



Вибір і раціональне застосування ферментних препаратів підшлункової залози

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) залишається однією з важливих проблем сучасної медицини, що пояснюється її значною розповсюдженістю, негативним впливом на якість життя і здоров'я. Існує чимало причин розвитку цього стану, втім, в основі його лікування лежить призначення препаратів травних ферментів. На думку багатьох експертів, значна частка пацієнтів з ЕНПЗ отримує недостатнє лікування навіть у разі призначення високих доз ферментів. Це може бути зумовлено чималою кількістю факторів, серед яких чільне місце належить властивостям самих ферментних препаратів. Автори цього огляду провели аналіз і систематизацію положень щодо лікування ЕНПЗ ферментними препаратами різного походження, внесеними до рекомендацій Європейської об'єднаної гастроентерологічної асоціації (United European Gastroenterology, UEG) та Американської колегії гастроентерології (American College of Gastroenterology, ACG). На основі метааналізу статей, оглядів, рекомендацій, окремих експериментальних і клінічних публікацій щодо ферментозамісних препаратів (ФЗП) ПЗ їх характеризували за походженням, складом, лікарськими формами, з'ясували особливості механізмів дії, специфікацію показань й особливості застосування, повторення доз і принципи дозування, визначали причини неоптимального ефекту лікування. Результати аналізу дозволили зробити деякі практичні висновки та стали обґрунтуванням для оптимізації замісної ферментної терапії.

Ферменти ПЗ відіграють ключову роль у порожнинному травленні. Короткі ланцюги білків, вуглеводів і жирів, що утворюються в процесі порожнинного гідролізу, згодом піддаються пристінковому мембранному травленню за участю панкреатичних ферментів. Остаточний гідроліз поживних речовин відбувається на зовнішній мембрані ентероцитів за участю кишкових гідролаз. Кінцевий етап – усмоктування – характеризується перенесенням розщеплених компонентів поживних речовин із просвіту кишечника в кров і лімфу [7, 8, 21].

Розвиток синдромів мальдигестії та мальабсорбції може бути пов'язаний не лише зі зниженням синтезу різних травних ферментів, насамперед ПЗ, а й з їхньою інактивациєю, розрідженням їхньої концентрації у просвіті кишки, швидким транзитом кишкового вмісту, неадекватним перемішуванням ферментів із хімузом. Знижене вироблення панкреатичних ферментів може бути пов'язане не лише з uszkodженням ПЗ, а й з недостатньою продукцією панкреозиміну та секретину. Отже, ЕНПЗ можна розподілити на первинну та вторинну; первинна обумовлена зниженням внутрішньопорожнинного травлення при захворюваннях самої ПЗ, яка виробляє недостатню кількість ферментів (хронічний панкреатит, резекція ПЗ, кісти, пухлини, муковісцидоз тощо), за вторинної – ПЗ здатна синтезувати та виділяти достатню кількість травних ферментів, але їхня дія реалізується не повністю. Вторинна панкреатична недостатність може мати гепатогенне, гастрогенне, ентерогенне або судинне походження. За гепатогенної недостатності активація ліпази в просвіті кишки знижується внаслідок недостатньої кількості жовчних кислот у дванадцятипалій кишці чи асинхронності надходження жовчі, панкреатичних ферментів і хімузу в дванадцятипалу кишку через гіпомоторику жовчного міхура, жовчнокам'яну хворобу (після холецистектомії або холестагичних захворювань печінки).

Гастрогенна недостатність ПЗ розвивається при гіпоацидних станах, після резекції шлунка та формується внаслідок недостатньої стимуляції ПЗ секретинном. Гіпосекреція шлунка може тимчасово компенсуватися функціональним напруженням компенсаційних механізмів ПЗ, що поступово призводить до її виснаження. Крім того, гіпосекреція шлунка здатна спричинити мікробну контамінацію дванадцятипалої та порожньої кишки, що змінює рН у просвіті кишки і порушує всмоктування. Ці фактори перешкоджають дії панкреатичних ферментів, навіть якщо вони продукуються в достатній кількості.

ЕНПЗ здебільшого пов'язана з бактеріальним обсіменінням, яке викликає ураження слизової оболонки тонкої кишки патогенною флорою і бактеріальними ендотоксинами. Останні ушкоджують клітинні мембрани, порушують трансмембранний транспорт іонів, спричиняють фрагментацію нуклеїнових кислот, індукують утворення продуктів вільнорадикального окислення, порушують обмін холестерину та жовчних кислот. Ендотоксини після всмоктування в кров впливають на гепатоцити та панкреатоцити, що згодом сприяє поєднанню ентерогенно-гепатогенної, а також первинної недостатності ПЗ. Ентерогенна недостатність розвивається також при захворюваннях, пов'язаних із патологією слизової оболонки тонкої кишки (целиакія, хвороба Крона тощо).

