоких значениях pH (>5). Поскольку неэнтеросолюбильные таблетированные препараты в Украине не доступны, можно использовать препараты, оболочка которых начинает растворяться в более кислой среде (pH около 5), что

позволяет осуществляться ранней активации трипсина в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки и инактивации рилизинг-пептидов. Другими требованиями к выбору ферментного препарата для купирования боли может служить высокое содержание протеаз в препарате и форма его выпуска в микротаблетках (A. Brown, 1997). По данным В.Т. Ивашкина и соавт., прием микротаблетированного панкреатина в энтеросолюбильной оболочке у больных ХП приводил к достоверному купированию болевых абдоминального синдрома, причем степень уменьшения боли, по результатам проведенного факторного анализа, достоверно зависела от степени подавления экзокринной функции поджелудочной железы (В.Т. Ивашкин, А.В. Охлобыстин, 2001).

Указанным выше требованиям отвечает препарат Пангрол 25000, обладающий рядом важнейших преимуществ над другими имеющимися на украинском рынке полиферментными препаратами, а именно низким пороговым уровнем рН, приводящим к раскрытию энтеросолюбильных оболочек микротаблеток и обеспечивающим раннюю активацию трипсина (в терминальном отделе двенадцатиперстной кишки), а также наиболее высоким содержанием протеаз (1250 ЕД).

В будущем перспективными являются долгосрочные сравнительные исследования, посвященные применению различных ферментных препаратов в группах больных ХП, четко рандомизированных по этиологическому фактору, полу, тяжести течения и степени ВВПЖ. Отсутствие подобных исследований в настоящее время, по всей видимости, обусловлено тем, что длительная терапия только полиферментными

препаратами у больных ХП с наличием болевого абдоминального синдрома невозможна по клиническим и этическим соображениям. По мнению многих авторов, длительное время сохраняющийся болевой абдоминальный синдром при ХП при отсутствии показаний к хирургическому или эндоскопическому лечению является показанием к использованию комбинированной терапии. Эта точка зрения базируется как на определенной малоэффективности монотерапии любыми препаратами, так и на факте многокомпонентного патологического механизма абдоминальной боли при ХП. Только одновременное воздействие на несколько звеньев патогенеза может привести к успеху в лечении (F. Patrizi, 2006; G. Dimcevski, 2007; R. Anaparthi, 2008).

Существуют дополнительные лечебные методики для купирования боли, но они изучены недостаточно и их эффективность точно не известна. Одним из таких способов лечения является применение антиоксидантов. Гипотезой для их использования является предположение, что свободные радикалы могут играть определенную роль в повреждении железы. Большое количество исследований на животных моделях поддерживают потенциальную эффективность антиоксидантной терапии, но результаты исследований, проведенных на людях, пока неубедительные. Тем не менее, поскольку эти агенты не несут потенциального риска, их испытания продолжаются. В качестве объекта исследования применяют смеси, содержащие селен, витамин С, β-каротин, витамин Е и метионин (G.R. Kirk, 2006; P. Bhardwaj, 2007).

Еще один метод лечения с недостаточной доказательной базой — использование препарата октреотида, который

является синтетическим аналогом соматостатина. Считается, что он работает путем супрессии холецистокинина и секретина и таким образом угнетает поджелудочную секрецию, хотя могут быть и другие эффекты. В экспериментальных моделях было выявлено, что октреотид имеет противовоспалительные свойства, изменяет цитокиновую среду и защищает панкреатические клетки. Октреотид доступен в двух формах, с коротким действием и в форме депо с подкожным введением раз в месяц. Несколько небольших исследований пришли к различным выводам касательно его эффективности при болевой форме ХП. Так, в пилотном исследовании была выявлена тенденция к облегчению боли при тяжелом ХП с очевидной дозозависимой кривой ответа (M.J. Schmalz, 1992; P.P. Toskes, 1993). Однако другие исследования не показали таких результатов (P. Malferteiner, 1995). Кроме того, в большинстве этих исследований октреотид использовался у пациентов с заболелением больших протоков, поэтому неизвестно, будет ли достигнут сходный эффект при болезни малых протоков. Обычно лечение начинается с формы короткого действия с титрованием дозы до 50-100 мг трижды в сутки с повышением дозы до 200 мг и т.д. Если у пациента достигалось значительное облегчение боли на короткодействующей форме, переходят на препарат пролонгированного действия. К сожалению, октреотид может угнетать функцию островков Лангерганса, приводить к развитию гипогликемии или к ухудшению контроля гликемии у больных с сахарным диабетом. Кроме того, препарат предрасполагает к билиарному стазу и образованию желчных камней.

