



ХОЛЕСТАЗ И ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: С ЧЕГО НАЧИНАТЬ ЛЕЧЕНИЕ?

Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

CHOLESTASIS AND PANCREATIC INSUFFICIENCY: HOW TO START TREATMENT?

Gubergrits N.B., Lukashevich G.M.

Donetsk National Medical University n.a. M. Gorky, Ukraine

Губергриц
Наталья Борисовна
Gubergrits Natalia B.
E-mail:
nbg@pisem.net
profnbg@mail.ru

Н.Б. Губергриц — Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, зав.кафедрой внутренней медицины им.А.Я. Губергрица, доктор медицинских наук, профессор;

Г.М. Лукашевич — Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, зав.кафедрой внутренней медицины им.А.Я. Губергрица, кандидат медицинских наук.

N. B. Gubergrits — Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, head of the Department of Internal Medicine n. a. A. Y. Gubergrits, MD, PhD, DSc, Professor;

G. M. Lukashevich — Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, assistant of the Department of Internal Medicine n. a. A. Y. Gubergrits, MD.

Резюме

В статье подробно анализируются патогенез, клинические проявления вторичной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, формирующейся при нарушениях желчеобразования и желчеотделения. Патогенез гепатогенной (хологенной) панкреатической недостаточности рассматривается в связи с нарушением различных функций желчных кислот при холестазах. Авторы перечисляют заболевания печени и желчных путей, при которых развивается стеаторея. Проведено патогенетическое обоснование тактики лечения пациентов, имеющих сочетание холестаза и вторичной панкреатической недостаточности.

Ключевые слова: поджелудочная железа, внешнесекреторная недостаточность, холестаз, патогенез, лечение, Креон.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 108 (8):84–90

Summary

The article presents a detailed analysis of pathogenesis and clinical manifestation of secondary pancreatic excretory insufficiency due to disorders of bile production and choleresis. Pathogenesis of hepatogenic (chologenic) pancreatic insufficiency considered in view of impairment of bile acids' different functions in cholestasis. Authors review pathology of liver and bile ducts resulted in steatorrhea. It was conducted pathogenetic substantiation treatment tactics of patients, which have a combination of cholestasis and secondary pancreatic insufficiency.

Keywords: pancreas, excretory insufficiency, cholestasis, pathogenesis, treatment, Creon.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 108 (8):84–90

Внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы (ПЖ) в зависимости от ее этиологии и патогенеза разделяют на первичную и вторичную [1].

При первичной панкреатической недостаточности снижение внутриполостного пищеварения обусловлено заболеваниями самой ПЖ, которая продуцирует меньше ферментов (хронический панкреатит, резекция ПЖ, ее крупные кисты и опухоли, муковисцидоз). При вторичной панкреатической недостаточности ПЖ способна продуцировать и продуцирует достаточное количество пищеварительных ферментов, но их действие не реализуется в полной мере по вышеперечисленным причинам. Вторичную панкреатическую недостаточность делят на гепатогенную (хологенную), гастрогенную, энтерогенную и сосудистую [2, 3].

При гепатогенной (хологенной) недостаточности липаза недостаточно активируется в просвете кишки из-за недостаточного количества желчных кислот или асинхронизма поступления желчи, панкреатических ферментов и химуса в двенадцатиперстную кишку (например, при гипомоторике желчного пузыря, при желчно-каменной болезни, после холецистэктомии, при холестатических заболеваниях печени). Нарушение эмульгирования жиров и активации панкреатической липазы в этих условиях приводит к стеаторее [3, 4, 5].

Гастрогенная панкреатическая недостаточность развивается при гипоацидных состояниях, после резекции желудка и формируется из-за недостаточной секретинной стимуляции ПЖ. Кроме того, недостаточная секреция желудка в течение некоторого времени компенсируется функциональным напряжением ПЖ, что постепенно приводит к ее истощению. Важно, что при низкой желудочной секреции двенадцатиперстная и тощая кишка легко подвергаются микробной контаминации, которая, в свою очередь, нарушает всасывание, изменяет pH в просвете кишки. Эти факторы также препятствуют реализации действия панкреатических ферментов, даже если они продуцируются в нормальном количестве [2, 3].