Судинна панкреатична недостатність обумовлена порушенням мікроциркуляції в органах черевної порожнини з ішемією слизової оболонки та/або венозним і лімфатичним стазом. Необхідно пам'ятати, що панкреатичні ФЗП є ефективнішими при порушеннях внутрішньопорожнинного травлення (зі зниженням вироблення ферментів і з порушенням реалізації їхньої дії у просвіті кишечника), а також є менш ефективними за порушень пристінкового травлення, поєднаних розладів травлення. ФЗП – препарати першого

вибору при первинній недостатності ПЗ. У випадку вторинної недостатності ПЗ спочатку слід впливати на причину зниження активності ферменту, а в подальшому варто комбінувати основне лікування із ФЗП. Необхідно чітко розуміти, що лікування ЕНПЗ передбачає не тільки зменшення проявів мальдигестії та мальабсорбції (діарея, стеаторея, метеоризм, біль у животі), а й корекцію численних проявів недостатнього надходження пластичних речовин, вітамінів або електролітів [7, 8, 21].

На думку експертів, більшість пацієнтів з ЕНПЗ і зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ отримують неповне лікування, імовірно, через замале використання замісної терапії панкреатичними ферментами, неоптимальний час прийому їжі або недостатній контроль секреції шлункового соку. Це також може бути обумовлено і лікарськими формами ФЗП (гранули, таблетки, гастрорезистентні капсули, капсули з мікросферами та/або мінімікросферами), неправильним вибором показань до застосування, визначення ефективних доз і критеріїв ефективності [2, 4, 19, 25].

Для забезпечення очікуваної ефективності лікування ФЗП мають відповідати певним вимогам: бути різного походження (тваринного, рослинного, бактеріального, грибового), активними в різних клінічних ситуаціях; мати доведену клінічну ефективність; містити достатні дози активних компонентів для забезпечення повного гідролізу поживних речовин у просвіті дванадцятипалої кишки; бути стійкими до соляної кислоти та пепсину; рівномірно і швидко змішуватися з їжею з одночасною евакуацією в дванадцятипалу кишку; виявляти оптимальну дію при рН 5-7,5; забезпечувати швидке вивільнення ферментів у тонкій кишці при рН 5,5-6; забезпечувати високу активність ферменту протягом не менше 2 год; міститися в лікарських формах, придатних для забезпечення цілей лікування, і відповідати складу, заявленому на етикетці; бути зручними для застосування в педіатрії; забезпечувати серійну однорідність лікарського засобу; добре переноситися (відсутність неприємного запаху та смаку); не характеризуватися токсичністю та не мати побічних ефектів [1, 7, 8, 21, 23].

Існують помітні відмінності у швидкості вивільнення ліпази із препаратів залежно від лікарської форми, але здебільшого залежно від розміру мікросфер, який визначає швидкість вивільнення діючої речовини в тонкому кишечнику. Сфери діаметром 2,4 і 3,2 мм спорожнюються повільніше, ніж 1 мм, не можуть досягти тонкої кишки одночасно з прийнятою їжею. Отже, в сучасній практиці препаратами вибору є кишковорозчинні мікросфери чи мінімікросфери розміром <2 мм (оптимально 1,4±0,3 мм). Було показано, що мінімікросфери діаметром 1-1,2 мм вивільняються одночасно з надходженням харчової маси до тонкої кишки та мають на 25% більшу терапевтичну ефективність порівняно з мікросферами 1,8-2 мм [7, 8, 12, 15, 16, 23].

Залежно від походження, складу та дози панкреатину ФЗП розподіляють на:

→ тваринного походження:

- ☑ монокомпонентні препарати (містять лише панкреатин);
- ☑ комбіновані препарати (панкреатин + екстракт жовчі + геміцелюлаза (целюлаза); панкреатин + екстракт жовчі + екстракт слизової оболонки шлунка; панкреатин + екстракт жовчі + екстракт рослин тощо);

→ на основі бактеріальних, грибових або рослинних ферментів:

- ☑ препарати на основі бактеріальних ліпаз;
- ☑ препарати на основі ліпаз грибів;
- ☑ препарати на основі ліпази, створені за допомогою біотехнології (ліпротамаза тощо);
- ☑ препарати на основі лактази.