У пациентов с отсутствием эффекта на медикаментозную терапию можно

рассматривать такие дополнительные методы, как невральная блокада, невролиз или эндоскопическое, или хирургическое лечение. Эндоскопические или хирургические техники преимущественно используются у пациентов с расширенным панкреатическим протоком. У этих пациентов чаще всего выявляется длительно существующее заболеление и алкогольный ХП. Однако невролиз может быть проведен независимо от размера панкреатического протока. Наиболее частым участком невральной блокады или невролиза является чревное сплетение. Эти процедуры могут быть проведены с целью временного облегчения боли (блокада путем введения комбинации стероидов с анестетиком) или с целью постоянного невролиза (инъекция спирта). Процедура может быть проведена под контролем КТ, но технологии с использованием эндоскопического ультразвукового контроля являются более безопасными и эффективными (F. Gress, 1994). Несмотря на то что эта техника очень эффективна у пациентов с карциномой поджелудочной железы, она реже применяется при ХП ввиду временного эффекта невральной блокады. Даже при проведении невролиза с использованием 100% спирта не происходит постоянного обезболивания, хотя опыт проведения невролиза у пациентов с ХП ограничен. По данным небольших неконтролируемых исследований, у пациентов с болевой формой ХП, приблизительно у половины из тех, кому выполнялась невральная блокада, отмечалось значительное снижение интенсивности боли. К сожалению, данное облегчение часто временное, в среднем 2-4 месяца. Несмотря на временный эффект, блокада чревного сплетения под эндоскопическим УЗ-контролем может использоваться для обеспечения временного обезболивания у ряда пациентов, имеющих показания к нему, чтобы достичь некоторого снижения дозы наркотических анальгетиков.

При другой технике невролиз достигается путем пересечения чревных нервов, что может быть проведено при торакокопии. Процедура может быть проведена с одной или с обеих сторон и хирург обычно достигает доступа к корешкам чревных нервов между 5-м и 10-м грудными позвонками. При краткосрочном отслеживании результатов обезболивание происходило у 80% пациентов, но даже за короткое время контроля этот показатель снижался до <50% (H.C. Buscher, 2008; V.R. Davis, 2008). Такое снижение эффективности объясняется тем, что корешки чревных нервов могут распространяться более чем на 10 спинных сегментов (ганглиев), что намного превышает возможности вмешательства при торакокопии. В дополнение могут быть задействованы центральные механизмы, и причина рецидива боли может быть чаще центрального, а не панкреатического генеза. Сравнительно низкая долгосрочная эффективность привела к тому, что в некоторых центрах этот подход используется редко либо совсем не используется.

В дополнение к блокаде чревного сплетения эндоскопическое лечение под УЗ-контролем рассматривается в случаях, когда боль сохраняется, несмотря на медикаментозную терапию.

Продолжение на стр. 20.

