

ФІРУЛІН

робить природне травлення доступним!



- Сучасний* поліферментний препарат у капсулах із гастрорезистентними гранулами
- При екзокринній недостатності підшлункової залози
- Ліполітична, амілолітична та протеолітична активність

ФІРУЛІН 10000. РП № UA/20188/01/01. **Склад.** Діюча речовина: панкреатин; 1 капсула тверда містить панкреатину 150 мг в гастрорезистентних гранулах, які мають ферментативну активність: ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що поліпшують травлення, включно з ферментами. Поліферментні препарати. Код АТХ А09А А02. Клінічні характеристики. **Показання.** Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями та станами, зокрема зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу; синдром Швахмана – Даймонда; стан після нападу гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, до свинини (алергія на свинину) або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу. Гострий гепатит. Механічна жовтуха. Обтураційна непрохідність кишечника. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомлялося про розлади шлунково-кишкового тракту, переважно легкого чи помірного ступеня тяжкості, що головним чином були пов'язані з наявним захворюванням. З боку шлунково-кишкового тракту: біль у животі; нудота, блювання, запор, здуття живота. З боку шкіри і підшкірної клітковини: висипання; свербіж, кропив'янка. З боку імунної системи: алергічні реакції негайного типу, гіперчутливість (анафілактичні реакції та реакції з локалізацією у шлунково-кишковому тракті). Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень: дефіцит фолієвої кислоти. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

*Відповідає сучасним вимогам до властивостей препаратів панкреатину (1. Shandro BM, Nagarajah R, Poullis A. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2018 Oct 25;9(5):39-46. 2. Shrikhande SV, Prasad VGM, Domínguez-Muñoz JE, Weigl KE, Sarda KD. In vitro Comparison of Pancreatic Enzyme Preparations Available in the Indian Market. Drug Des Devel Ther. 2021 Sep 7;15:3835-3843. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФІРУЛІН 10000 РП № UA/20188/01/01)



Виробник: Кусум Хелтхкер Пвт Лтд.
Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «Гледфарм ЛТД».
Тел.: (044) 495-82-88, www.kusum.ua

Фраза «Фірулін робить природне травлення доступним!» використовується на правах торговельної марки. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Екзокринна підшлункова недостатність: на що звернути увагу при виборі сучасного ферментного препарату

4-5 квітня відбулася науково-практична конференція «XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України», на якій було представлено доповіді про важливість призначення замісної ферментної терапії (ЗФТ) при екзокринній недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ) та особливості вибору ферментних препаратів.

Лікування первинної та вторинної ЕНПЗ



Доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофеев (Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ) у своїй доповіді зазначив, що потенційними механізмами розвитку ЕНПЗ є обструкція головної панкреатичної протоки, зниження стимуляції підшлункової залози чи пригнічення зовнішньосекреторної функції ендокринними пухлинами або фармакологічним лікуванням (вторинна ЕНПЗ) (Lohr J.M. et al., 2017). ЕНПЗ може бути поширенішою в пацієнтів не лише із захворюваннями підшлункової залози, а й із цукровим діабетом (ЦД), хворобами кишечника та раком підшлункової залози.

«Сьогодні ми щодо ЕНПЗ керуємося стандартом, який схвалено Європейською асоціацією гастроентерологів, і під ним розуміємо недостатність секреції ферментів (функція ацинарних клітин) та/або бікарбонату (протокова функція)», – зауважив А.Е. Дорофеев. Він наголосив, що крім первинної ЕНПЗ, яка безпосередньо стосується підшлункової залози та розвивається внаслідок деструкції або порушення іннервації останньої, дуже часто трапляється й вторинна ЕНПЗ. У разі цієї форми ферменти виділяються, але їхня активність недостатня через анатомічні зміни або нерегульовану активацію / інактивацію ферментів.