Энтерогенная панкреатическая недостаточность в основном связана с бактериальной контаминацией. Важно, что в развитии этой недостаточности имеет значение не только повреждение слизистой тонкой кишки патогенной и условно патогенной флорой, но и эндотоксинами, выделяемыми этой флорой. Эндотоксины повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный трансмембранный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободнорадикального окисления, нарушают метаболизм холестерина, желчных кислот. Попадая в кровоток эндотоксины негативно влияют на гепатоциты и панкреатиты, то есть способствуют в перспективе присоединению к энтерогенной еще и гепатогенной и первичной панкреатической недостаточности [3, 4].

Сосудистая панкреатическая недостаточность развивается при нарушениях микроциркуляции в стенке кишки, например, при «брюшной жабе» [3, 4].

Среди вариантов вторичной панкреатической недостаточности самым частым является вариант ее развития вследствие холестаза — как вне-, так и внутрипеченочного.

Вообще, холестаз имеет четыре группы проявлений:

- симптомы, связанные с повреждением гепатоцитов и желчных канальцев
 - ▷ развитие гепатита как такового, т.е. воспалительно-некротического процесса в печени с последующим прогрессированием фиброза (хотя, безусловно, сам гепатит может быть не следствием холестаза, а, наоборот, его причиной);
- симптомы, связанные с холемией
 - ▷ биохимические изменения, характерные для холестаза (увеличение содержания в крови желчных кислот, общего и конъюгированного билирубина, холестерина, повышение активности щелочной фосфатазы, в ряде случаев — γ -глутамилтранспептидазы);
 - ▷ эндотоксемия;
 - ▷ повышение риска развития острой почечной недостаточности и бактериальных осложнений, кровотечений;
- симптомы, связанные с накоплением элементов желчи в мягких тканях, органах, центральной нервной системе
 - ▷ желтуха;
 - ▷ кожный зуд;
 - ▷ ксантомы;
 - ▷ острые язвы;
 - ▷ энцефалопатия;
- симптомы, связанные с уменьшением поступления желчных кислот в просвет кишки
 - ▷ стеаторея;
 - ▷ мальабсорбция;
 - ▷ дефицит жирорастворимых витаминов;
 - ▷ нарушение минерализации костей (остеопороз).

Остановимся подробнее на патогенезе симптомов холестаза, связанных с уменьшением поступления желчных кислот в просвет кишки, т.к. в связи с этим и развивается гепатогенная панкреатическая недостаточность.

Возможны 3 типа патогенетических взаимоотношений холестаза и внешнесекреторной панкреатической недостаточности: чаще всего вначале развивается холестаз, а панкреатическая недостаточность является его следствием (первичный билиарный цирроз печени, желчнокаменная болезнь, механическая желтуха и др.); реже вначале развивается заболевание ПЖ с первичной панкреатической недостаточностью, которое приводит к патологии печени (опухоль ПЖ, псевдотуморозный панкреатит, крупные кисты ПЖ, приводящие к сдавлению интрапанкреатической части холедоха и механической желтухе); еще реже заболевание печени с холестазом и патология ПЖ развиваются одновременно, обычно в результате влияния единого этиологического фактора (первичный склерозирующий панкреатохолангит, стенозирующий папиллит, опухоль двенадцатиперстной кишки, фатерова соска).

Для понимания патогенеза гепатогенной панкреатической недостаточности необходимо вспомнить функции желчных кислот [6, 7]:

- участие в процессе переваривания жиров;
- стимуляция синтеза регуляторных пептидов (холецистокинин-панкреозимина и др.);
- обеспечение всасывания жирорастворимых витаминов;

Таблица 1

Патогенез симптомов вторичной панкреатической недостаточности при холестазе

Патогенез	Симптом
Мальдигестия, мальабсорбция	Похудание, стеаторея
Микробная контаминация тонкой кишки	Дискомфорт, боли в животе, нарушения стула
Гиповитаминозы А, D, Е, К	«Куриная слепота» и др.
Избыточное газообразование	Метеоризм
Остеопороз	Патологические переломы

Таблица 2

Заболевания печени и желчных путей, сопровождающиеся стеатореей (по Е. А. Белоусовой [6] с дополнениями и изменениями Н. Б. Губергриц)

Клинически значимая стеаторея	Минимальные клинические проявления или только лабораторное выявление стеатореи	Только лабораторное выявление стеатореи
Первичный билиарный цирроз	Хронический гепатит с холестазом	Дисфункция сфинктера Одди (билиарный и/или панкреатический типы)
Первичный склерозирующий холангит	Желчнокаменная болезнь	Неалкогольный стеатогепатит
Вторичный билиарный цирроз	Алкогольная болезнь печени	Острый гепатит
	Лекарственный гепатит	Небилиарный цирроз печени
	Постхолецистэктомический синдром	

- поддержание общего пула желчных кислот (энтерогепатическая циркуляция);
- регуляция желчеобразования;
- регуляция поверхностного натяжения в энтеральной среде;
- участие в регуляции перистальтики пищеварительного тракта;
- бактериостатическая;
- регуляция синтеза холестерина;
- секреторная.