Таблица 3. Медикаментозное лечение боли при ХП

Препарат	Начальные дозы, мг	Комментарии
<b>Неопиоидные анальгетики:</b> • Ацетаминофен • Метамизол • Пропоксифен с ацетаминофеном (100 и 650 мг соответственно)	500-1000 мг 3-4 раза в сутки 500-1000 мг 3-4 раза в сутки По 1-2 таб. 2-3 раза в сутки	Максимальная доза ацетаминофена не должна превышать 4 г в сутки
<b>Неселективные НПВП:</b> • Диклофенак • Ибупрофен • Напроксен	50-100 мг 2 раза в сутки 400-800 мг 3-4 раза в сутки 250-500 мг 2 раза в сутки	
<b>Селективные ингибиторы ЦОГ-2:</b> • Целекоксиб • Вальдекоксиб	100-200-400 мг 2 раза в сутки 20-40-80 мг 1 раз в сутки	
<b>Легкие опиоиды (трамадол)</b>	50-100 мг 3-4 раза в сутки	Доза не должна превышать 400 мг/сут
<b>Классические опиоиды:</b> • Морфин • Бупренорфин • Трансдермальный фентанил • Трансдермальный бупренорфин	5-10 мг 4-5 раз в сутки 0,2-0,4 мг 3 раза в сутки 25-50 мкг/ч – 1 раз в 2-3 сутки 35-52,5 мкг/ч – 1 раз в 3 сутки	
<b>Антиоксиданты (дневная доза содержит 500-1000 мг витамина С, 250-300 МЕ витамина Е, 500-800 мкг селена, 2 мг метионина и 9000-1000 МЕ β-каротина)</b>	1 раз в сутки	
<b>Трициклические антидепрессанты:</b> • Амитриптилин • Кломипрамин	Сначала – 25 мг на ночь, при переносимости – увеличивать на 25 мг в неделю 25-50-100 мг 1 раз в сутки утром	Максимальные дозы – 100-150 мг на ночь
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина:</b> • Циталопрам • Флуоксетин • Сертралин • Пароксетин		Начальные дозы и побочные эффекты индивидуальны
<b>Панкреатические ферменты</b>	Некишечнорастворимые формы (с каждым приемом пищи и на ночь)	Обязательно одновременное назначение ИПП
<b>Октреотид</b>	50-100 мкг п/к 3 раза в сутки	Данные об эффективности ограничены
<b>Антиконвульсанты:</b> • Габапентин • Карбамазепин	300-800 мг 2-3 раза в сутки 200-400 мг 3-4 раза в сутки	Начинать с малых доз



С.М. Ткач, д.м.н., профессор, А.К. Сизенко, кафедра внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ

# Естественное течение, диагностика и лечение хронического панкреатита с позиций доказательной медицины

Продолжение. Начало на стр. 18.

Оно включает стентирование или дилатацию стриктур панкреатического протока и удаление обтурирующих панкреатический проток камней. Правильный отбор пациентов требует детального понимания индивидуальной анатомии панкреатического протока у каждого пациента. Камни могут быть удалены, если они не слишком большого размера (не более 1 см), не плотно вклинены, находятся сравнительно близко от кончика работающего дуоденоскопа с боковым обзором (находятся в головке поджелудочной железы) и не над стриктурой (отсутствии стриктуры между эндоскопом и камнем). Добавление экстракорпоральной и внутрипротоковой литотрипсии к стандартным эндоскопическим техникам позволит фрагментировать более крупные камни на части, которые могут быть изъятые. Эти эндоскопические методы требуют специальной подготовки. В одном большом серийном исследовании 1018 пациентов, которым проводилось эндоскопическое лечение в 8 различных центрах, обезболивание наблюдалось у 65% в течение 2-12 последующих лет (Т. Rosch, 2002). В течение этого же периода одной четверти пациентов было необходимо проведение хирургического лечения в связи с неэффективностью эндоскопической терапии. Отбор пациентов происходил на основании соответствующей анатомии протоков с сочетанием камней и стриктур, лечение требовало проведения в среднем трех сеансов эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) (пределы колебались от 1 до 25).

В то время как литотрипсия необходима для фрагментирования камней до такого состояния, в котором они могут быть извлечены, существуют некоторые данные о том, что экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ) сама по себе (без последующего эндоскопического извлечения камней) может снизить выраженность боли. В одном современном рандомизированном исследовании было отобрано 55 пациентов для проведения ЭУВЛ в качестве самостоятельного метода или в комбинации с эндоскопией и извлечением камней (J.M. Dumonseau, 2007). После 2 лет последующего контроля степень облегчения боли в обеих группах пациентов была эквивалентна. Причина таких результатов не ясна, возможно, ЭУВЛ, кроме воздействия на камни, может влиять на ноцицептивные нейроны.

