

Современные тенденции в лечении заболеваний поджелудочной железы с внешнесекреторной недостаточностью

По материалам IV Украинской гастроэнтерологической недели, 22-23 сентября, г. Киев

Одной из самых интересных и содержательных в рамках гастроэнтерологической недели была секция, посвященная проблемам панкреатологии. Ведущие украинские ученые и гости из России рассмотрели актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний поджелудочной железы, в частности, представили новости доказательной медицины по проблемам заместительной ферментной терапии, купирования болевого синдрома и коррекции диеты у пациентов с хроническим панкреатитом.

Член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко рассмотрела современные клинические рекомендации по ведению пациентов с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ).



ВНПЖ — распространенный синдром, в основе которого могут лежать следующие причины: потеря функционирующей паренхимы органа, обструкция главного панкреатического протока, снижение секреции панкреатических ферментов и/или их инактивация в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Основные проявления ВНПЖ — абдоминальная боль, стеаторея и недостаточность питания. Последнее ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью, так как повышает риск возникновения осложнений со стороны других органов и систем, в частности риск кардиоваскулярных событий.

Чаще всего ВНПЖ развивается вследствие хронического панкреатита (ХП), поэтому большинство клинических рекомендаций по ведению пациентов с ВНПЖ входят в состав руководств по лечению ХП. Существует несколько консенсусных документов по лечению пациентов с ХП и ВНПЖ, изданных в разных странах.

Практическим нуждам в наибольшей мере отвечает **Итальянский консенсус по лечению ХП, опубликованный в ноябре в 2010 г.** Группой экспертов подробно освещены пять основных аспектов, интересующих клинициста, — клиника, диагностика, фармакотерапия, эндоскопические и хирургические подходы к лечению.

Согласно одному из положений этого документа, пациентам с тяжелой формой экзокринной недостаточности поджелудочной железы настоятельно рекомендуется парентеральное введение жирорастворимых витаминов, уровень которых в плазме крови критически снижается по причине мальдигестии (уровень доказательств 1с, класс рекомендаций В). Отмечено также, что постоянный прием пероральных антиоксидантных пищевых добавок может способствовать предотвращению болевых рецидивов хронического ХП (1с, В). Тем не менее основой лечения ВНПЖ остается заместительная ферментная терапия.

Панкреатические ферменты показаны всем пациентам с ХП и ВНПЖ (1а, А). Ферментная терапия является единственным способом устранения основных клинических последствий ХП — недостаточности питания и стеатореи, обусловленной мальдигестией жиров.

Кроме того, заместительная терапия может нормализовать уровни жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина у больных без явной стеатореи (Е.І. Dominguez-Munoz et al., 2007). Доказано, что прием ферментных препаратов в адекватных дозах улучшает качество жизни пациентов с ХП (1с, В). В то же время специальные исследования

и их метаанализ не подтвердили влияния ферментов на болевой синдром при этом заболевании (А. Malesci et al., 1995; А. Brown et al. 1997), поэтому заместительная ферментная терапия не рекомендуется для уменьшения частоты и тяжести болевых приступов (1а, А).

Особого внимания заслуживает следующее положение консенсуса: **количественное определение наличия жира в кале не является обязательным для назначения панкреатических ферментов.** При ХП с подозрением на мальдигестию (снижение массы тела, атрофия мышц, остеопения) ферментная терапия может быть начата без количественного подтверждения стеатореи и при макроскопически нормальном стуле (1b, В).

Для лечения ВНПЖ следует использовать препараты ферментов поджелудочной железы с высоким содержанием липазы в форме рН-чувствительных минимикросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Рекомендованная доза рассчитывается по липазе и составляет 25 000–40 000 ед. липазы на один прием пищи. Препарат следует принимать во время еды или сразу после нее (уровень доказательности 1b, класс рекомендаций А). Этим рекомендациям максимально соответствует ферментный препарат Креон® («Абботт»).

Лекарственная форма имеет решающее значение. Минимикросферы диаметром 1,0–1,2 мм проходят желудок одновременно с пищей и обладают более высокой терапевтической эффективностью (на 25% выше) в сравнении с микросферами диаметром 1,8–2,0 мм (Е.І. Dominguez-Munoz et al., 2007; Layer P. et al., 2001).