Основное значение в патогенезе гепатогенной (хологенной) панкреатической недостаточности при холестазе играет уменьшение участия желчных кислот в переваривании жиров (т.к. при холестазе снижается поступление желчных кислот в просвет кишки). В чем же состоит роль желчных кислот в переваривании жиров [6, 7]:

- желчь содержит конъюгаты желчных кислот, которые участвуют в процессе мицеллообразования (в них растворяются холестерин и фосфолипиды); смешанные мицеллы являются основной структурой желчи и стабилизируют ее;
- конъюгаты желчных кислот играют важную роль в эмульгировании жиров, т.е. в их подготовке для действия панкреатической липазы;
- желчные кислоты активируют панкреатические ферменты (прежде всего, липазу), участвуют в активации холецистокинин-панкреозимина;
- желчные кислоты не только эмульгируют жиры, но и ускоряют всасывание в тощей кишке жирных кислот и моноглицеридов.

Вследствие снижения участия желчных кислот в процессе внутриполостного пищеварения развиваются процессы и симптомы, представленные в табл. 1.

Иллюстрацией ключевой роли дефицита желчных кислот в кишечном просвете в развитии гепатогенной панкреатической недостаточности при холестазе являются данные, полученные Ш. Шерлок с соавт. [5] (рис. 1). Показано, что именно при уменьшении концентрации желчных кислот в кишечнике значительно увеличивается вероятность развития стеатореи.

Стеаторея может развиваться при целом ряде заболеваний печени и желчных путей, сопровождающихся холестазом. Однако, при тяжелых

холестатических заболеваниях печени вторичная панкреатическая недостаточность имеет отчетливые, подчас тяжелые клинические проявления; при других заболеваниях проявления панкреатической недостаточности не всегда являются клинически значимыми, у некоторых пациентов выявляются только при проведении копроскопии; и, наконец, при других заболеваниях печени и желчных путей стеаторея минимальна и определяется только копрологически, не реализуется в клинических проявлениях (табл. 2).

Конечно, выраженность вторичной панкреатической недостаточности и стеатореи при заболеваниях печени и желчных путей перечисленных в табл. 2, может варьировать, поэтому нозологические единицы могут «перемещаться» из одной колонки в другую.

Особых комментариев заслуживает патогенез внешнесекреторной недостаточности ПЖ при постхолецистэктомическом синдроме (рис. 2). Вследствие дисфункции сфинктера Одди, которая развивается у большей части больных после холецистэктомии (возможно также развитие рубцовых стриктур холедоха), а также в результате развивающегося в отсутствие резервуара желчи асинхронизма поступления химуса и желчи в двенадцатиперстную кишку, формируется хологенная (т.е. из-за патологии желчных путей) вторичная панкреатическая недостаточность. Кроме того, тот же асинхронизм является причиной увеличения содержания свободных (т.е. не реализующих свое действие в отношении химуса) желчных кислот, что ведет к преимущественно секреторной диарее и далее — к энтерогенной панкреатической недостаточности. Если пациенту холецистэктомия проведена уже на фоне длительного анамнеза желчнокаменной болезни, то не исключена вероятность наличия вторичного билиарного цирроза и, соответственно, гепатогенной панкреатической недостаточности. Формирование билиарного панкреатита до или после холецистэктомии является причиной развития после холецистэктомии не только вторичной панкреатической недостаточности, но и первичной недостаточности ПЖ, т.е. возникающей в результате повреждения самой паренхимы ПЖ.

