



ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

Васильев Ю. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Васильев Юрий Васильевич

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 303 1777

РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные сведения по основным аспектам хронического панкреатита и ферментным препаратам в виде вопросов, поставленных врачами в конце прочитанных лекций, посвященных актуальным вопросам хронического панкреатита, и ответов на них.

Ключевые слова: хронический панкреатит; ферментные препараты; поджелудочная железа.

SUMMARY

The article presents current information on a key aspects of chronic pancreatitis and enzyme drugs in the form of questions posed by physicians at the end of the lectures on topical issues of chronic pancreatitis, and responses to them.

Keywords: chronic pancreatitis; enzymes; pancreas.

При общей оценке действия различных ферментов в организме человека и лечения больных ферментными препаратами (ФП) нередко возникает ряд вопросов, некоторые из которых представлены ниже с вероятным ответом на каждый из них.

Что характерно для хронического панкреатита (ХП) согласно предлагаемым определениям этого заболевания? Значительный спектр патологических изменений: от функциональных нарушений до появления и развития атрофии железистой ткани поджелудочной железы (ПЖ) и некротических изменений, аутолиза, очаговых некрозов на фоне сегментарного фиброза, склерозирования (замещения соединительной тканью клеточных элементов паренхимы ПЖ), с развитием функциональной, различной степени выраженности главным образом экзокринной недостаточности ПЖ.

Одними из первых диагностических лабораторных признаков возникновения (обострения) ХП является раннее определение уровней амилазы и липазы.

Когда же возникает повышение уровней амилазы и липазы в сыворотке крови? У большинства больных уровень амилазы повышен уже в первые 1–3 дня с начала обострения ХП, затем этот уровень

снижается (при отсутствии осложнений) и становится нормальным, а уровень липазы в сыворотке крови начинает повышаться лишь с 3–6-го дня с начала возникновения (обострения) ХП. К сожалению, достаточно часто после обращения больных к врачу определение амилазы в сыворотке крови проводится не сразу, а спустя несколько дней, когда уровень амилазы уже становится нормальным, несмотря на прогрессирование ХП, лишь при развитии осложнений уровень амилазы остается повышенным более 4–5 дней.

Что происходит с секрецией ферментов по мере увеличения продолжительности течения ХП? Возникает снижение секреции, прежде всего липазы и трипсина

Ферменты поджелудочной железы (ПЖ). Что это такое? Ферменты (энзимы) — чувствительные белки, со временем теряющие свою чувствительность, что необходимо учитывать при лечении больных. Необходимо следить и за сроками пригодности ФП к лечению больных и условиями их хранения.

Как получают ферментные препараты (ФП)? Эти препараты получают экстракцией из органов животных, в основном из ПЖ свиней. Основным

компонентом ФП является панкреатин — экстракт ПЖ, содержащий амилазу, липазу и протеазы (в основном трипсин).

В чем суть действия (значение) этих ферментов? Амилаза расщепляет крахмал и гликоген до дисахаридов. Липаза — основной фермент, нормализующий (улучшающий) процесс пищеварения, расщепляющий нейтральный жир (триглицериды) до моноглицеридов и жирных кислот у больных с синдромом мальдигестии и/или мальабсорбции (протеазы, прежде всего трипсин, — основные ингибиторы липазы).

На какие группы чаще всего подразделяют ФП? Условно выделяются следующие группы ФП: 1) таблетированные ФП, содержащие панкреатин или пищеварительные ферменты растительного (нигедаза) и грибкового (ораз, солизим, сомиллаза нередко в разных концентрациях) происхождения; 2) ФП, в состав которых включены панкреатин, компоненты желчи (фестал, энзистал, дигестал), кишечные ферменты (энзистал, гемицеллюлоза) или пепсин, соляная кислота, улучшающие процесс пищеварения не только в тонкой кишке, но и в желудке; 3) ФП, содержащие микрогранулы панкреатина с энтеросолюбильной оболочкой, производимые в виде капсул; 4) ФП, в состав которых включены адсорбенты (симетикон или диметикон), уменьшающие выраженность метеоризма.

Какие ФП содержат в основном панкреатин? Известны различные обозначения ФП, содержащих панкреатин: Креон; креон® 10000 и креон® 25000, мезим и мезим форте® 10000, панцитрат®, Эрмитабль 25000, панкреатина таблетки (растворимые в кишечнике) 0,25 г, пензитал.