В двойном слепом рандомизированном исследовании прием капсул Креона в дозах 72 000 ед. липазы на основной прием пищи и 36 000 ед. липазы на промежуточный прием пищи в течение 7 дней эффективно устранял нарушения усвоения жиров и азота (ежедневный рацион участников исследования включал не менее 100 г жиров в день) у пациентов старше 18 лет с подтвержденной ВНПЖ вследствие ХП или операции на поджелудочной железе. При этом частота нежелательных явлений на фоне приема Креона не превышала таковую в группе плацебо (D.C. Whitcomb et al., 2010).

В Южноафриканском протоколе ведения больных ХП 2010 г. рекомендуется назначать заместительную ферментную терапию пациентам с клиническими проявлениями ВНПЖ и отдавать предпочтение ферментным препаратам с кишечнорастворимой оболочкой. Рекомендуемые дозы: 25 000–40 000 ед. липазы в основной прием пищи и 10 000–25 000 ед. — в промежуточный. Эффективность лечения рекомендуется оценивать по увеличению массы тела и регрессу клинической симптоматики, а дозы ферментного препарата — титровать до максимального (лучшего) ответа на терапию.

Рекомендации по ведению пациентов с ВНПЖ Австралийского панкреатологического клуба (2010) заслуживают отдельного внимания. Это единственный из существующих на данный момент консенсусных документов, в котором ВНПЖ рассматривается в разных ракурсах: как синдром, следствие или фактор риска при различных заболеваниях и состояниях, включая острый и хронический панкреатиты у взрослых и детей,

рак поджелудочной железы, синдром раздраженного кишечника, целиакию, сахарный диабет, ВИЧ-инфекцию, а также операции на ЖКТ и поджелудочной железе.

Для подтверждения ВНПЖ австралийские эксперты рекомендуют использовать 3-дневный тест на определение жира в кале, анализ кала на содержание эластазы-1 или сывотки крови на содержание трипсиногена. Основное направление лечения ВНПЖ — заместительная терапия ферментными препаратами. **Для взрослых рекомендуется первичная доза панкреатических ферментов из расчета 25 000 ед. липазы на прием пищи с последующей титрацией (максимальная доза — 80 000 ед. липазы на прием пищи). Для детей рекомендуется первичная доза из расчета 500 ед. липазы на 1 г жира, поступающего с пищей. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 000 ед. липазы на 1 кг массы тела.**

Отдельным пунктом указано, что в лечении пациентов с ВНПЖ должен принимать участие врач-диетолог.

В докладе кандидата медицинских наук Е.И. Сас (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, РФ) представлен новый взгляд на комплексную терапию билиарнозависимого панкреатита.



Билиарнозависимый панкреатит — воспаление поджелудочной железы, вторичное по отношению к функциональной патологии желчевыводящих путей (дискинезиям), воспалительным

заболеваниям (холецистит, холангит) или желчнокаменной болезни. Патология билиарного тракта всегда сопровождается нарушениями микробиоценоза кишечника и механизмов защиты его слизистой оболочки от кишечных токсинов. Установлено, что в патогенезе билиарнозависимого панкреатита важную роль играет повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника с развитием системной воспалительной реакции, опосредованной циркулирующими цитокинами (W.K. Jeon et al., J.E. Kim et al., материалы XVIII Европейской гастроэнтерологической конференции, 2010). Повышение содержания IL-1, IL-6, IL-8, TNFα и, возможно, других медиаторов системного воспаления в ткани поджелудочной железы потенцирует некроз и апоптоз панкреатоцитов и является предиктором прогноза заболевания (I. Sabroe et al., 2009). Важную роль в инициации и поддержании воспаления играет билиарно-панкреатический рефлюкс. Установлена связь билиарно-панкреатической регургитации и протоковой гипертензии с повышением уровней медиаторов воспаления (IL-4 и TNFα) в плазме крови и ткани поджелудочной железы (Т.И. Долгих, 2003).

