

Корекція зовнішньосекреторної недостатності у хворих на цукровий діабет: особливості вибору ферментативного препарату

Завершився лютий, який порадував фахівців різних спеціальностей численними конгресами та конференціями. Серед онлайн-заходів одну з найбільших Інтернет-аудиторій зібрала науково-практична конференція з міжнародною участю «Дні гастроентерології в Чернігові», що відбулася 25-26 лютого.



В.І. Катеренчук

Широка наукова програма заходу охоплювала нюанси діагностики та лікування запальних і функціональних захворювань кишечника, кислотозалежної патології, захворювань печінки й підшлункової залози (ПЗ). Особливу увагу спікери приділили необхідності корекції зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ) за наявності такої супутньої патології, як цукровий діабет (ЦД).

Доповідь доцента кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава), кандидата медичних наук Віталія Івановича Катеренчука «Клінічні ефекти корекції ЗНПЗ у хворих на ЦД» була присвячена впливу ЦД на екзокринну активність ПЗ. Спікер підкреслив, що кожний тип ЦД (1, 2, панкреатогенний тощо) супроводжується формуванням фіброзу в тканині ПЗ; його вираженість коливається від середнього до значного (іноді навіть за відсутності гістопатологічних доказів хронічного панкреатиту, але з розвитком клінічних проявів – щонайменше помірно ЗНПЗ). Це явище дістало назву діабетичної екзокринної панкреатопатії.

Причинами uszkodження екзокринних клітин за ЦД 1 типу є відсутність трофічної дії інсуліну (можливо, глюкагону та соматостатину) на ацинарні клітини ПЗ, руйнівний вплив аутоімунного процесу на острівцеві клітини, вегетативна діабетична нейропатія, що спричиняє порушення ентеропанкреатичного рефлексу та гіпоксичного ураження екзокринної тканини ПЗ унаслідок uszkodження мікросудин. Результати клінічних досліджень підтверджують ураження острівців у разі ЦД 1 типу: за даними шотландських учених, лімфатична інфільтрація екзокринної частини ПЗ спостерігається в 9% пацієнтів, тоді як, на думку японських дослідників, вона становить 46,8%. Згідно з результатами автопсичного дослідження, проведеного в Данії, поширеність запалення екзокринної частини ПЗ у хворих на ЦД дорівнює 19%, тоді як у пацієнтів без цього метаболічного порушення вона становить 7%.

Перебіг ЦД 2 типу по-іншому впливає на стан ПЗ: залоза може мати нормальні, дещо зменшені чи збільшені розміри, але в усіх випадках визначаються явища фіброзу. Із часом ураження прогресує: з'являються зміни в секретії інкретинів / інкретиновій відповіді, розвиваються дисліпідемія, стеатоз печінки та ПЗ, змінюється моторика травного тракту, що позначається на всмоктуванні гіпоглікемічних препаратів (метформін, акарбоза, агоністи GLP-1, інгібітори DPP-4). Спікер підкреслив роль інкретинів за ЦД 2 типу: зменшення рівня інкретину зумовлює зниження секретії гормонів шлунково-кишкового тракту, що сприяють посиленню секретії інсуліну. Перебіг ЦД 2 типу супроводжується недостатньою секрецією глюкозо-залежного інсулінотропного поліпептиду та стійкістю до глюкагоноподібного пептиду. Саме тому в значній кількості пацієнтів із хронічним панкреатитом розвивається ЗНПЗ, а порушення всмоктування поживних речовин спричиняє, своєю чергою, зменшення інкретинової реакції на їжу, зниження секретії інсуліну в постпрандальний період.

Вторинний панкреатогенний ЦД інколи пропонують розглядати як ЦД 3 типу; його поширеність у Західному світі становить 5-10%; близько 80% пацієнтів із вторинним панкреатогенним ЦД страждають на хронічний панкреатит. На жаль, наразі відсутні чіткі алгоритми діагностики вторинного панкреатогенного ЦД, але вже підкреслюється необхідність комплексного лікування таких хворих. ЗНПЗ за ЦД 3 типу розвивається внаслідок деструкції острівців через запалення тканини залози. Додаткова харчова мальдигестія зумовлює порушення інкретинової секретії, а отже, зниження секретії інсуліну. На відміну від ЦД 1 типу за вторинного діабету відбувається руйнація також і α -клітин, що призводить до комплексних змін метаболічної регуляції. Виокремлюють декілька діагностичних критеріїв панкреатогенного ЦД: до основних належать наявність ЗНПЗ (яку підтверджують моноклональний фекальний тест на еластазу-1 або прямі функціональні тести), результати візуалізаційних досліджень ПЗ (ендоскопічне ультразвукове дослідження, МРТ, КТ), відсутність аутоімунних маркерів ЦД 1 типу. Малими критеріями є низький рівень поліпептиду, порушення секретії інкретину, відсутність надмірної резистентності до інсуліну (НОМА-IR), зміни функції β -клітин (співвідношення НОМА-В,

С-пептид/глюкоза). Лікування вторинного ЦД передбачає призначення препаратів першої лінії (метформін, інсулін), допускається застосування похідних сульфонілсечовини, тіазолідиніонів, але призначення агоністів GLP-1, інгібіторів DPP-4 вважається недоречним.