Вернемся к функциям желчных кислот. Вторичная панкреатическая недостаточность может формироваться также вследствие нарушения участия желчных кислот в поддержании их общего пула, т.е. при

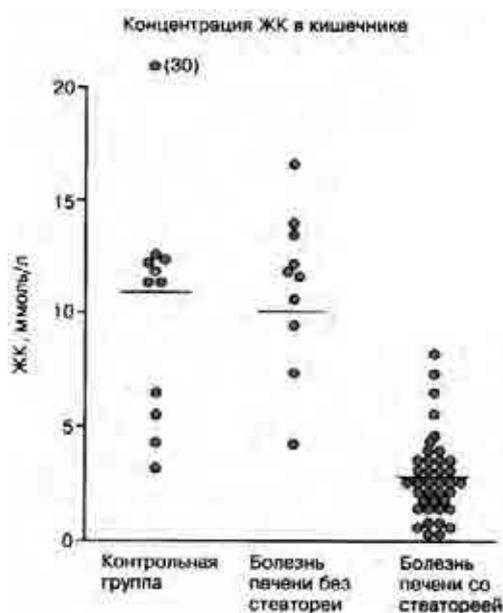


Рисунок 1. Зависимость между вероятностью развития стеатореи и концентрацией желчных кислот в просвете кишки при заболеваниях печени (по Ш. Шерлок с соавт. [5]).

Рисунок 2. Патогенез внешнесекреторной недостаточности ПЖ при постхолецистэктомическом синдроме.

нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот, которая совершает 3–15 циклов в сутки. Причем, в отношении развития панкреатической недостаточности важнее ситуация, когда уменьшается содержание желчных кислот в просвете кишки (например, при снижении синтеза первичных желчных кислот в печени, уменьшении их экскреции в желчь). Имеет значение также выраженное нарушение состава кишечной флоры, приводящее к усиленной деконъюгации желчных кислот в тонкой кишке бактериальными ферментами. При заболеваниях или после резекции тонкой кишки, напротив, уменьшается поступление желчных кислот в кровь из кишки. У таких пациентов содержание желчных кислот в просвете кишки обычно увеличивается, что ведет к диарее и, далее, к энтерогенной панкреатической недостаточности. При нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот, при уменьшении их возврата в печень, нарушается и такая функция, как участие этих кислот в желчеобразовании (ведь интенсивность синтеза желчных кислот в печени обратно пропорциональна величине их возврата при энтерогепатической циркуляции).

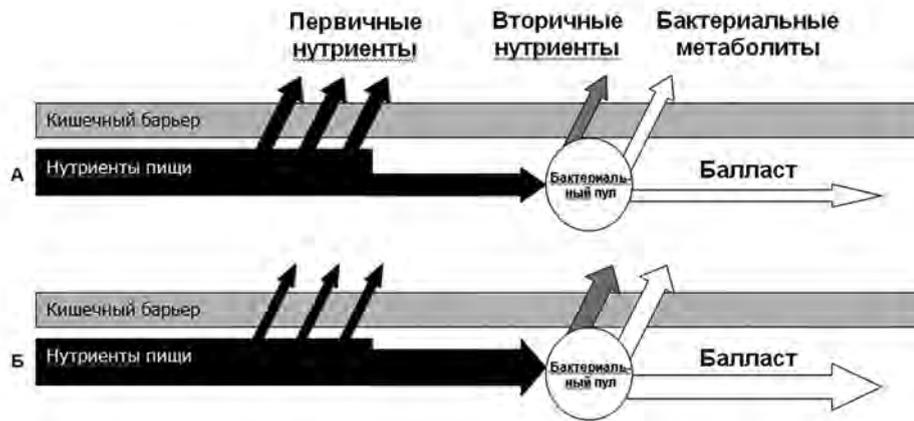
В патогенезе гепатогенной (хологенной) панкреатической недостаточности при холестазах имеет и нарушение такой функции желчных кислот, как регуляция поверхностного натяжения в энтеральной среде. Пена, покрывая тонким слоем поверхность слизистой пищеварительного канала, затрудняет пристеночное пищеварение, снижает активность ферментов ПЖ, усугубляет нарушение усвоения питательных веществ.

При холестазах вследствие уменьшения поступления желчных кислот в дуоденальный просвет тормозится двигательная активность тонкой и толстой кишки и, конкретно, двенадцатиперстной кишки. У пациентов развивается дуоденостаз (кстати, он часто имеет место и после холецистэктомии), ведущий к нарушению оттока панкреатического секрета, внутрипротоковой гипертензии ПЖ и, в конечном итоге, — к хроническому панкреатиту и первичной панкреатической недостаточности.