Успешность лечения хронического билиарнозависимого панкреатита зависит от решения двух основных задач: обеспечения функционального покоя поджелудочной железы и противодействия цитокиновой агрессии. Эти задачи решаются в рамках пяти направлений терапии:

- назначение препаратов, подавляющих желудочную секрецию (соляная кислота

является одним из самых сильных стимуляторов панкреатической секреции), — ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов или M₃-холиноблокаторов;

- нормализация моторной функции билиарного тракта и кишечника путем назначения спазмолитика мебеверина (Дуспаталин®, «Абботт»);

- полиферментная заместительная терапия (Креон®, «Абботт»);

- снижение литогенных свойств желчи препаратами урсодезоксихолевой кислоты и мебеверином (Дуспаталин®, «Абботт»);

- нормализация микробиоценоза кишечника пребиотиками.

Современная заместительная ферментная терапия при хроническом панкреатите предполагает назначение минимикросфер панкреатина (препарат Креон®) в дозе 25 000–40 000 ед. липазы на один прием пищи. Лекарственная форма Креона — минимикросферы с рН-чувствительной оболочкой — обеспечивает максимальную липолитическую активность в просвете двенадцатиперстной кишки по сравнению с другими формами выпуска ферментных препаратов (D.C. Whitcomb et al., 2010). При необходимости дозу можно увеличить в 2–3 раза. Проверку адекватности назначенной дозы препарата осуществляют посредством анализа содержания химотрипсина в кале (И.В. Маев, 2005). **Согласно рекомендациям Американской ассоциации гастроэнтерологов (2002), продолжительность заместительной ферментной терапии у пациентов с ХП должна составлять 3–6 мес.**

Спазмолитическая терапия также является важным компонентом лечения билиарнозависимого панкреатита. Выделяют следующие эффекты мебеверина:

- нормализация моторики сфинктеров билиарного тракта и сократительной способности желчного пузыря;
- повышение коллоидной стабильности желчи, снижение ее литогенных свойств;
- модулирование процессов желчеобразования и желчевыделения.

К энтеротропным эффектам мебеверина относят:

- зукинетическое действие (устранение спазмов, восстановление физиологической перистальтики);
- поддержку нормального микробиоценоза кишечника.

На базе клиники Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург, РФ) в 2010–2011 гг. нами было проведено исследование по оценке клинической эффективности комбинации препаратов Креон® и Дуспаталин® в комплексном лечении пациентов с ХП. Креон® назначали в дозе 25 000 ед. липазы 3 р/сут после приема пищи, Дуспаталин® — по 200 мг 2 р/сут (утром и вечером) за 20 мин до приема пищи. Длительность терапии в рамках исследования составила 45 дней.

На фоне комплексной терапии, включавшей назначение Креона и Дуспаталина, выявлена положительная динамика в уменьшении клинической симптоматики (абдоминальной боли, диспепсии), уровня панкреатических ферментов (амилазы, липазы, трипсина) и провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1β). Отмечено статистически достоверное повышение содержания в кале облигатной микрофлоры — бифидо- и лактобактерий, бифидоидов. Достоверно увеличился уровень маркера состояния эндогенной антиоксидантной системы — глутатионпероксидазы эритроцитов. Кроме того, получено достоверное улучшение интегральных показателей углеводного и липидного обмена: снижение индекса инсулинорезистентности

НОМА и коэффициента атерогенности липопротеинов крови.

Таким образом, лечение ХП должно быть комплексным и включать секретолитический, спазмолитический, метаболический и эубиотический компоненты. **Высокая клиническая эффективность современной комбинированной терапии с использованием ферментного препарата Креон® и спазмолитика Дуспаталина во многом обусловлена влиянием этих средств на механизмы поддержания хронического системного воспаления, в том числе на цитокиновую агрессию.**

Президент Украинского клуба панкреатологов, заведующая кафедрой внутренней медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Наталия Борисовна Губергриц представила доклад, посвященный проблеме лечения ХП с ВНПЖ.



— В последние годы исследователи уделяют все больше внимания вопросам диагностики и лечения ВНПЖ как наиболее клинически значимого синдрома ХП.