Решение о хирургическом лечении также рассматривается у пациентов при неэффективности медикаментозной терапии. Модифицированная операция Пестова (внутреннее дренирование протоковой системы ПЖ) или латеральная дуоденостомия является наиболее часто проводимой и сравнительно простой процедурой с низкими уровнями осложнений и смертности. При этой операции сохраняется максимальное

количество ткани железы и в дальнейшем достигается значительная степень обезболивания, около 80%. По данным долгосрочного контроля, она снижается до 50%. Более сложные операции при ХП в дополнение к дренированию протока обычно предполагают резекцию части железы. Разработано большое количество вариаций, включая традиционную панкреатикодуоденэктомию (операция Уиппла), ограниченную резекцию головки железы (операция Бегера), сочетанное вскрытие панкреатического протока и вырезание центральной части головки поджелудочной железы (операция Фрея), а также вариации вышеописанных методик (M.W. Buchler, A.L. Warshaw, 2008). Эти операции сопровождаются более высокой смертностью по сравнению с простыми дренажными процедурами. В некоторых странах они используются в качестве первичного хирургического подхода с тенденцией к более редкому проведению (в США, в основном потому, что большинство хирургов не имеют опыта использования подобных техник). Еще один вид хирургического лечения – тотальная панкреатэктомия, что обычно совмещается с выделением островковых клеток и их аутотрансплантацией (A.M. Shapiro, 2006). Это особенно привлекательный метод для пациентов с высоким риском рака поджелудочной железы, например с наследственными панкреатитами. Тотальная панкреатэктомия выполняется только в высокоспециализированных панкреатологических центрах в США.

В дополнение к этим подходам к ведению боли необходимо помнить, что у пациентов с ХП боль может возникать на фоне осложненных болезней (псевдокисты, обструкция двенадцатиперстной кишки, вторичная карцинома), коморбидных заболеваний (в частности, гастропареза или наркотического кишечника) или несвязанных сопутствующих заболеваний. Для некоторых из этих состояний существует специфическая терапия, и они должны рассматриваться у всех пациентов с ХП, которые испытывают боль. В дополнение у таких пациентов не следует пренебрегать коррекцией экзокринной и эндокринной недостаточности, фокусируясь исключительно на боли.

Подавляющее большинство больных ХП, страдающих от болевого абдоминального синдрома, имеют первичную или вторичную экзокринную панкреатическую недостаточность, требующую проведения заместительной ферментной терапии. Панкреатические ферментные препараты являются стандартным лечением при мальабсорбции жиров среди пациентов с ВППЖ, включая пациентов с кистозным фиброзом и ХП. Теоретически панкреатические ферменты показаны больным со стеатореей (фекальный жир >7 г в день) и уменьшением массы тела. Однако в клинической практике определение фекального жира выполняют очень редко. Таким образом, решение о

проведении заместительной терапии ферментами обычно базируется на основании клинической картины.

В 2004 г. FDA сообщило, что предыдущие данные опубликованных РКИ панкреатических ферментных препаратов для подтверждения их эффективности и безопасности были недостаточными. Более того, в отчете FDA по этой теме отмечалось, что «находящиеся в настоящее время в продаже панкреатические ферментные препараты отличаются по своей структуре, ферментной активности, составу, стабильности и биоактивности. Эти различия приводят к значительной непостоянности качества и терапевтического действия панкреатических ферментных препаратов... и к неприемлемой вариативности... качества и терапевтической эффективности» (Federal Register cited (69 82); Docket No. 2003N-0205. Available at: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04-9652.htm>).

Исходя из этого сообщения FDA постановило, что производителям панкреатических ферментных добавок необходимо провести новые РКИ и представить эти данные в рамках регистрации нового препарата (New Drug Applications), чтобы продолжать поставлять на рынок специфические панкреатические ферментные препараты.

Хотя заместительная ферментная терапия в клинической практике применяется очень широко, данных доказательной медицины в отношении ее эффективности не так уж много. К настоящему времени проведены только четыре рандомизированные параллельные исследования ферментных препаратов, которые показали, что, вероятно, они повышают коэффициент абсорбции жиров (КАЖ) и фекальную экскрецию жира (ФЭЖ) по сравнению с плацебо, а также уменьшают выраженность стеатореи (А.К. Waljee, 2009). Тем не менее ферментные препараты не решали полностью проблемы мальабсорбции жиров и стеатореи, а в исследованиях было получено недостаточно данных об их побочных эффектах. Более того, существенная разница в дизайне исследования, включая дозировки панкреатических ферментов и измерение КАЖ, сделали невозможным сравнение различных препаратов. В этих РКИ не проводилась оценка важных моментов контроля качества, отмеченных FDA: срока годности или эффективности этих препаратов через 12 месяцев; или концентрации свиных ферментов в препарате (например, постоянно ли добавки содержат 100% заявляемого количества вещества или отмечались вариации до +/- 65%).