Ліпази мікробного походження

Технології молекулярного клонування сприяли створенню систем експресії ліпаз, отриманих зі штамів широкого кола мікроорганізмів.

Мікробні ліпази привернули широку увагу завдяки своїй селективності, стабільності та широкому діапазону дії на субстрат.

Ліпази, що виробляються деякими мікроорганізмами, являють собою секреторні позаклітинні ферменти, які можна виділити, очистити та отримати у великомасштабному виробництві. Серед мікроорганізмів ліпаза є найпоширенішою в представників бактерій та грибів. Як джерело бактеріальних ліпаз найчастіше використовують штами *Bacillus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.* і *Burkholderia spp.* Бактеріальна ліпаза каталізує більшість типів гідролітичних реакцій та демонструє найвищі рівні активності й стабільності. Грибові ліпази також знайшли широке біотехнологічне застосування завдяки їхній стабільності, специфічності та простоті виробництва [27].

Мікробні ліпази вважають ціннішими за ліпази рослинного чи тваринного походження завдяки різноманіттю їхньої каталітичної дії, простоті генетичних маніпуляцій на мікроорганізмах та високій продуктивності бактеріального синтезу. Передбачається, що завдяки низькій перевазі мікробних ліпаз (порівняно із тваринними та рослинними) попит на них суттєво зросте в найближчому майбутньому [3].

Панкреатичні ліпази людини та свиней легко інактивуються протеазами, тому для препаратів, що містять цей тип ліпази, доцільно зменшувати вміст протеаз. Грибні ліпази є менш стійкими за бактеріальні, вони швидко втрачають значну частину своєї активності за наявності жовчних кислот. Активність бактеріальної ліпази підтримується в шлунково-кишковому тракті на вищому рівні порівняно з панкреатичною ліпазою свиней, тому використання цього типу ферментів може значно зменшити кількість ліпази, необхідної для усунення стеатореї [26].

Ще одна перевага ліпази мікробного походження – відсутність необхідності її активації жовчними кислотами. Ліпази тваринного походження для забезпечення ліполізу потребують активації за наявності жовчних кислот, отже, дефіцит жовчі в дванадцятипалій кишці, що часто зустрічається за патології печінки та/або жовчних шляхів, обмежує активність препаратів на їхній основі.

Бактеріальна (але не грибовка) ліпаза не інактивується жовчними кислотами у звичайних концентраціях, що важливо враховувати в пацієнтів із недостатністю сфінктера Одді та після холецистектомії, коли можливим є надлишок жовчних кислот у просвіті дванадцятипалої кишки [7, 21].

Ферменти мікробного, грибового та рослинного походження мають ширшу субстратну специфічність, ніж ферменти тваринного походження, тому не потребують обов'язкового введення додаткових гідролізувальних компонентів (целюлази/геміцелюлази). Препарати мікробного, рослинного та грибового походження стійкі до протеаз, які знижують активність ліпази, та до інгібіторів ферментів ПЗ, що зумовлює збереження активності та надає вираженіший терапевтичний ефект. Ферменти мікробного, грибового та рослинного походження не пригнічують секрецію ПЗ і також не можуть її стимулювати за механізмами зворотного зв'язку, які включаються в дванадцятипалій кишці у відповідь на надходження ферментів екзогенного походження в зв'язку з відмінностями в структурі. Відповідні препарати можна застосовувати в пацієнтів із підвищеною чутливістю до панкреатину [7].

Препарати на основі лактази

Лактаза є ферментом, який виробляється кишковими ворсинками, гідролізує лактозу на галактозу та глюкозу. Заміщення нативної лактази в осіб із лактозною непереносимістю за допомогою екзогенних ферментів, отриманих із дріжджів або грибів, на екзогенну мікробну лактазу (отриману із дріжджів чи грибів) можна вважати надійним терапевтичним варіантом. Екзогенну лактазу можна вводити з молоком або у формі капсул/таблеток перед вживанням молочних продуктів. Ферменти, отримані з різних мікроорганізмів, мають різну ефективність у гідролізі лактози.

Комбіновані препарати на основі лактази застосовують при лактозній недостатності, що проявляється кишковою диспепсією (метеоризм, діарея) при вживанні продуктів, які містять лактозу (молочні продукти) [7].