Отже, ЗНПЗ супроводжує будь-який тип ЦД; факторами ризику її розвитку вважають перенесений панкреатит, зловживання алкоголем, куріння, операції на шлунку та тонкій кишці, ожиріння, ЦД 2 типу. Виникнення ЗНПЗ на тлі ЦД пояснюють декількома механізмами. По-перше, інсулін чинить трофічний ефект на тканину ПЗ, а його нестача зумовлює атрофію залози. По-друге, гормони острівців ПЗ мають регуляторний вплив на екзокринну тканину, котра може погіршуватися на тлі ЦД. Діабетична автономна нейропатія ускладнює проведення нервових імпульсів, а діабетична ангіопатія створює умови для погіршення кровопостачання ПЗ і спричиняє розвиток фіброзу/атрофії. Зростання концентрації гормонів і пептидів, зокрема глюкагону та соматостатину, може пригнічувати екзокринну функцію ПЗ. Слід пам'ятати про можливість одночасного вірусного, аутоімунного чи генетично-опосередкованого ураження екзокринної й ендокринної тканин ПЗ.

Клінічні прояви ЗНПЗ добре відомі: стеаторея, метеоризм і здуття живота, біль, діарея, втрата маси тіла чи її недостатність, зниження м'язової маси та сили, затримка росту, гіпопротейнемія й набряки, остеопороз, гіповітаміноз. Наявність ЗНПЗ негативно впливає на перебіг ЦД через нерівномірність усмоктування нутрієнтів і недостатню здатність перетравлювати жири. Панкреатогенна діарея може помилково розцінюватися як прояв вісцеральної нейропатії, тоді як втрата поживних речовин спричиняє лабілізацію перебігу ЦД і може провокувати розвиток гіпоглікемії.

Компенсація ЗНПЗ у хворих на ЦД здійснюється за допомогою замісної ферментної терапії (ЗФТ) шляхом призначення якісних ферментних препаратів (ФП). Згідно із сучасними вимогами до ФП, вони мають бути тваринного (переважно свинячого) походження та містити достатню кількість ферментів (кількість ліпази на один прийом їжі становить 20000-40000 МО) для забезпечення повного гідролізу нутрієнтів у порожнині дванадцятипалої кишки (ДПК). Ознаками сучасних ФП є наявність спеціальної оболонки для захисту ферментів від перетравлювання шлунковим соком і невеликий розмір (діаметр мінітаблеток не має перевищувати 2 мм), що сприятиме їх рівномірному та швидкому змішуванню, одночасному пасажу з їжею через воротар у ДПК. Хороші ФП не містять жовчних кислот; вони здатні швидко звільняти ферменти у верхніх відділах і мають довести свою безпечність і нетоксичність.

Згідно з чинними європейськими рекомендаціями, при проведенні ЗФТ слід дотримуватися таких правил: на один прийом їжі доза ліпази має становити 40000-50000 ОД, для перекусів – 20000-25000 ОД. Приймати ФП необхідно разом з їжею, а не до чи після неї. Слід урахувати тривалість дії ферментів (близько 1 год), співвідношення ферментів та їхню кількість, кишковорозчинність, стійкість до дії шлункового соку, а також призначати ФП у правильній формі випуску.

На думку спікера, сучасним ФП, який відповідає всім вищезазначеним вимогам, є Мезим капсули 10000/25000 МО. Капсули препарату забезпечують своєчасне вивільнення панкреатичних ферментів саме в тому місці, де це потрібно (ДПК). Під впливом шлункового вмісту капсула Мезиму розчиняється, з неї швидко вивільняються кислотостійкі

монорозмірні мінітаблетки; невеликий розмір забезпечує рівномірне перемішування з їжею й одночасну евакуацію мінітаблеток і хімусу з нього. У порожнині ДПК відбувається швидке та повне вивільнення панкреатичних ферментів із монорозмірних мінітаблеток. В.І. Катеренчук підкреслив, що мінітаблетки препарату Мезим капсули виготовлені за інноваційною технологією Eurand Minitabs®, завдяки чому мають однаковий розмір і вкриті функціональною мембраною. Ця особливість забезпечує контроль швидкості вивільнення ліпази, рівномірність перемішування з їжею й оптимальну активацію ферментів. Технологія Eurand Minitabs® надає мінітаблеткам Мезиму кращу кислотостійкість, а спеціальна функціональна мембрана сприяє активації ферментів тільки в кишечнику. Крім того, у складі капсул відсутні такі небезпечні речовини, як фталати, лаурил сульфат; капсули можна відкривати.