В пяти исследованиях пациентов с алкогольным ХП представлено очень мало данных об эффективности и безопасности панкреатических ферментов (А.Р. Orekun, 1997; М. Delhayе, 1996), только одно из них (J.C. Paris, 2003) было плацебо-контролируемым. В большинстве случаев проводилось простое сравнение панкреатических ферментных

препаратов с различными системами высвобождения или разными типами pH-чувствительного кишечнорастворимого покрытия с одинаковым количеством липазы, амилазы и протеазы. При этом не были выявлены различия в КАЖ или ФЭЖ между отдельными режимами лечения. За исключением значительного уменьшения степени вздутия живота при употреблении препарата с кишечнорастворимым покрытием по сравнению с таковым без кишечнорастворимого покрытия и значительного повышения частоты стула при лечении некапсулированным панкреатином сравнительно с капсулированными препаратами не были выявлены различия в приросте массы тела, частоте/консистенции стула или других симптомов при разных методах терапии (J. Taylor, 2010). К тому же, результаты этих исследований не смогли определить, являются ли различные дозировки панкреатических ферментных препаратов более или менее эффективными при лечении мальабсорбции жиров. Полученные данные позволяют предположить отсутствие преимуществ специфических брендовых продуктов или систем высвобождения при лечении мальабсорбции жиров у пациентов с алкогольным панкреатитом. Эти исследования (за исключением одного) не имели соответствующего дизайна для демонстрации отсутствия превосходства, и в них участвовали очень малые выборки (6, 32, 6 и 35 пациентов соответственно) (А.Р. Jadad, 1996). В большинстве из них не использовался соответствующий стандартам FDA «отмывочный» период между назначениями активного лечения. В двух исследованиях были представлены адекватные данные относительно побочных эффектов, а в одном они были неадекватными. В единственном плацебо-контролируемом исследовании (В. Santini, 2000) при участии пациентов с алкогольным панкреатитом, включавшем только 6 пациентов, было продемонстрировано, что Евробиол снижал суточную ФАЖ более чем на 24%, а Евробиол 25000 более чем на 43% по сравнению с плацебо (p<0,05). При этом пациенты употребляли одинаковое количество капсул, что свидетельствует о том, что составы с более высоким количеством панкреатических ферментов приводят к более выраженному снижению суточной ФЭЖ. Delhayе и соавт. (1996) также сравнивали две различные системы доставки ферментов – Панкреазу НL (3 капсулы в сутки) и Креон (9 капсул в сутки) с или без употребления омепразола. В этом четырехстадийном перекрестном испытании при участии 35 пациентов фекальная экскреция жира и протеина были сходными при использовании всех ферментных препаратов. Примечательно, что добавление омепразола к ферментному препарату «ассоциировалось со значительным снижением в показателях фекального содержания жира, что предполагает улучшение пищеварительного процесса, но снижение эффективности переваривания белка». Несмотря на то что авторы пришли к заключению, что добавление омепразола не имеет клинически значимого воздействия на абсорбцию жиров и белков, использование омепразола (или H<sub>2</sub>-антагониста) является простой потенциальной терапевтической опцией для дополнительного лечения мальабсорбции жиров (Е.Р. DiMagno, 2001).



Несмотря на недостаток высококачественных РКИ по этой проблеме, на основании экспериментальных, теоретических, биохимических и клинических работ сформулированы следующие современные требования к ферментным препаратам (И.В. Маев, 2003; J.R. Taylor, 2010):

- они должны быть животного, преимущественно свиного происхождения;
- содержание достаточного количества ферментов, обеспечивающих полный гидролиз нутриентов в полости двенадцатиперстной кишки (содержание липазы на один прием пищи – до 36000 ЕД);
- наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком;
- равномерное и быстрое перемешивание с пищей;
- одновременный пассаж ферментов с пищей через привратник в двенадцатиперстную кишку;
- быстрое освобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;
- отсутствие в составе желчных кислот;
- безопасность и нетоксичность.