Ліпаза та нанотехнології

Для оптимізації форм доставки ФЗП було розроблено певні технологічні рішення, в т. ч. наноформуляції за допомогою транспортних систем. Циклодекстрини (CD), циклічні олігосахариди, що складаються з одиниць D-глюкопіранози, з'єднаних α 1-4-глікозидними зв'язками, завдяки їхній особливій молекулярній структурі та амфіфільним властивостям (внутрішня ділянка гідрофобної порожнини та зовнішній гідрофільний край) здатні утворювати водорозчинні комплекси з погано розчинними у воді органічними молекулами. Циклодекстрини здатні покращувати біокаталітичні властивості ферментів і підвищувати ефективність різних препаратів.

За їхньою допомогою можна збільшити розчинність субстрату у воді та забезпечити ефективніше біокаталітичне перетворення органічних молекул, які погано розчиняються у воді, а також пом'якшити інгібувальну дію субстрату чи продукту в певних ферментативних реакціях. Ліпаза, іммобілізована в нановолокнах, демонструє вищу гідролітичну активність, що заслуговує на глибше вивчення. Включення ліпази в полімерні нановолокна може бути унікальним методом забезпечення цілеспрямованої доставки ферментів [26].

Препарати ліпази, отримані біотехнологічним шляхом

Ліпротамаза – це новітній, отриманий біотехнологічним шляхом, ФЗП, що містить три травні ферменти: поперечно-зшиту кристалізовану ліпазу (ліпаза-CLEC), кристалізовану протеазу й аморфну амілазу в співвідношенні 1:1:0,15 без кислотостійкої оболонки. Ліпаза-CLEC була розроблена для забезпечення стабільності ферменту в кислому середовищі шлунка. Клінічні дослідження в пацієнтів із кістозним фіброзом продемонстрували, що лікування ліпротамазою призводило до значного збільшення поглинання жиру й азоту при фіксованій дозі ліпази на прийом їжі (32 500 одиниць), незалежно від споживання жиру або маси тіла суб'єктів [14].

Порівняльні дослідження ліпази, що входить до складу ліпротамази з панкреатичною ліпазою тваринного походження, продемонстрували певні розбіжності. Ліпаза ліпротамази, на відміну від тваринної панкреоліпази, здатна перетравлювати різні тригліцериди (переважно коротко- та середньоланцюгові жирні кислоти), не вимагаючи кофакторів. Утім, на думку експертів, використання однієї фізико-хімічно модифікованої ліпази в ліпротамазі не може належно замінити кілька природних тваринних ліпаз, наявних у панкреоліпазі. Можливо, в клінічних умовах деякі суб'єкти добре реагують на ліпротамазу, тоді як інші не відповідатимуть належно в зв'язку зі змінним резервом ПЗ та відносною доступністю ендогенних ліпаз [14].

Висновки

Аналіз і систематизація літературних джерел дозволили авторам з'ясувати низку переваг ФПЗ залежно від походження (бактеріальні, грибові, рослинні, біотехнологічні, нанопрепарати), лікарської форми, діаметра частинок (мікросфери, мінімікросфери, нановолокна), вмісту, дози, співвідношення амілази, ліпази та протеаз. Наразі поєднання ферментів бактеріального та грибкового походження з інноваційними формами доставки, на думку дослідників, є найперспективнішим напрямом подальших наукових розробок. Поглиблене вивчення патогенезу мальдигестії, мальабсорбції та гіпотрофії, взаємозв'язків шлункової, кишкової, панкреатичної систем та жовчовиділення, фізіопатологічних механізмів захворювань і патологічних станів, що визначають ЕНПЗ, може відкрити нові перспективи у виділенні специфічних маркерів, які б сприяли підбору й раціональному та індивідуальному застосуванню замісної ферментної терапії.

Список літератури доступний в оригінальній публікації.

За матеріалами: Bacinschi N., Guțul A. et al. Selectarea și utilizarea rațională a preparatelor enzimatică pancreatică. Editorial Group: MEDICUB MEDIA. 14 aprilie 2022. doi: 10.26416/Farm.205.2.2022.6290.

ДОВІДКА «ЗУ»

В Україні суміш мікробних ферментів представлена засобом Панжест (Pangest) із системою доставки «капсула в капсулі», яка використовується для захисту ферментів і дає змогу доставляти ферменти в певні відділи шлунково-кишкового тракту. Зовнішня капсула розпадається після потрапляння в шлунок, де травні ферменти, обрані для вивільнення в шлунку, розщеплюють їжу на менш складні та легше засвоювані поживні речовини. Ці ферменти активні та стабільні в умовах кислого рН шлунку. Внутрішня капсула виготовлена з рослинного полімеру, розпадається в кишечнику. Унікальні полімерні властивості розроблені для протистояння кислим умовам шлунку та захищають внутрішню капсулу від розпаду та вивільнення її вмісту до потрапляння в тонкий кишечник.