По данным исследования, проведенного в Нидерландах (M. Bruno et al.), из всех симптомов и проявлений ХП больных больше всего беспокоят низкая толерантность к пищевой нагрузке, боль, общая слабость и непредсказуемость течения заболевания, что негативно влияет на качество их жизни. Только у 5-10% больных ХП протекает без болевого синдрома. На постоянную боль жалуются 50% пациентов, на периодическую — до 45% больных. В качестве основных условий купирования болевого синдрома авторы исследования отметили отказ от приема алкоголя и назначение панкреатических ферментов.

Целью Северноевропейского исследования (N. Sikkens et al.) было оценить адекватность лечения пациентов с ВНПЖ в Нидерландах и Германии. В анонимном опросе участвовали пациенты, принимающие ферментные препараты в связи с ХП (75%) или раком поджелудочной железы (25%), включая пред- и послеоперационный периоды. Анкета содержала вопросы о приеме ферментных препаратов (режим, дозы), консультациях диетолога, диетических ограничениях и клинических проявлениях панкреатической недостаточности. Более половины пациентов с ХП жаловались на сохранение симптомов ВНПЖ, несмотря на проводимое лечение. Только 25% больных консультировались у диетолога, хотя 67% респондентов отметили, что ограничивают жиры в своем рационе. Исследователи заключили, что симптомы ВНПЖ в реальной клинической практике устраняются недостаточно эффективно. Имеет место назначение ферментных препаратов в недостаточных дозах. Пациенты не всегда выполняют рекомендации врача в отношении приема рекомендуемой дозы ферментных препаратов и редко обращаются за консультацией к диетологу. Рекомендации последнего не влияют на дозу ферментных препаратов и питание больных. Резерв оптимизации лечения ВНПЖ заключается в индивидуальном подборе дозы ферментных препаратов совместно с диетологом. **На фоне использования адекватных доз конкретного большого доз ферментных препаратов возможно употребление в пищу нормального количества жиров без проявления симптомов панкреатической недостаточности.**

В рамках рассматриваемой проблемы важно отметить, что форма выпуска ферментных препаратов чрезвычайно важна для эффективности заместительной терапии. В течение многих лет золотым стандартом ферментной терапии ВНПЖ остается минимикросферический препарат панкреатина Креон® («Абботт»). Оболочка капсулы Креона обеспечивает высвобождение микросфер уже в полости желудка для достаточного их смешивания с пищей. Для беспрепятственной

эвакуации препарата из желудка в двенадцатиперстную кишку принципиальное значение имеет малый размер минимикросфер. В норме на высоте пищеварения только частицы размером не более 1-2 мм пропускаются привратником в двенадцатиперстную кишку. Минимикросферы препарата Креон® диаметром 0,7-1,6 мм (80% минимикросфер имеют диаметр не более 1,25 мм), во-первых, попадают в просвет двенадцатиперстной кишки одновременно с химусом, а во-вторых, имеют большую площадь контакта, обеспечивая таким образом максимальный коэффициент полезного действия ферментов и максимально выраженные клинические эффекты при ВНПЖ.

Для реализации лечебных эффектов ферментных препаратов также имеет значение скорость высвобождения энзимов из лекарственной формы при дуоденальном pH. Кишечнорастворимая оболочка минимикросфер Креона обеспечивает высвобождение более 90% ферментов при pH $\geq 5,5$

в течение 45 мин, в чем превосходит другие препараты.

У пациентов с ХП Креон® оказывает выраженный противоболевой эффект. Это обусловлено тем, что ферменты, входящие в состав препарата, разрушают секретирующиеся в просвет двенадцатиперстной кишки регуляторные белки — рилизинг-пептиды секретина и холецистокинина, что приводит к угнетению панкреатической секреции по механизму обратной связи, снижению давления в протоках и parenхиме органа, уменьшению его ишемии, напряженности капсулы. Основную роль в реализации механизма обратной связи играют протеазы. Креон® отличается не только высокой активностью липазы, что важно для заместительной терапии, но и высокой активностью протеаз, которые обеспечивают анальгетический эффект препарата. Так, капсула Креон® 10 000 содержит 1000 ед. FIP протеаз, а капсула Креон® 25 000 — 1600 ед. FIP протеаз, что превышает активность протеаз

таблетированных ферментных препаратов, зарегистрированных в Украине.