Какие симптомы ХП можно устранить или уменьшить их интенсивность при использовании в лечении больных ФП? Основные клинические симптомы экзокринной недостаточности ПЖ: стеаторея, боль, тошнота, рвота, метеоризм, отхождение газов и потеря массы тела, мальдигестии, мальабсорбции, неприятные ощущения, возникающие в эпигастральной области у части больных после еды.

Боль и ХП. Боль — своеобразное тягостное, различной интенсивности гнетущее ощущение, возникающее под влиянием различных воздействий (внешних и внутренних), в принципе представляющее защитную реакцию организма человека, «предупреждающую» его об опасности, вынуждая больных достаточно часто обращаться к врачам за медицинской помощью. Резко выраженные или длительно длившиеся боли могут способствовать развитию тяжелых расстройств. В начальном периоде развития ХП возникновение неприятных тягостных ощущений в верхней половине живота нередко отдельными больными игнорируется и не рассматривается как боль. Боль — один из признаков появления и обострения многих заболеваний, что необходимо учитывать при обследовании больных.

Что лежит у большинства больных ХП в основе развития абдоминального болевого синдрома? Первичная или вторичная экзокринная недостаточность, при наличии которой больные нуждаются в комплексном лечении с использованием ФП.

Какие же основные причины возникновения боли, нередко ассоциируемые непосредственно с ХП? Это прежде всего: 1) растяжение вирсунгова протока (главного панкреатического протока) ПЖ и более мелких протоков ПЖ вследствие повышения внутривисцерального давления, при гиперсекреции ферментов в паренхиме ПЖ, поступающих в вирсунгов проток ПЖ; 2) периневральное хроническое и/или острое воспаление ПЖ; 3) давление увеличенной в размерах ПЖ на соседние органы брюшной полости; 4) наличие псевдокист с перифокальным воспалением или раком ПЖ; 5) стеноз общего желчного протока или стеноз ДПК; 6) воздействие кислотно-пептического фактора, спазм мышц в области пилородуоденальной зоны, повышение давления в желудке и в ДПК, периаппендикулярное воспаление и «раздражение» висцеральных симпатических волокон.

С какими другими заболеваниями следует дифференцировать боль у больных ХП? Появление боли также возможно при остром панкреатите, язвенной болезни, стенозе пилоробульбарной области и нисходящей части ДПК, при наличии псевдокист и стриктур желчных протоков.

Нередко утверждается, что ФП успешно устраняют боли у больных ХП. **Однако возможно ли с помощью одних ФП, используемых в виде монотерапии, устранять боли, часто ассоциируемые с ХП?** Возможно лишь незначительные или умеренные абдоминальные боли. Устранение боли у этих больных связано с подавлением секреции ПЖ. Для устранения выраженных и/или длительно беспокоящих больных ХП более необходимо проведение комплексной терапии с включением в нее ФП: возникновение боли у больных ХП может быть связано с поражением не только ПЖ, но и с других органов.

Что происходит с липазой и трипсином по мере увеличения длительности заболевания ХП? Снижается секреция ферментов (дефицит липазы снижается больше, чем дефицит трипсина).

Когда возникает вторичная недостаточность ПЖ? При отсутствии активации панкреатических ферментов или инактивации в кишечнике.

Чем же проявляется экзокринная недостаточность ПЖ? По лабораторным данным: наличием стеатореи, креатореи (непереваренные мышечные волокна в кале), амилореи и азотереи (повышением выделения азотистых веществ).

Когда может появиться стеаторея? Возникновение стеатореи у некоторых больных



возможно при сокращении секреции липазы до 15–20%. Возможные причины появления стеатореи: состав пищи и ее объем, развитие у больных экстрапанкреатического заболевания, в качестве последствия лечения больных некоторыми лекарственными препаратами.

Чем обусловлено развитие стеатореи у больных ХП? Нарушением панкреатического липолиза в результате снижения синтеза панкреатической липазы, нарушением секреции бикарбонатов с ацидификацией ДПК.

От чего зависит выделение холецистокинина? В основном от действия так называемого «рилизинг-фактора», активность которого зависит от концентрации трипсина в содержимом ДПК; по мере снижения концентрации трипсина увеличивается активность рилизинг-фактора, что приводит к увеличению уровня выделяемого холецистокинина. Последний влияет на выделение ферментов.

С чем связано развитие экзокринной недостаточности ПЖ? С развитием деструкции ацинарных клеток ПЖ вследствие снижения синтеза ферментов, обструкцией вирсунгова протока, затрудняющей поступление сока ПЖ в ДПК, снижением секреции бикарбонатов, недостаточной активацией ферментов вследствие дефицита энтерокиназы и желчи, с дискинезией ДПК и остальной частью тонкой кишки, что приводит к нарушению смешивания ферментов с пищевым химусом.