Отже, весь вміст ферментів внутрішньої капсули потрапляє в тонкий кишечник, де вони стимулюють перетравлення їжі замість ферментів ПЗ. Ферменти відібрані таким чином, щоб забезпечувати їхню активність у діапазоні рН тонкого кишечника. Панжест містить ліпазу (3200 од. у зовнішній, 4500 од. Міжнародної федерації фармацевтики – у внутрішній капсулі), амілазу (1720 і 2250 од. декстринізації відповідно), глюкоамілазу (11,2 та 6 од. вимірювання амілоглюкозидази), мальтодекстрин, α-галактозидазу (62,5 од. вимірювання активності галактозидази у внутрішній капсулі), протеазу 3,0 (62,5 од. вимірювання спектрофотометричної кислотої протеази), протеазу 4,5 (2496 од. вимірювання гемоглобіну на основі тирозину в зовнішній капсулі та 500 – у внутрішній), протеазу 6,0 (1500 од. вимірювання гемоглобіну на основі тирозину), нейтральну протеазу (по 1500 од. мікробної протеази). Попереднє перетравлення їжі в шлунку запобігає розвитку розладів шлунку та відчуття переповнення, оскільки належний добре засвоєний хімус буде доставлений до тонкого кишечника.

Застосування травних ферментів збільшує засвоєння жиру та запобігає порушенню засвоєння поживних речовин у пацієнтів із розладами

ПЗ, як-от муковісцидоз. У ході дослідження ліполітичної ефективності було доведено, що ферменти Панжест є ефективнішими в перетравленні жиру, ніж тваринний панкреатин. Відзначено посилення ліполізу на вході у дванадцятпалу кишку в 19 разів. Що стосується перетравлення вуглеводів, то амілаза та глюкоамілаза продемонстрували активність у кислих умовах шлунку. Як і очікувалося, тваринний панкреатин був неактивний за цих умов рН, оскільки його доставка відбувалася в кишковорозчинних гранулах, щоб уникнути інактивації кислотою. Гліколіз, індукований ферментами Панжест, розпочинався через 20 хв після прийому їжі, а через 2 год у шлунку він був у 7 разів ефективнішим, аніж у разі використання тваринного панкреатину. Ефективність протеолізу під впливом ферментів Панжест відзначалася протягом 2 год травлення в шлунку. У кишечнику ферменти зберігали протеолітичну активність протягом іще 2 год.

Отже клінічна картина ЕНПЗ виникає, коли секрет ПЗ не підтримує нормальну функцію травлення, що призводить до порушення всмоктування поживних речовин та інших симптомів, як-от діарея, що впливає на якість життя й у підсумку зумовлює недоїдання. Корекція вищевказаних порушень подеколи може не лише сприяти зменшенню проявів зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності, а й запобігати їй загостренню.

Результати останніх досліджень доводять, що ферменти мікробного походження є ефективнішими, зберігають свою стабільність в умовах нагрівання й інактивації шлунковою кислотою й активні за ширшого діапазону рН порівняно з травними ферментами тваринного походження. При цьому завдяки ферменту α-галактозидазі зменшується утворення кишкових газів після прийому їжі з високим вмістом клітковини.

Дослідження in vivo на тваринах і результати клінічних досліджень показали ефективність і безпеку використання ферментів мікробного травлення для усунення ЕНПЗ.

Підготував В'ячеслав Килимчук

ПАНЖЕСТ® Фармак

PANGEST

Працює у лужному рН*

Працює у кислому рН*

КАПСУЛА В КАПСУЛІ*

Комплекс із 8 ферментів*

Ретельно підібрані з урахуванням їх активності при різних значеннях рН шлунково-кишкового тракту*

*Інструкція з використання дієтичної добавки Панжест. Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 04.08.2021. Виробник: АОРА Хелс С.Л. Ц/Фарадей 7, 28049 Мадрид, Іспанія/АОРА HEALTH S.L. С/Фарадей 7, 28049 Мадрид, Іспанія для АТ «Фармак», Україна. УКР/ПРОМО/12/2021/ДД/ПНТ/ДМ/002