Симптоми ЕНПЗ досить неспецифічні, до них належать (Dominguez-Monez J.E. et al., 2018):

- **Діарея.** ЕНПЗ може спричинити неповне перетравлення їжі, яка дуже швидко проходить через травний тракт.
- **Метеоризм.** У пацієнтів з ЕНПЗ процес перетравлення їжі порушений, що може призвести до скупчення газу в шлунково-кишковому тракті та метеоризму.
- **Біль у животі.** Порушення засвоєння жирів у зв'язку з ЕНПЗ може супроводжуватися болювими відчуттями.
- **Стеаторея.** Це тип дефекації, за якого калові маси містять надмірну кількість жирів. Вони переважно мають різкий неприємний запах і важко змиваються в унітаз. У пацієнтів з ЕНПЗ процес усмоктування жирів порушений, унаслідок чого неперетравлені жири виводяться з калом, який у зв'язку із цим стає маслянистим або жирним. Не в усіх пацієнтів спостерігається цей симптом.
- **Втрата маси тіла.** ЕНПЗ негативно впливає на засвоєння білків і вуглеводів, але здебільшого вона призводить до порушення засвоєння жирів.

Саме тому іноді буває важко діагностувати ЕНПЗ. Непрямо вказувати на неї можуть результати таких лабораторних досліджень, як визначення рівнів преальбуміну, гемоглобіну, магнію, цинку, вітаміну 25(OH)D та ретинол-зв'язувального білка, а також фекального еластазного тесту – простого аналізу для непрямої та неінвазивної оцінки секреції підшлункової залози, який, на жаль, не дає змоги виключити легкий ступінь ЕНПЗ (Lohr M. et al., 2017).

Професор зазначив, що з його власного досвіду саме лабораторні дослідження допомагають визначитися щодо потреби призначення замісної терапії пацієнтам з ЕНПЗ. При цьому він підкреслив, що дослідження еластази-1 у калі не є рутинним скринінгом, адже цей параметр може виходити за фізіологічні межі й у разі інших патологій (табл.).

Також він наголосив, що при ЕНПЗ часто трапляється пошкодження ендокринних клітин за цих патологій є багатofакторним із низкою можливих причин: відсутність трофічної дії інсуліну на ацинарні клітини; участь екзокринної тканини в автоімунному руйнуванні острівцевих клітин; гіпоксичне ураження екзокринної тканини тощо. Крім цього, при ЦД 2 типу важливу роль в індукуванні атрофії та фіброзу підшлункової залози відіграють вегетативна нейропатія й мікросудинне ураження.

«На які ж шляхи розвитку ЕНПЗ у хворих на ЦД ми можемо впливати?» – запитав Андрій Едуардович. І пояснив, що шляхи екзокринного пошкодження можна розподілити на категорії:

- 1) ендокринна дисфункція – корегується підбором дози інсуліну;
- 2) пошкодження судин – потребує модифікування пошкодження судин;
- 3) вегетативна нейропатія.

Згідно з актуальними європейськими рекомендаціями, якщо ферментні недостатності не досить очевидні, можна призначити ферментні препарати підшлункової залози протягом 4-6 тиж. Якщо при цьому є покращення, то можна сказати, що пацієнт має екзокринну недостатність. Препаратами вибору при ЕНПЗ є мікросфери/гранули в кишковорозчинній оболонці розміром до 2 мм. Мінітаблетки розміром 2,2-2,5 мм також можуть бути ефективними, хоча наукових даних щодо цього набагато менше (Lohr M. et al., 2017).

Параметр	Поширеність рівня еластази-1 у калі, що виходить за межі норми
Целиакія	Приблизно 30% у пацієнтів із діареєю
Синдром подразненого кишечника	6%
Запальні захворювання кишечника	19-30%
Вірус імунодефіциту людини	23-54%
Алкогольна хвороба печінки	7-20%
Цукровий діабет	1 типу – 26-44%, 2 типу – 12-20%
Прогресуючі захворювання нирок	10-48%

При цьому рівень фекальної еластази за різних захворювань кишечника відрізняється. Якщо в нормі він становить 200-500 мкг/г, то в пацієнтів із синдромом подразненого кишечника його визначають на рівні 327,2±31,4 мкг/г, у разі неспецифічного виразкового коліту – 208,2±19,5 мкг/г, у разі хвороби Крона – 159,9±14,8 мкг/г.