Чем объясняется снижение массы функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ? Развитием атрофии, фиброза, неоплазии и затруднением оттока секрета ПЖ в ДПК из-за развития препятствия в выводных протоках ПЖ.

Что свидетельствует о нарушении всасывания? Содержание жира в каловых массах, превышающее 6 г. Степень всасываемости жиров достоверно коррелирует с длительностью и качеством жизни больных с экзокринной недостаточностью ПЖ разной степени выраженности.

Когда можно заподозрить нарушение всасывания жира при хроническом панкреатите? При анализе симптомов, анамнеза заболевания, а также при качественном определении жиров в кале при окраске его судановым черным. Для количественной оценки целесообразно измерять содержание жира в каловых массах, собранных в течение 72 часов. Предварительно за 24 часа (до сбора каловых масс) больным назначают диету с фиксированным содержанием жира.

Где начинается активация протеаз? В ДПК под воздействием фермента энтерокиназы от трипсиногена отщепляется гексапептид, что приводит к образованию «активного» трипсина, который запускает механизмы активации протеаз.

Что лежит в основе прогрессирования нарушений процессов пищеварения и всасывания? Чаще всего факторы, ассоциируемые с экзокринной недостаточностью ПЖ, продукцией пищеварительных ферментов и/или снижением их активности.

Что такое синдром мальабсорбции? Основное клиническое проявление нарушений полостного пищеварения в тонком кишечнике.

К чему приводит снижение продукции бикарбонатов при ХП? К нарушению «защелачивания» в ДПК и нарушению активации ферментов; в дальнейшем — к нарушению пищеварения (мальдигестии) и всасывания (мальабсорбции).

К чему приводят возникающие при этом нарушения? К снижению поступления в организм больных белков, жиров, углеводов, витаминов, железа и других микроэлементов; наиболее значительно ухудшается всасывание жиров и соответственно жирорастворимых витаминов. Недостаточное количество ферментов в кишечнике — одна из причин нарушения пассажа сока по ПЖ вследствие механического препятствия в ее протоках и/или в фатеровом соске (обструкция конкрементом, опухолью, отеком слизистой оболочки или папилломатозными разрастаниями, рубцовым сужением).

При каких заболеваниях возможно развитие мальдигестии и мальабсорбции? У больных, страдающих не только ХП, но и у больных хроническим гастритом со сниженной секреторной функцией желудка, желчнокаменной болезнью и желчных путей, циррозом печени и синдромом билиарной недостаточности (снижение дебита и изменение состава желчных кислот); у больных, страдающих алкоголизмом, или муковисцидозом с образованием кист и фиброзированием, а также у больных, перенесших различные операции, при которых был наложен желудочно-кишечный анастомоз, проведены операции на поджелудочной железе, резекция желудка с последующим возникновением постгастрорезекционных расстройств (например, демпинг-синдром), что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики.

К чему может привести появление метеоризма? К вздутию кишечника, обусловленному в связи с возникновением локальных спазмов в некоторых отделах кишечника, что клинически может проявляться появлением болей, распираемостью живота, появлением клинических симптомов, нередко объединяемых в единый термин «дискомфорт».

Когда возможно снижение содержания ферментов в кишечнике? При нарушении пассажа пищеварительного сока, связанном с механическим препятствием в протоках ПЖ и вне- или внутрипеченочных желчных протоках, факриковом соске (обструкция конкрементами, рубцовыми стриктурами, воспалительным отеком слизистой оболочки, папилломатозными разрастаниями, опухолью и др.), что приводит к симптоматике, нередко выделяемой как «кишечная диспепсия».

Каковы основные фармакологические свойства препаратов, относящиеся к фармакотерапевтической группе пищеварительных ферментов? Компенсация экзокринной недостаточности ПЖ. Входящие в состав этих препаратов ферменты (липаза, амилаза и протеазы) облегчают переваривание

жиров, углеводов и белков, что способствует их более полному всасыванию в тонком кишечнике.

Почему в ряде случаев неэффективно для полного устранения стеатореи даже длительное использование в лечении больных ХП больших доз ФП? Отсутствие у больных ахлоргидрии.

Насколько значительно ФП теряют свою активность в верхних отделах ЖКТ? Липаза и трипсин — в кислой среде: липаза — при pH менее 4, трипсин — при pH менее 3. До поступления ФП в ДПК возможно разрушение липазы до 9–22%.