«Выпадение» или снижение бактериостатической функции желчных кислот при холестазах также играет существенную роль в развитии вторичной

панкреатической недостаточности, как гепатогенной (хологенной), так и энтерогенной. Учитывая бактериостатическую функцию желчных кислот, снижение их поступления в кишку усугубляет так называемый «энтеропанкреатический синдром», исходно обусловленный первичной панкреатической недостаточностью у больных билиарным панкреатитом. Поясним эту непростую, но жестко-логичную патогенетическую ситуацию (рис. 3). При дефиците панкреатических ферментов в просвете кишки определенная часть нутриентов пищи оказывается недорасщепленной, то есть, не достигшей степени гидролиза, необходимой для всасывания и прохождения через кишечный барьер в кровь. Следовательно, пул первичных нутриентов при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (в данном случае она является первичной) уменьшается (рис. 3). В результате неизбежно возрастает бактериальный пул в кишке, так как, во-первых, снижается бактерицидная роль панкреатических ферментов (их просто меньше, чем необходимо в просвете кишки), и, во-вторых, недорасщепленные нутриенты служат питательной средой для кишечной флоры. Кишечная флора участвует в гидролизе нутриентов, и пул вторичных нутриентов, наконец, подготовленных к всасыванию в кишке, у больных хроническим панкреатитом больше, чем у здоровых. Параллельно увеличивается пул бактериальных метаболитов, поступающих в кровь (рис. 3). Однако, ферменты бактерий все же не обеспечивают гидролиза нутриентов до такой степени, как это происходит при наличии достаточного количества панкреатических ферментов в кишке у здоровых. Таким образом, увеличивается объем балласта (рис. 3), что клинически реализуется в увеличении объема кала, в появлении лиентереи (макроскопически видимые остатки непереваренной пищи в кале), стеатореи, креатореи, амилореи. При холестазах, то есть, при дефиците желчных кислот в просвете кишки, мало того, что недостаточно активируются панкреатические ферменты (присоединяется гепатогенная или хологенная панкреатическая недостаточность), но и снижение бактериостатической функции желчных кислот приводит к еще большему росту кишечного бактериального пула, прогрессированию синдрома

Рисунок 3. Соотношения первичных нутриентов и бактериальных метаболитов при физиологических (А) и патологических (Б) состояниях организма (нарушения переваривания и всасывания) (по Г. Ф. Коротько [16]).



избыточного бактериального роста, мальдигестии и мальабсорбции. Энтеропанкреатический синдром, безусловно, способствует повышению проницаемости кишечного барьера под действием бактериальных метаболитов, и в условиях панкреатической недостаточности и первичной, и вторичной это увеличивает риск развития бактериальных осложнений, например, цирроза печени как причины холестаза. Так, риск развития асцита-перитонита при билиарном циррозе печени с вторичной панкреатической недостаточностью повышается в 3–5 раз [7].

Таким образом, патогенез панкреатической недостаточности при нарушениях желчеобразования и желчеотделения оказывается сложным и многокомпонентным, включает целый ряд «перекрещивающихся», тесно связанных друг с другом патогенетических «колец» (рис. 4) [6]. При холестазе снижается активность панкреатической липазы, развиваются стеаторея и другие клинические проявления панкреатической недостаточности. Накопление непереваренных нутриентов в просвете кишки способствует усилению пропульсии, то есть перистальтики со спазмом гладких мышц кишки и болью [6]. Кроме того, накопление непереваренных нутриентов в кишке приводит к избыточному бактериальному росту. Микробной контаминации тонкой кишки, способствует и снижение бактериостатического действия желчных кислот (рис. 4). Избыточный бактериальный рост в кишке, в свою очередь, является причиной повреждения мембранных ферментов микробными токсинами и нарушения мембранного пищеварения. Мальабсорбция усугубляет процессы накопления непереваренных нутриентов в кишке, транслокации кишечной флоры и повышает риск бактериальных осложнений [6]. С другой стороны, микробная контаминация кишки приводит к ранней деконъюгации желчных кислот и отсюда — к еще большему снижению их роли в переваривании жиров. Снижение поверхностного натяжения на границе жидкость-газ способствует избыточному газообразованию, то есть метеоризму, усилению боли (рис. 4) [6].