Основная цель заместительной терапии панкреатическими ферментами заключается в обеспечении достаточной активности липазы в двенадцатиперстной кишке. Известно, что воздействие соляной кислоты на панкреатические ферменты приводит к разрушению до 90% их количества, поэтому путем преодоления кислотного желудочного барьера явилось создание галенических форм полиферментных препаратов в кислотоустойчивой оболочке, использование которых значительно увеличивает всасывание жиров по сравнению с сопоставимой дозой панкреатина без оболочки. Доза панкреатических ферментов должна быть достаточно высокой, чтобы компенсировать стеаторею, однако значительное увеличение массы тела достигается редко. Рекомендуют прием приблизительно 25000-50000 ЕД липазы с каждым приемом пищи, хотя может потребоваться и более высокая доза или комбинация с ингибитором протонной помпы.

Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания ферментов с пищевым химусом, предотвращения внутрижелудочной инактивации и достижения адекватного пассажа из желудка в двенадцатиперстную кишку были созданы ферментные препараты панкреатина нового поколения в виде минимикросфер или микротаблеток. К таким препаратам, в частности, относится широко распространенный на украинском фармацевтическом рынке препарат Пангрол 25000 в микротаблетках, диаметр которых не превышает 1,8 мм. Препарат покрыт энтеросолюбильной оболочкой и заключен в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микротаблетки смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. При pH дуоденального содержимого выше 5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на большой поверхности. При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка. Таким образом, микротаблетированные препараты можно отнести

к самым современным полиферментным лекарственным средствам для заместительной ферментной терапии, в том числе отвечающим критериям доказательной медицины.

Лечение сахарного диабета при ХП не отличается от такового у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. В связи с сопутствующим недостатком глюкогона у пациентов с ХП повышен риск возникновения гипогликемических состояний. Это специфическая проблема у больных со слабой приверженностью к лечению, вегетативной (автономной) нейропатией и/или продолжающих употреблять алкоголь. У этих пациентов целью терапии является предупреждение гипогликемии путем назначения инсулина. Как известно, выживание больных с алкогольным ХП ограничено. Приблизительно 50% пациентов не живут более 10 лет после установления диагноза, и даже агрессивная терапия инсулином не приносит пользы. Более интенсивный режим инсулинотерапии показан только больным с хорошим комплаенсом и при условии прекращения употребления алкоголя. Акарбоза и другие препараты, повышающие чувствительность к инсулину, неэффективны.

Таким образом, в заключение еще раз подчеркнем, что ХП характеризуется прогрессирующим и необратимым поражением поджелудочной железы, что клинически проявляется болью, мальдигестией и сахарным диабетом. В последние годы проведены важнейшие исследования, позволившие улучшить наше понимание патогенеза заболевания, особенно в отношении механизмов, отвечающих за развитие фиброза поджелудочной железы (главная особенность ХП) после повторных острых приступов воспалительно-некротического процесса (концепция некроза-фиброза). Установлено, что основную роль в процессе фиброгенеза играют звездчатые клетки поджелудочной железы, в частности, когда они активируются под влиянием токсических факторов (таких как этанол и его метаболиты, оксидантный стресс), или при высвобождении цитокинов в результате воспалительно-некротического процесса. Лечение неосложненного ХП обычно консервативное. Его главная цель – устранение боли, мальдигестии и лечение сахарного диабета. Одним из условий успешного лечения и улучшения качества жизни больных ХП является ступенчатый подход к купированию болевого синдрома, а также применение современных ферментных препаратов, сочетающих в себе кислотоустойчивость, быстрый и одновременный с химусом пилородуоденальный транзит, быструю активацию, высокое содержание липазы и протеаз. Все проведенные исследования, опубликованные до настоящего времени, доказали, что наибольшей эффективностью при лечении абдоминального болевого синдрома и ВВПЖ при ХП характеризуются препараты четвертого поколения с кишечнорастворимым покрытием в минимикросферах или микротаблетках. Хирургические и эндоскопические интервенционные методы используют как резервную линию лечения при наличии таких осложнений, как псевдокисты, абсцессы и злокачественные опухоли.

Список литературы находится в редакции. 

# Пангрол®

**Ценителям  
не только формы,  
но и содержания**



Р.П. № UA/6763/01/01, Р.П. № UA/6763/01/02, Р.П. № UA/6763/01/03

 BERLIN-CHEMIE  
MENARINI