Какие препараты приготавливаются в энтеросолюбильной оболочке? Среди энтеросолюбильных ферментных препаратов в России наиболее часто в лечении больных используются креон, панцитрат, а в последнее время стал применяться и эрмиталь 25000 с высоким содержанием протеаз (1250 Е), возможно, поэтому этот ФП имеет более широкий диапазон pH, в пределах которого отмечается высокая активность этого ФП.

В чем заключаются основные достоинства ферментных препаратов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой? Энтеросолюбильные оболочки микрокапсул благодаря низкому пороговому уровню pH раскрываются в конечном отделе ДПК и активируют трипсин. Высвобождение ферментов у ФП эрмиталь равно 5,9, креона — 6,0. Поэтому прием эрмиталя, по-видимому, приводит к более ранней активации протеаз в начальном отделе ДПК. Эти ФП улучшают всасывание жиров в среднем на 20% лучше, чем ФП, не имеющие такой оболочки; не разрушаются в кислой среде желудочного сока, что повышает их эффективность в лечении больных ХП.

Что за препарат панзинорм? Панзинорм 20000 (панзинорм форте-Н) — ФП, созданный в форме капсул, заполненных микрокапсулами, содержащими 20000 ед Ph. Eur липазы, 12000 ед Ph. Eur амилазы, 9000 ед Ph. Eur Ph. Клиническая эффективность капсулированных ФП, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержащих микрокапсулы (микрокапсулы, микропеллеты), показана в терапии экзокринной недостаточности ПЖ. Капсулы быстро растворяются в желудке, высвобождая микрокапсулы (микропеллеты), которые, перемешиваясь с химусом, поступают в ДПК перемещаются в ее дистальные отделы, снижая выраженность экзокринной недостаточности ПЖ.

Существуют ли какие-либо особенности применения больными ФП?

1) в терапии ХП, как правило, ФП применяются в комплексном лечении больных в качестве заместительной ферментной терапии, особенно при развитии экзокринной недостаточности ПЖ (главная цель заместительной ферментной терапии — обеспечение достаточного количества активных ферментов ПЖ в проксимальном отделе ДПК);

2) в начале лечения больных дозировка ФП подбирается с учетом выраженности экзокринной недостаточности ПЖ, начиная с 10000 ед липазы в сутки

(допускается взрослым больным до 150000 ед в сутки);

3) в принципе суточная доза для взрослых чаще всего составляет в среднем от 30000 до 150000 ед; при полной внешнесекреторной недостаточности ПЖ возможно увеличение дозы до 400000 ед/сут, что соответствует суточной потребности взрослого человека;

4) дозировка того или иного ФП при выборе варианта лечения конкретного больного ХП и длительность его применения в значительной степени зависят от состояния больных, состава ФП, входящих в них ингредиентов, включая их дозировки, ферментативную активность;

5) лечение больных (после подбора оптимальной дозировки ФП) проводится до получения существенно заметного положительного эффекта, с последующим постепенным снижением ее по мере улучшения состояния больных до поддерживающей дозы, а позднее до небольшой дозы ферментного препарата, применяемого «по требованию»;

6) суточную дозу ФП целесообразно равномерно распределять в течение дня;

7) перед началом лечения больных ФП всем больным предлагается соблюдать указания врачей по соблюдению режима и качества рекомендованного им питания, в частности, предлагается отказаться от употребления алкогольных напитков, употребления пищи, содержащей значительное количество жира (рекомендуется диета с низким содержанием жира в сочетании с лечением больных ФП);

8) больным рекомендуется проглатывать таблетки или капсулы ФП целиком (не разжевывая), во время приема пищи, запивая большим количеством жидкости (до стакана воды или фруктового сока);

9) постоянное (длительное) лечение больных тем или иным ФП с подбором наиболее оптимальных суточных доз необходимо лишь при полной внешнесекреторной недостаточности ПЖ;

10) сроки и длительность назначения повторных курсов терапии ХП определяются лечащим врачом в зависимости от состояния больных;

11) заместительную терапию панкреатическими ФП целесообразно начинать еще до появления мальабсорбции;

12) наряду с лечением больных ХП ферментными препаратами при необходимости в лечении больных целесообразно использовать и другие лекарственные средства (антисекреторные, спазмолитические препараты, витамины А, В, D, E, К и/или октреотид или сандостатин, а также в случае необходимости и другие препараты).