Наразі уявлення про ЕНПЗ змінюються. Раніше цю патологію розглядали виключно як локальне порушення функцій ПЗ, що має локальні наслідки, а ефективність її лікування оцінювалася за зниженням вираженості симптомів (компенсація втрати маси тіла, усунення симптомів метеоризму та стеатореї). Сьогодні ЕНПЗ сприймають як системний розлад травлення, що впливає на весь організм людини. Тому лікування ЕНПЗ не має обмежуватися лише зниженням вираженості симптомів.

Відомо, що дисбіоз може інактивувати ферментні препарати й індукувати розвиток ЕНПЗ. Це було продемонстровано у великому метааналізі (Corunso G. et al., 2016), у ході якого вчені довели, що синдром надмірного бактеріального росту, як скринінговий маркер вивчення дисбіозу, пов'язаний із мальдігестією й інактивацією ліпази та, відповідно, потенціою розвиток ЕНПЗ у хворих із функціональною

патологією кишечника. Тому стабільність слизового бар'єра, складовою частиною якого є й мікробіом, є вкрай важливою, тим паче що проблема має мультидисциплінарний характер. Зокрема, ЕНПЗ часто трапляється у хворих на ЦД. Частота ЕНПЗ при ЦД 1 типу становить 25-74%, а при ЦД 2 типу – 28-54%. За цієї ендокринної патології чинниками ризику ЕНПЗ є вік, тривалість захворювання, висока потреба в інсуліні, поганий контроль глікемії, ранній початок ожиріння, наявність інших уражень шлунково-кишкового тракту та необхідність інсулінотерапії при ЦД 2 типу.

Окремо доповідач зупинився на механізмах розвитку ЕНПЗ при ЦД 1 та 2 типів. Він зауважив, що пошкодження екзокринних клітин за цих патологій є багатofакторним із низкою можливих причин: відсутність трофічної дії інсуліну на ацинарні клітини; участь екзокринної тканини в автоімунному руйнуванні острівцевих клітин; гіпоксичне ураження екзокринної тканини тощо. Крім цього, при ЦД 2 типу важливу роль в індукуванні атрофії та фіброзу підшлункової залози відіграють вегетативна нейропатія й мікросудинне ураження.

«На які ж шляхи розвитку ЕНПЗ у хворих на ЦД ми можемо впливати?» – запитав Андрій Едуардович. І пояснив, що шляхи екзокринного пошкодження можна розподілити на категорії:

- 1) ендокринна дисфункція – корегується підбором дози інсуліну;
- 2) пошкодження судин – потребує модифікування пошкодження судин;
- 3) вегетативна нейропатія.

Згідно з актуальними європейськими рекомендаціями, якщо ферментні недостатності не досить очевидні, можна призначити ферментні препарати підшлункової залози протягом 4-6 тиж. Якщо при цьому є покращення, то можна сказати, що пацієнт має екзокринну недостатність. Препаратами вибору при ЕНПЗ є мікросфери/гранули в кишковорозчинній оболонці розміром до 2 мм. Мінітаблетки розміром 2,2-2,5 мм також можуть бути ефективними, хоча наукових даних щодо цього набагато менше (Lohr M. et al., 2017).

Важливо, щоб споживання ферментів підшлункової залози було не одномоментним, а розподіленим протягом всього прийому їжі, – на цьому, як на сучасних рекомендаціях Британського панкреатологічного співтовариства щодо режиму прийому ферментних препаратів, доповідач зробив особливий наголос. Дослідження, в якому вивчався час призначення ЗФТ, показало, що розподіл дози під час їди сприяє оптимальному всмоктуванню. Ці дані були підтверджені опитуванням пацієнтів, яке продемонструвало, що пацієнти, які приймали ЗФТ під час їди, відчували менше абдомінальних симптомів та більший приріст ваги порівняно з пацієнтами, які приймали ЗФТ до або після їди (Phillips M.E. et al., 2021).