Как же разорвать эти патологические связи, какова стратегия купирования проявлений вторичной панкреатической недостаточности при холестазе? Принципиальные усилия следует направить на лечение основного заболевания печени или желчных путей (или двух основных заболеваний — печени и ПЖ).

Ключевым назначением, разрывающим патогенетические «кольца» развития вторичной панкреатической недостаточности при холестазе, является

назначение заместительной ферментной терапии. Эффективность минимикросферических ферментных препаратов для заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ соответствует уровню доказательности А [8]. Проведено также множество исследований, соответствующих уровню В. Исследования обоих уровней доказывают бесспорное превосходство минимикросферических ферментных препаратов по сравнению с таблетированными. Эти исследования столь убедительны, что проведение их основной массы завершилось в 80-х гг. XX в., так как нет необходимости что-либо еще доказывать в этом отношении. Лишь единичные исследования, уточняющие некоторые детали фармакокинетических свойств препаратов, проводились в 90-е гг.

Высокая эффективность заместительной терапии при панкреатической недостаточности любого происхождения (и первичной, и вторичной) обеспечивается следующими свойствами препаратов: высокая активность липазы; форма выпуска в виде минимикросфер, защищенных кислотоустойчивой, но, в то же время, энтеросолюбильной оболочкой; высоким соотношением ко-липаза/липаза; наличием в составе препаратов не только липазы, но и других липолитических ферментов (фосфолипазы A₂, карбоксилэстеразы); быстрое pH-зависимое высвобождение ферментов из препаратов в двенадцатиперстной кишке.

Чрезвычайно важна форма выпуска ферментных препаратов для заместительной терапии. Необходимо, чтобы препарат был двухоболочечным. При этом капсула, содержащая микросферы, растворяется в кислой среде и высвобождает эти микросферы уже в полости желудка. Этим обеспечивается хорошее смешивание с химусом уже в желудке. Принципиален малый размер микросфер, т.к. необходима их беспрепятственная эвакуация из желудка вместе с химусом. Доказано, что при диаметре микросфер более 2,5 мм микросферы задерживаются в желудке, т.е. развивается асинхронизм химуса и ферментного препарата [8]. Малый размер минимикросфер кроме адекватного смешивания препарата с химусом, обеспечивает большую площадь соприкосновения ферментов с пищевым субстратом. Минимикросферы, как уже было сказано выше, имеют собственную кислотоустойчивую оболочку для сохранения активности ферментов в полости желудка. Важным показателем является скорость освобождения ферментов из микросфер при дуоденальном pH.

Следующим направлением в лечении панкреатической недостаточности при нарушениях



Рисунок 4. Патогенез развития гепатогенной и энтерогенной панкреатической недостаточности, микробной контаминации тонкой кишки при холестазах и нарушении желчеотделения (по Е. А. Белоусовой [6], с дополнениями Н. Б. Губергриц).

желчеотделения является назначение препаратов, улучшающих отток желчи (действующих спазмолитически в отношении сфинктера Одди) или прокинетики, холинергиков в случае гипомоторики желчного пузыря.

Препаратом выбора для коррекции тонуса сфинктера Одди при нарушениях желчеотделения, как, впрочем, и при хроническом панкреатите любой этиологии, является мебеверин — блокатор натриевых каналов. Особая ценность мебеверина связана с тем, что препарат действует селективно по отношению к пищеварительному тракту, в том числе к сфинктеру Одди, то есть не оказывает общих, системных эффектов. В связи с этим возможность побочного действия минимальна.

Особенностью препарата мебеверин является также то, что гладкомышечные сокращения подавляются не полностью, т.е. сохраняется нормальная перистальтика после подавления гипертонии. Действительно, не существует известной дозы мебеверина, которая бы полностью ингибировала перистальтику, т.е. вызвала бы гипотонию. Экспериментально доказано, что мебеверин обладает двумя эффектами [9]. Так, во-первых, препарат оказывает антиспастический эффект, снижая проницаемость гладкомышечных клеток для ионов натрия. Во-вторых, он непрямым образом уменьшает отток ионов калия и, вследствие этого, не вызывает гипотонии. В терапевтических дозах мебеверин обладает прямым блокирующим действием на натриевые каналы, что, собственно, и способствует ограничению притока натрия и предотвращению следующего за ним мышечного спазма. Это действие мебеверина нарушает события первого этапа механизма сокращения гладкомышечной клетки. Вторая сторона действия мебеверина заключается в следующем. В стенке пищеварительного тракта имеются β_1 -адренорецепторы, ассоциированные с депо ионов кальция. Это депо постоянно восстанавливает уровень кальция из внеклеточной среды. Стимуляция β_1 -адренорецепторов способствует мобилизации ионов кальция из депо внутрь клетки, что, в свою очередь, приводит к открытию каналов для ионов калия и, следовательно, к снижению тонуса гладкомышечной клетки. Мебеверин блокирует наполнение депо внеклеточным кальцием. Если β_1 -адренорецептор активируется в присутствии препарата, депо после опустошения не может снова пополниться. В результате отток ионов калия из клетки прекращается, гипотонии или релаксации не возникает

