ZU_gastro-4_2014.qxd 28.11.2014 16:28 Page 17

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: выбор ферментного препарата

Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ) обусловлен как уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы органа в результате ее атрофии, фиброза, так и нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку. В результате дефицита панкреатических ферментов нарушаются процессы полостного пищеварения в тонкой кишке, что приводит к мальабсорбции, мальдигестии, нарушению трофического статуса и ряду опасных системных осложнений. Адекватная заместительная ферментная терапия нормализует пищеварение, предотвращает осложнения и возвращает пациентов к полноценной жизни. Выбор ферментного препарата является ответственным шагом с учетом длительности и стоимости лечения, особенно у больных, у которых такая терапия должна быть пожизненной.

Причины ВНПЖ разнообразны и встречаются в клинической практике с различной частотой: хронический панкреатит (ХП), сахарный диабет (наиболее частые), муковисцидоз (наиболее часто у детей), рак поджелудочной железы (ПЖ), целиакия, синдром Золлингера-Эллисона, резекционные операции (панкреоэктомия, гастрэктомия). Независимо от причины коррекция ВНПЖ базируется на заместительной терапии препаратами панкреатических ферментов для оптимизации процессов переваривания и всасывания питательных веществ. Клинические рекомендации разных стран по диагностике и лечению ВНПЖ как основной критерий для назначения заместительной ферментной терапии выделяют стеаторею – патологическую экскрецию более 15 г/сут жира с калом вследствие критического снижения активности собственной липазы ПЖ. Однако на практике методы количественного определения стеатореи или активности ферментов ПЖ в просвете двенадцатиперстной кишки не всегда доступны врачам и пациентам. Кроме того, жировая диарея появляется не у всех больных с ВНПЖ. Поэтому при назначении ферментного препарата чаще ориентируются на клинические критерии: наличие симптомов диспепсии, нарушения стула, потерю массы тела вследствие мальдигестии, признаки дефицита витаминов и других жизненно важных нутриентов. При отсутствии диагностических возможностей эффективность эмпирически назначенной ферментной терапии косвенно подтверждает наличие ВНПЖ.

Доказано, что только адекватная по дозам и длительности заместительная ферментная терапия ВНПЖ стимулирует пищеварение и всасывание питательных веществ и ассоциируется со значительным улучшением качества жизни пациентов. Доза ферментных препаратов рассчитывается по липазе и должна быть адаптирована к степени нутритивного дефицита и содержанию жиров в пищевом рационе больного. Рекомендации по дозированию ферментных препаратов несущественно различаются в разных странах. Например, согласно рекомендациям по диагностике и лечению ХП Испанского панкреатического клуба (J. Martinez, A. Abad-Gonzalez, J.R. Aparicio et al., 2013) клиническая эффективность достигается при приеме 40 000-50 000 единиц липазы с каждым основным приемом пищи и половины этой дозы (20 000-25 000) с утренними или полуденными перекусами.

Для оценки эффективности заместительной ферментной терапии в большинстве случаев достаточно ориентироваться на клинические показатели – скорость нормализации нутритивного статуса и симптоматического улучшения. У пациентов без клинического улучшения можно применить лабораторные методы, оценивающие усвоение жиров и измеряющее степень экзокринной недостаточности ПЖ, например определение панкреатической эластазы-1 в кале. Также могут применяться методы объективизации нутритивного статуса: определение концентрации в крови преальбумина, трансферрина, ретинола, контроль индекса массы тела в динамике.

Ферментные препараты, предназначенные для заместительной терапии, должны обладать следующими свойствами (А.В. Калинин, 2012):

- достаточно высокой активностью липазы;
- устойчивостью к желудочному соку (ферменты не должны инактивироваться в желудке);
- быстрой эвакуацией из желудка и смешиванием с химусом;
- коротким временем растворения оболочки микрокапсул и высвобождения активных ферментов в тонкой кишке.