Почему для повышения эффективности действия ФП в терапии ХП целесообразно сочетать их применение с антисекреторными препаратами? Активность ферментов возрастает лишь в щелочной



среде. У больных ХП обычно снижается продукция бикарбонатов, что приводит к нарушению защелачивания в ДПК. В частности, для повышения эффективности действия ФП и лечения больных ХП с выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ целесообразно сочетанное использование в лечении больных ФП и антисекреторных препаратов для снижения ацидификации (закисления) ДПК, в частности антагонистов гистаминовых H_2 -рецепторов (квамател, ацилок, ранисан) или ингибиторов протонного насоса (омепразол, париет, некسيوم, лансопразол, пантопразол или их дженерики). При выраженной диарее (поносе) предпочтение можно отдать невсасывающимся антацидным препаратам (фосфалюгель, маалокс, гастал) в связи с тем, что значительное ингибирование выделения соляной кислоты ингибиторами протонного насоса может даже усилить частоту и выраженность диареи даже при назначении препаратов в терапевтических дозировках. В принципе антисекреторная терапия позволяет уменьшить кислотность желудочного сока, снизить ацидификацию ДПК и возместить недостаточность выделения карбонатов из ПЖ.

Что необходимо учитывать при выборе того или иного ферментного препарата для лечения больных ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ? Прежде всего высокое содержание липазы в препарате — до 30000 ед на 1 прием пищи (при экзокринной недостаточности ПЖ в первую очередь нарушается переваривание жиров), а также в лечении больных дополнительно целесообразно использовать, кроме ферментной, и антисекреторную терапию.

Предложены ли показания к использованию ФП в лечении больных ХП? В комплексном лечении больных ХП для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ, в том числе и при хронической экзокринной недостаточности ПЖ, для снижения интенсивности и частоты возникновения боли, для устранения симптома быстрого насыщения, возникающего во время приема пищи, а также чувства тяжести, распирания и переполнения желудка, возникающих в эпигастральной области в конце или после приема пищи.

Есть ли показания к проведению заместительной ферментной терапии при ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ? Да, есть: 1) прогрессирующая трофологическая недостаточность; 2) стойкий диарейный синдром с диспепсическими симптомами; 3) стеарея при потере с калом более 15 г жира в сутки.

Возможно ли появление побочных эффектов при лечении больных ХП ферментными препаратами? Чаще всего на фоне или после лечения больных ФП не возникает каких-либо побочных эффектов или эти побочные эффекты выражены незначительно. Однако у некоторых больных при длительном лечении большими дозами некоторых ФП, заключенных в капсулы, возможно возникновение так называемой «фиброзирующей колопатии» [7]. Необходима осторожность при лечении больных, у которых отмечается повышенная чувствительность к белкам свиней (такие больные в практике работы врачей встречаются относительно редко).

Имеются ли противопоказания к применению ФП? Противопоказания к использованию ФП, содержащих панкреатин: повышенная чувствительность к компонентам препаратов, острый панкреатит и ХП в стадии обострения в связи с тем, что ФП увеличивают секрецию ПЖ, стимулируют перистальтику кишечника и моторику желчного пузыря, увеличивают внутрикишечное осмотическое давление и соответственно интенсивность болевого синдрома. Не следует пытаться использовать ФП в лечении больных острым гепатитом, тяжелыми нарушениями функции печени, возможных при других различных заболеваниях, при печеночной коме, механической желтухе, острых приступах желчно-каменной болезни, эмпиеме желчного пузыря.

В чем достоинство комбинированных ферментных препаратов, имеющих в своем составе желчные кислоты? Желчные кислоты усиливают секрецию поджелудочной железы и образование желчи, повышают двигательную функцию желчного пузыря и тонкой кишки; гемицеллюлоза расщепляет полисахариды, адсорбенты (диметикон или симетикон), уменьшают выраженность метеоризма, что дает возможность использовать ФП (фестал, энзистал, дигестал, панзинорм) с положительным эффектом в лечении больных с дискинезиями желчевыводящих путей и с умеренно выраженными запорами. В частности, фестал содержит гемицеллюлозу, которая расщепляет полисахариды и улучшает переваривание растительной пищи, что позволяет купировать симптомы диспепсии после обильной еды. В период ремиссии ХП (при отсутствии экзокринной недостаточности ПЖ) ФП, содержащие желчные кислоты, можно принимать больными ХП в период ремиссии лишь эпизодически, в небольших дозах для устранения постпрандиальной диспепсии.