Призначення ЗФТ потребує періодичної оцінки її ефективності. В ідеалі моніторинг результативності ЗФТ має базуватися на об'єктивних параметрах, як-от нормалізація травної функції, що вимірюється за допомогою коефіцієнтів абсорбції жиру та фекальної екскреції жиру, результатів ¹³C-тригліцеридного дихального тесту чи стандартизованого дослідження нутритивного статусу пацієнта. Підтверджують ефективність ЗФТ також припинення втрати маси тіла, а також її збільшення, зменшення/зникнення діареї та нормалізація консистенції калових мас, зменшення вираженості диспепсії, здуття, абдомінального болю, поліпшення результатів копрограми.

Ефективна ЗФТ дає змогу забезпечити належне внутрішньопросвітне засвоєння жирів і протеїнів, покращити консистенцію випорожнень, а також нормалізувати їхню частоту, запобігти втраті мікронутрієнтів і вітамінів. Окрім того, за наявності супутнього ЦД ЗФТ сприяє нормалізації глікемії (насамперед постпрандальної), за тривалого застосування – зменшенню рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), зниженню частоти гіпоглікемій, збільшенню маси тіла за ЦД 1 типу, поліпшенню секретії інкретинів та інкретинової відповіді за ЦД 2 типу. У рамках проспективного дослідження, в якому брали участь хворі з інсулінозалежним ЦД і тяжкою ЗНПЗ, доведено, що ЗФТ покращувала симптоми стеатореї та мальабсорбції, не чинила негативного впливу на профіль глюкози, потребу в інсуліні та рівень HbA_{1c}. ЗФТ достовірно зменшувала метеоризм, біль у животі, діарею, сприяла нормалізації самопочуття та зростанню індексу маси тіла порівняно з пацієнтами, котрі отримували плацебо, тобто призначення ЗФТ хворим на ЦД дає змогу поліпшити глікемічний контроль, знизити частоту гіпоглікемій, нормалізувати секретію інкретинів.

Причинами невдачі при ЗФТ можуть бути неправильно встановлений діагноз, неправильний вибір ФП, призначення недостатньої дози ферментів, поганий комплаєнс (надмірне вживання жирів, нерегулярний прийом, споживання не з їжею), інактивація ферментів соляною кислотою, супутня патологія тонкої кишки, що спричиняє стеаторею (лямбліоз, надмірний бактеріальний ріст), десинхронізація транзиту ФП із хімусом (за гастропарезу, великого розміру частинок ФП), втрата активності ФП на тлі застосування прострочених ліків. На думку спікера, основною причиною неефективності ЗФТ є недотримання пацієнтом режиму лікування. В.І. Катеренчук підкреслив важливість правильного вибору ФП, який може забезпечити надходження достатньої дози ліпази з основним прийомом їжі (25000-50000 МО) та перекусами.

ЗНПЗ розвивається не лише при панкреатогенному ЦД, а й спостерігається за ЦД 1 та 2 типів. Незважаючи на різноманітний патогенез, ЗНПЗ має однакові клінічні прояви та наслідки, але симптоматика екзокринної недостатності часто залишається поза увагою пацієнтів і лікарів. Недостатня компенсація ЦД зумовлює посилення ЗНПЗ, а ЗНПЗ, своєю чергою, спричиняє погіршення компенсації ЦД, негативно впливає на перебіг діабетичних ускладнень. Застосування ЗФТ за різних типів ЦД сприяє поліпшенню якості глікемічного контролю, зменшенню частоти епізодів гіпоглікемій; призначення ФП у складі ЗФТ не лише дає змогу скорегувати ЗНПЗ, а також створює умови для покращення контролю над перебігом ЦД. Запорукою ефективності ЗФТ є правильний вибір ФП (Мезим капсули) та вчасне призначення ефективних доз.

Підготувала Тетяна Можина

Мезим[®], відтепер *у капсулах!*¹



Міні-таблетки¹

Мезим[®]капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією³ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,66) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, мяса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. Спосіб застосування та дози. Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 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_25_2020_V1-print затв. 26/11/2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**