Основой практически всех ферментных препаратов является панкреатин, который производится из ПЖ свиней и проходит контроль на содержание липазы, амилазы и других активных компонентов, но существуют различия лекарственных форм, которые определяют эффективность заместительной ферментной терапии. Прогресс ферментных препаратов идет по пути уменьшения размера лекарственной формы: от традиционных таблеток к гранулам и микроформам в капсулах. Чем меньше размер частиц препарата, тем меньше они задерживаются в желудке и равномернее перемешиваются с химусом. Кроме того, увеличивается общая площадь контакта ферментов с химусом. Все это способствует оптимизации процессов полостного пищеварения, приближая их к физиологическим даже при условии глубокого дефицита собственных ферментов ПЖ (Н.Б. Губергриц, 2011).

Для ферментных препаратов принципиально важной является необходимость смешивания ферментов с химусом и пассаж по пищеварительному тракту вместе с ним. Из-за большого размера таблетки с кислотоустойчивой оболочкой задерживаются в желудке дольше химуса, поэтому не могут обеспечить синхронности действия ферментов.

I. Ihse et al. еще в 1980 г. в исследовании у здоровых добровольцев показали, что при приеме таблетированных ферментных препаратов, даже с оболочкой, защищающей ферменты от низкого pH и пепсина, содержание ферментов в дуоденальном аспирате в течение 2 ч после приема пробного завтрака не увеличивается. Уменьшение размеров лекарственной формы препаратов даже до размера гранул способствовало значительному увеличению содержания в просвете двенадцатиперстной кишки амилазы, липазы, фосфолипазы и трипсина. Многочисленные исследования убедительно доказывают превосходство капсулированных микроформ панкреатина над таблетками по эффективности участия в процессах полостного пищеварения и коррекции ВНПЖ.

На фармацевтическом рынке Украины представлены практически все лекарственные формы панкреатина. Немаловажными критериями выбора препарата, помимо лекарственной формы, являются цена и качество. Примером оптимального соотношения перечисленных параметров является препарат Эрмиталь производства немецкой компании «Нордмарк». Это один из крупнейших производителей ферментных препаратов в Европе, продукты которого зарегистрированы во многих странах под разными торговыми названиями (например, во Франции панкреатин этого производителя известен как Eurobiol). В Украине Эрмиталь ранее промотировался под названием Панцитрат.

Форма выпуска препарата Эрмиталь обеспечивает полное высвобождение резистентных к действию желудочного сока микротаблеток из капсулы в желудке с последующим мелкодисперсным перемешиванием микротаблеток с кишечным содержимым и химусом и быстрым выделением ферментов из микротаблеток в двенадцатиперстной кишке при pH>5.

Наличие разных дозировок позволяет подобрать оптимальную индивидуальную дозу ферментов:

- одна капсула Эрмиталь 10 000 содержит 10 000 ЕД липазы, 9000 ЕД амилазы, 500 ЕД протеазы;
- одна капсула Эрмиталь 25 000 содержит 25 000 ЕД липазы, 22 500 ЕД амилазы, 1250 ЕД протеазы;
- одна капсула Эрмиталь 36 000 содержит 36 000 ЕД липазы, 22 500 ЕД амилазы, 1250 ЕД протеазы.

Дополнительное преимущество капсул заключается в том, что капсулу можно вскрыть и смешать микротаблетки с жидкой пищей, если пациент испытывает затруднение при глотании капсул.

Препарат Эрмиталь показан для заместительной терапии ВНПЖ у взрослых и детей при муковисцидозе, ХП, остром панкреатите (с момента возобновления энтерального питания), после резекционных операций на ПЖ и желудке, раке ПЖ, протоковой обструкции вследствие новообразования, синдроме Швахмана-Даймонда (наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое проявляется нарушением экзокринной функции ПЖ, нейтропенией, дизостозом метафизов трубчатых костей и экземой – вторая по распространенности после муковисцидоза причина ВНПЖ у детей).