Таким образом, с позиций доказательной медицины преимущество в лечении пациентов с ВНПЖ следует отдавать минимикросферическому ферментному препарату Креон®. По сравнению с таблетированными и микросферическими препаратами лекарственная форма Креона защищает ферменты от разрушения в желудке, обеспечивает их быстрое pH-зависимое высвобождение в двенадцатиперстной кишке, что делает пищеварение максимально приближенным к физиологическому без участия собственных ферментов поджелудочной железы. Препарат Креон® характеризуется высокой активностью липазы, необходимой для переваривания жиров и устранения стеатореи, а также протеаз, которые обеспечивают противоболевой эффект.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

3y

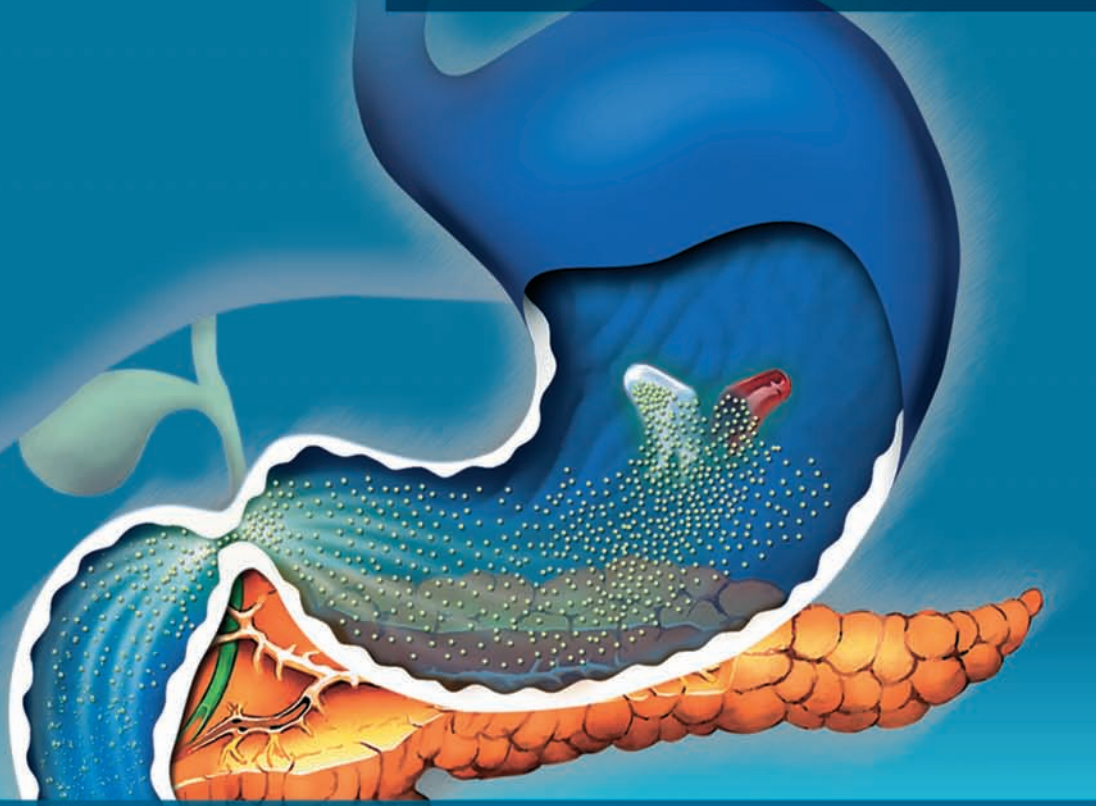


Креон®

Панкреатин в минимикросферах™

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

экзокринной недостаточности поджелудочной железы¹⁻³



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ КРЕОН® 10 000, КРЕОН® 25 000, КРЕОН® 40 000