У сучасних клінічних настановах підкреслено, що ЗФТ «лікує» їжу, а не підшлункову залозу. Таким чином, препарати необхідно приймати під час їди, щоб **максимізувати змішування та перетравлення** поживних речовин. Не слід використовувати комерційно доступні безрецептурні замінники ферментів підшлункової залози, оскільки вони класифікуються тільки як харчові добавки. Дозування та ефективність безрецептурних ферментів не стандартизовані та не регулюються, тому їхня корисність та безпека невідомі (Whitcomb D.C. et al., 2023).

На вітчизняному фармацевтичному ринку представлено препарат ФІРУЛІН® (виробник – «Кусум Хелтхер Пвт. Лтд.»). Це сучасний поліферментний препарат у капсулах із гастрорезистентними гранулами, який варто використовувати при ЕНПЗ. ФІРУЛІН® відповідає сучасним міжнародним стандартам до препаратів замісної терапії при ЕНПЗ, оскільки **перша його оболонка – желатинова капсула, що містить гранули панкреатину**, – розчиняється в шлунку, вивільнюючи велику кількість гранул, завдяки чому забезпечується добре змішування панкреатину з хімусом уже в шлунку. **Друга оболонка навколо гранул – кислотостійка, розчиняється у дванадцятипалій кишці при слаболужній рН >5,5.** У зв'язку із цим дія ферментів панкреатину відбувається у фізіологічному місці (тонкому кишечнику) у фізіологічний час травлення. До того ж **середній розмір гранул препарату становить від 1,0 до 1,3 мм**, що дозволяє без перешкод проходити їм у дванадцятипалу кишку крізь отвір ворота шлунка в піквий період перетравлення їжі (отвір ворота в піквий період травлення становить <2 мм).

Роль панкреатичних ферментів у ад'ювантній терапії захворювань органів травлення



Виступ доцента кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, кандидата медичних наук **Ігоря Ярославовича Лопуха** стосувався можливостей ЗФТ.

Спікер розпочав свою доповідь із пояснення терміна «екзокринна недостатність підшлункової залози». Згідно з британським консенсусом (2021), ЕНПЗ – це зниження

панкреатичної екзокринної ферментативної активності в тонкій кишці до рівня, що перешкоджає нормальному травленню. До найчастіших причин ЕНПЗ відносять хронічний панкреатит зі зменшенням кількості ацинарних клітин, рак підшлункової залози, резекцію та дуктулярну обструкцію. Крім того, існують позапанкреатичні причини, як-от неадекватна відповідь на стимули, швидке руйнування ферментів у тонкій кишці, недостатнє змішування панкреатичного секрету з їжею й асинхронія між моторною та секреторною функціями.

Відомо, що ЕНПЗ поширена в похилому віці та при різноманітних непанкреатичних хворобах, як-от запальні захворювання кишечника (ЗЗК), целиакія, стан після гастроінтестинальних хірургічних втручань і в разі прийому синтетичних аналогів соматостатину – САС (Capurso et al., 2019).

ЕНПЗ і роль ЗФТ у разі целиакії

У попередніх дослідженнях було встановлено, що в 30% дорослих пацієнтів із целиацією епізоди діареї та мальабсорбції були зумовлені ЕНПЗ. Учені відзначили, що більшість із цих пацієнтів відповідала на ЗФТ, і констатували, що прийом ферментних препаратів необхідний частині пацієнтів у тривалій перспективі (Evans K.V. et al., 2010). У ході іншого дослідження вчені також підтвердили, що ЕНПЗ спостерігається в третині пацієнтів із целиацією; це, можливо, пов'язано зі структурними змінами підшлункової залози. При цьому вони помітили, що ЕНПЗ компенсується на тлі ЗФТ і безглютенової дієти (Rana S. et al., 2016).