В исследовании И.К. Ашеровой, Н.Ю. Каширской и соавт. (2012) у 36 больных муковисцидозом в возрасте от 3 до 53 лет, наблюдаемых в 4 специализированных центрах, изучали эффективность и безопасность микротаблетированного препарата Эрмиталь при переводе с оригинального минимикросферического препарата в эквивалентных дозах по липазе. За весь период наблюдения (курс терапии новым препаратом составлял от 10 до 60 дней) не было выявлено достоверных изменений абдоминальных симптомов, включая выраженность болевого синдрома и метеоризма, частоту и консистенцию стула, а также показателей клинического и биохимического анализов крови. При копрологическом исследовании отмечалась тенденция к снижению выраженности стеатореи при приеме Эрмиталя. Субъективно, по мнению пациентов, родителей и врачей при переходе на прием Эрмиталя клиническая эффективность терапии не изменилась. Прирост массы тела на фоне приема Эрмиталя отмечен у 10 участников (от 0,2 кг до 3,0 кг), у 18 пациентов масса тела оставалась без изменений, у 6 (18%) снизилась за время наблюдения (от 0,1 до 3,0 кг). В среднем по группе к концу исследования не выявлено достоверных изменений нутритивного статуса больных. При приеме Эрмиталя у 5 (14%) пациентов отмечались нежелательные явления, но однозначно связать изменение абдоминального синдрома с исследуемым препаратом не представлялось возможным.

По мнению ряда гастроэнтерологов (Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова, Д.С. Киселева, 2013), у пациентов с билиарным панкреатитом адекватно подобранные дозы препарата Эрмиталь обеспечивают полноценное полостное пищеварение и функциональный покой ПЖ, сопровождающиеся уменьшением давления в двенадцатиперстной кишке, что способствует улучшению оттока желчи и панкреатического секрета. Протеаза (трипсин), которая входит в состав препарата, разрушает рилизинг-пептиды, ответственные за выработку мощных стимуляторов панкреатической секреции – холецистокинина-панкреозимина и секретина. По механизму обратной связи это приводит к уменьшению панкреатической секреции и болевого синдрома, создает функциональный покой ПЖ, который является важным условием эффективного лечения при обострениях ХП.

Т.Е. Полунина и соавт. (2013) проводили исследование эффективности препарата Эрмиталь при обострении ХП с ВНПЖ и болевым синдромом.

Было обследовано 32 пациента, средний возраст которых составлял 52 года. Пациенты получали дозу Эрмиталя от 50 000 до 150 000 ЕД липазы в сутки. Результаты исследования показали, что уже на третий день терапии болевой синдром был купирован у 93% пациентов, диарея уменьшилась у 87%, вздутие живота – у 84%.

Неоднородность паренхимы ПЖ, размеры и эхопроводимость нормализовались у 84% больных. Таким образом, Эрмиталь является эффективным препаратом для лечения обострений ХП с ВНПЖ.

Немаловажным преимуществом препарата Эрмиталь, особенно при сложившейся социально-экономической ситуации в современной Украине, является цена. Простое сопоставление розничных цен на популярные ферментные препараты в украинских аптечных сетях показывает, что Эрмиталь в среднем на 25% доступнее по цене, чем оригинальный минимикросферический препарат в эквивалентных дозировках, при сопоставимой стоимости с таблетированными препаратами.

В фармакоэкономическом исследовании показано, что, несмотря на более высокую цену упаковки препарата Эрмиталь по сравнению с таблетированными ферментными препаратами, общая стоимость заместительной терапии препаратом Эрмиталь у больных ХП с ВНПЖ в конечном счете в 1,3 раза ниже, что объясняется более высокой эффективностью микротаблетированного панкреатина.

С учетом вышеизложенных доказательных данных выбор препарата Эрмиталь представляется обоснованным как с позиций клинической эффективности, так по фармакоэкономическим критериям.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***