[9]. Это и является основой важнейшего преимущества мебеверина, которое заключается в нормализации тонуса гладких мышц кишечника и сфинктера Одди.

А. В. Амелин (2001) [10] проанализировал действие мебеверина с точки зрения клинической фармакологии. При приеме внутрь более 90% дозы мебеверина всасывается в кишечнике, но в неизменном виде препарат в крови не определяется, так как он метаболизируется до неактивных продуктов в стенке кишки и в печени, поэтому действует только на пищеварительный тракт. Метаболиты выводятся с мочой. Кумуляции мебеверина в организме человека не происходит, поэтому даже у пожилых людей нет необходимости изменять его дозу [10].

Мебеверин широко используется в течение 35 лет как эффективный спазмолитик [10].

Безопасность мебеверина подтверждается 35-летним опытом его применения в широкой практике, а также результатами клинических исследований более чем у 3500 пациентов. За этот период времени какие-либо серьезные нежелательные реакции зарегистрированы не были. В клинических исследованиях достоверных различий частоты нежелательных эффектов при лечении мебеверин (в том числе в высокой дозе) и плацебо не выявлено. При повышении дозы препарата переносимость его не ухудшалась. Как указано выше, мебеверин не обладает антихолинергической активностью и, соответственно, не вызывает побочных реакций, свойственных атропину. Мебеверин можно назначать при глаукоме и гиперплазии предстательной железы, когда противопоказаны холинолитические средства. По данным контролируемого исследования, частота нежелательных реакций при лечении мебеверин (13%) была в 3 раза ниже, чем при использовании антихолинергического препарата дицикломина (39%) [10].

С позиций медицины, основанной на доказательствах, мебеверин имеет преимущества, так как его эффективность и оптимальная доза установлены в рандомизированных контролируемых исследованиях [10].

Кроме того, мебеверин имеет следующие преимущества:

- Действие непосредственно на гладкомышечную клетку, что позволяет получить предсказуемый клинический результат.
- Отсутствие влияния на холинергическую систему (не имеет атропиноподобных эффектов).

- Медленное высвобождение из капсул при пассаже по кишке (продолженное действие). Эта особенность препарата очень важна для обеспечения стабильного эффекта, т.е. однократный прием капсулы мебеверина обеспечивает отсутствие спазмов и гипотонии гладких мышц кишечника и сфинктера Одди как минимум в течение 12 часов без эпизодов ослабления действия препарата, характерных для подавляющей части спазмолитических средств. Кроме того, продолженное действие мебеверина, естественно, позволяет принимать его лишь 2 раза в сутки. Этим обеспечивается более надежное выполнение большим рекомендаций врача и, следовательно, реализация потенциальных возможностей препарата.

В лечении нарушений желчеотделения особенно важно то, что мебеверин купирует боли, связанные с дисфункцией желчного пузыря и сфинктера Одди, в том числе после холецистэктомии [11, 12, 13], а также у больных на физико-химической [14] и клинически выраженной стадиях желчнокаменной болезни [11].

В лечении заболеваний желчных путей и ПЖ принципиальным является уникальное преимущество мебеверина, которое состоит во влиянии только на измененный тонус сфинктера Одди, в способности устранить его спазм и не вызвать гипотонию, то есть фактически свойство корректировать тонус этого сфинктера. Устраняя спазм сфинктера Одди и не допуская его недостаточности, мебеверин эффективно купирует и билиарную, и панкреатическую боль. Неспособность вызвать недостаточность сфинктера Одди делает мебеверин спазмолитиком выбора в лечении панкреатита, так как другие спазмолитики этой особенности не имеют.