У великому метааналізі та систематичному огляді дослідники виявили, що пацієнти з нещодавно діагностованою целиацією значно частіше мають ЕНПЗ порівняно з пацієнтами, які перебувають на безглютеновій дієті (p=0,031). Пацієнти на безглютеновій дієті із симптомами мають значно вищий показник ЕНПЗ (28,4%) порівняно з безсимптомними пацієнтами на безглютеновій дієті (3%) (p<0,001) (Jiang C. et al., 2023).

Аналоги соматостатину й ЕНПЗ

Пацієнти з нейроендокринними пухлинами часто отримують САС, і в частині з них виникають соматостатин-пов'язані побічні явища, зокрема ЕНПЗ. У великому дослідженні, яке стосувалося нейроендокринних пухлин, вчені з'ясували, що лікування САС супроводжується розвитком ЕНПЗ із вищою частотою, ніж повідомлялося раніше. Тобто клініцистам потрібно діагностувати та лікувати цю побічну дію, пов'язану із САС, яка виникає у 25% хворих із нейроендокринними пухлинами, котрі отримували САС (Lemarca A. et al., 2018).

Кишкові та позакишкові причини ЕНПЗ

ЗЗК дуже часто супроводжуються ЕНПЗ. Зокрема, екзокринна недостатність виявляється у 22% пацієнтів із виразковим колітом і в 14% пацієнтів із хворобою Крона. Імовірними причинами цього можуть бути дуоденальний рефлюкс, зниження секреції гормонів і автоантитіла до панкреатоцитів (Massironi S. et al., 2022).

До розвитку ЕНПЗ можуть призводити автоімунний панкреатит, ідіопатичний гострий панкреатит, дуоденальна локалізація хвороби Крона, первинний склерозуючий холангіт і холелітаз. Окрім того, деякі лікарські засоби можуть бути частково панкреатотоксичні: наприклад, сульфасалазин, метронідазол, азатіоприн.

Сучасні рекомендації з лікування ЕНПЗ

Відповідно до європейського консенсусу 2017 року з хронічного панкреатиту, зважаючи на значну резервну здатність підшлункової залози, «легка та середня» ЕНПЗ може бути певний час компенсована. Однак пацієнти з такими станами мають підвищений ризик нутритивних дефіцитів, зокрема дефіцитів жиророзчинних вітамінів із відповідними клінічними наслідками. Саме тому пацієнтам показано замісну терапію за наявності клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції.

ЗФТ має проводитися сучасним поліферментним препаратом у шлунковорозчинних капсулах із гастрорезистентними гранулами при ЕНПЗ різної етіології. Таким препаратом є ФІРУЛІН®, 1 капсула якого містить 150 мг панкреатину в гастрорезистентних гранулах, що мають ферментативну активність: ліпази 10 000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ. Важливо, що капсулу можна розкрити та додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (яблучне пюре, йогурт або фруктовий сік із рН <5,5), якщо пацієнт є, наприклад, дитиною або літньою людиною, не може проковтнути її цілою.

Висновки

- Вторинна ЕНПЗ є вельми поширеною в пацієнтів із різними патологіями внутрішніх органів і систем (половина пацієнтів із ЦД, третина хворих на ЗЗК).
- Симптоми вторинної ЕНПЗ неспецифічні (біль, діарея, втрата маси тіла, метеоризм), що потребує додаткової уваги лікарів.
- Лікування вторинної ЕНПЗ, окрім терапії основного захворювання, має включати ЗФТ.
- ФІРУЛІН® є новим сучасним поліферментним препаратом, що відповідає всім ключовим вимогам до ферментних засобів і може бути препаратом вибору для лікування вторинної ЕНПЗ.

Підготувала **Юлія Котикович**