Регистрационное свидетельство № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02; № UA/9842/01/03
Состав лекарственного средства:
 Креон® 10 000: капсула содержит 150 мг панкреатина с гастрорезистентными гранулами (минимикросферами™), которые имеют ферментативную активность (липазы 10000 ед. ЕФ, амилазы 8000 ед. ЕФ и протеазы 600 ед. ЕФ);
 Креон® 25 000: 1 капсула содержит 300 мг панкреатина с гастрорезистентными гранулами (минимикросферами™), которые имеют ферментативную активность (липазы 25000 ед. ЕФ, амилазы 18000 ед. ЕФ и протеазы 1000 ед. ЕФ);
 Креон® 40 000: 1 капсула содержит 400 мг панкреатина с гастрорезистентными гранулами (минимикросферами™), которые имеют ферментативную активность (липазы 40000 ед. ЕФ, амилазы 25000 ед. ЕФ и протеазы 1600 ед. ЕФ);
Лекарственная форма. Капсулы твердые с гастрорезистентными гранулами.
Код АТС A09A A02. Препараты, улучшающие пищеварение, включая ферменты. Полиферментные препараты.
Показания для применения. Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей, которую вызывают: муковисцидоз; хронический панкреатит; панкреатэктомия; гастродуоденальный рак поджелудочной железы; операции с наложением желудочно-кишечного анастомоза (например: гастроэктомию по Биллрот II); обструкция панкреатического или общего желчного протока (например, опухоль); синдром Шахмана-Даймонда; подострый панкреатит; и другие заболевания, которые сопровождаются экзокринной недостаточностью поджелудочной железы.
Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.
Особые предосторожности. У больных муковисцидозом, которые принимали высокие дозы других препаратов панкреатина, наблюдались сужения илеоцекального отдела кишечника и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия), а также колит, но при проведении контролируемых исследований не обнаружено доказательств связи между приемом препарата Креон® и возникновением фиброзирующей колонопатии. Однако в качестве предосторожности меры рекомендовано в случае появления необычных абдоминальных симптомов или изменения характера симптомов основного заболевания, исключить возможность поражения толстой кишки, особенно если пациент принимает больше 10000 ЕД липазы/кг/сут.
Применение в период беременности или кормления грудью. Препарат следует с осторожностью назначать беременным женщинам. Нет противопоказаний относительно применения ферментов поджелудочной железы женщинам в период кормления грудью.
Дети. Креон® можно применять детям.
Способ применения и дозы. Дозирование препарата базируется на индивидуальных потребностях больного и зависит от степени нарушения пищеварения и состава еды. Препарат рекомендуется принимать во время еды или сразу после приема пищи. Капсулы следует глотать целиком, не разламывая, а минимикросферические гранулы — не разжевывая, и запивать достаточным количеством жидкости или употребить с легкой закуской. Если капсулу нельзя проглотить целиком (дети и лица пожилого возраста), ее можно раскрошить и добавить минимикросферические гранулы к жидкой пище, которая не требует разжевывания, например к яблочному пюре, или к жидкости с нейтральной или слабощелочной средой (йогурт, тертое яблоко и другие). Такую смесь следует принимать немедленно и не хранить.
 Во время лечения препаратами Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 очень важным является употребление достаточного количества жидкости, особенно в период ее повышенной потери. Дефицит жидкости может усилить запоры.
Дозирование 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.
Дозирование при других видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы: обычная начальная доза составляет от 10000 до 25000 ЕД липазы во время каждого основного приема пищи. В соответствии с общепринятой клинической практикой считается, что с едой следует употребить по меньшей мере от 20000 до 50000 ЕД липазы. Доза для приема во время основных приемов пищи (завтрака, обеда или ужина) может быть от 25000 до 80000 ЕД липазы, а при дополнительном легком питании между основными приемами пищи — от 5000 до 25000 ЕД липазы.
Побочные эффекты. По данным клинических исследований, общая частота побочных реакций во время приема панкреатина не отличалась от таковой при приеме плацебо. Часто отмечались боль в животе, тошнота, рвота, запоры и вздутие живота. Нечасто встречались кожные аллергические реакции или реакции гиперчувствительности (зуд, крапивница).
Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий. Сообщения о взаимодействии с другими препаратами или о других формах взаимодействия отсутствуют.
Категория отпуска. Без рецепта.
 Полная информация о препарате содержится в инструкции для медицинского применения.
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
 Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в представительство компании «Абботт Продактс ГмбХ» по телефону +38 044 498 60 80.
За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании «Абботт Продактс ГмбХ»:
 01032, г. Киев, ул. Жилинская, 110.



A Promise for Life