Следующее направление терапии панкреатической недостаточности при холестазах — восстановление состава кишечной флоры: селективная

деконтаминация небактериальными препаратами; эффективные пребиотики — лактулоза; Хилак форте.

Патогенез энтеропанкреатического синдрома (рис. 3) является обоснованием для назначения при панкреатической недостаточности любой этиологии про- и пребиотиков. В этом аспекте эффективна лактулоза. Важно, что лактулоза не всасывается, поэтому вероятность системных побочных эффектов сведена до минимума. Эффективность лактулозы при эндотоксемии, синдроме избыточного бактериального роста в кишке доказана многочисленными рандомизированными исследованиями [15].

Основным механизмом действия лактулозы при кишечном дисбиозе является его влияние на рост различных штаммов и групп бактерий, заселяющих толстую кишку, физико-химические параметры содержимого толстой кишки (рН, осмотическое давление) и перистальтику тонкой и толстой кишки, особенно подвздошной кишки. Лактулоза угнетает рост вредной протеолитической флоры (бактероидов, протей, клостридий, кишечной палочки, в том числе ее гемолитических штаммов) и стимулирует рост полезной сахаролитической флоры (бифидобактерий, лактобацилл и др.) [15]. Угнетение роста протеолитической флоры сопровождается снижением процессов гниения, подавлением избыточной продукции бактериальных метаболитов, уменьшением степени эндотоксемии и риска бактериальных осложнений при заболеваниях печени, сопровождающихся вторичной панкреатической недостаточностью. В связи с этим лактулозу считают одним из самых эффективных пребиотиков [15].

И, наконец, в качестве симптоматических средств для купирования спастических кишечных болей назначают спазмолитики (и вновь следует предпочесть мебеверин, так как он нормализует тонус кишки и действует селективно по отношению к органам пищеварения) и пеногасители при выраженном метеоризме (препараты, содержащие диметикон, симетикон).

Литература

1. Белоусова Е. А., Златкина А. Р., Морозова Н. А., Тишкина Н. Н. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии. *Фарматека*, 2003, № 7, с. 39–44.
2. Охлбыстин А. В., Баярмаа Н. Применение пищеварительных ферментов в гастроэнтерологической практике. *Рус. мед. журн.*, 2001, № 13–14, с. 598–601.
3. Петухов В. А., Туркин П. Ю. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчно-каменной болезни: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения. *Рус. мед. журн.*, 2002, т. 10, № 4, с. 167–171.
4. Петухов В. А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. — М.: ВЕДИ, 2003.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М.: Гэотар Медицина, 1999.
6. Белоусова Е. А. Причины и механизмы нарушений пищеварения при билиарной патологии. *Симпозиум «Современные принципы коррекции нарушений пищеварения при патологии билиарного тракта»*, Москва, 21 окт. 2003 г. — М., 2003, с. 3–8.
7. Bile Acids and Cholestasis / Ed.: G. Paumgartner et al. — Dordrecht et al.: Kluwer Academic Publishers, 1999.
8. The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery / Eds. H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Büchler et al. — 2nd ed. — Oxford: Blackwell Science Ltd., 2008.
9. Функциональные заболевания кишечника и желчевыводящих путей: вопросы классификации и терапии. *Международ. бюл.: Гастроэнтерология*, 2001, № 5, с. 1–4.
10. Амелин А. В. Клиническая фармакология мебеверина (Дюспаталина) и его роль в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Клин. фармакология и терапия*, 2001, № 1, с. 1–4.
11. Ильченко А. А., Селезнева Э. Я. Дюспаталин (мебеверин) в купировании боли при желчнокаменной болезни. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2002, № 3, с. 2–3.
12. Ильченко А. А., Быстровская Е. А. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2002, № 4, с. 21–22.
13. Климов А. Е. Дюспаталин в терапии функциональных заболеваний кишечника и желчевыводящих путей. *Рус. мед. журн.*, 2003, т. 11, № 5, с. 2–3.
14. Максимов В., Бунтин С., Каратаев С. и др. Дюспаталин при физико-химической стадии желчнокаменной болезни. *Врач*, 2003, № 5, с. 47–49.
15. Дегтярева И. И., Скопиченко С. В. Дуфалак: классическое применение и перспективы. — Киев: Атлант ЮЭмСи, 2003.
16. Коротко Г. Ф. Секрета поджелудочной железы. — М.: Триада-Х, 2002.