

А.Н. КАЗЮЛИН, академик РАЕН, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва

НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

ПРИ ПОСТХОЛЕЦИСТЭКТОМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

В работе приведены частота и различия мнений об определении постхолецистэктомического синдрома. Выделены 4 группы основных причин, обуславливающих развитие после холецистэктомии различной клинической симптоматики. Доказано, что патогенез нарушения пищеварения при постхолецистэктомическом синдроме оказывается сложным и многокомпонентным, включает целый ряд «перекрещивающихся», тесно связанных друг с другом патогенетических «колец». Показано, что при отсутствии показаний к оперативной коррекции синдрома оптимальным путем, разрывающим описанные выше «порочные круги», является назначение комбинации панкреатина в виде энтеросолюбильных мини-микросфер и селективного миотропного спазмолитика мебеверина.

Ключевые слова: органы пищеварения, постхолецистэктомический синдром, желчнокаменная болезнь, полиферментная терапия, спазмолитики, Дюспаталин

В 1882 г. Langenduch произвел первую в мире холецистэктомию, в России эта операция впервые была выполнена в 1889 г. Ю.Ф. Косинским, следовательно, история холецистэктомии насчитывает уже 130 лет, однако хирургическое вмешательство далеко не всегда приводит к полному излечению. У значительного числа пациентов сохраняются клинические симптомы, развиваются различного рода изменения органов пищеварения, объединяемые термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС), которому в Международной классификации болезней и причин смерти десятого пересмотра (МКБ-10) соответствует рубрика K 91.5. Причем если ранее считалось, что ПХЭС выявляется у 5–40% больных от общего числа, перенесших холецистэктомию [1–3], то в настоящее время имеются указания, что частота ПХЭС достигает 40–50% [4].

Название ПХЭС впервые появилось в американской литературе еще в 1930-х гг., является собирательным понятием, подразумевающим заболевания, связанные прямо или косвенно с самой операцией, а также заболевания, прогрессирующие в результате операции. Кстати, большинство клиницистов считают термин «постхолецистэктомический син-

дром» малоудачным и даже неправомерным, т. к. он не отражает сути страдания, причин возникновения и сущности патологических процессов, наблюдаемых у данной категории больных. Несмотря на то что ПХЭС включен в МКБ-10, точного понимания сути этого синдрома нет и до настоящего времени. Тем не менее вследствие простоты и емкости термин нашел широкое распространение в клинической практике [1–3, 5].

Ряд авторов предлагают выделять «истинный» ПХЭС, вкладывая в это понятие только нарушения моторики сфинктера Одди и нарушение двигательной функции двенадцатиперстной кишки, рецидивы печеночной колики, возникающие в результате неполноценно выполненной холецистэктомии [1–4, 6].

К ПХЭС относят и состояния, причины которых не были устранены во время операции и/или развившиеся вследствие перенесенных манипуляций на билиарном тракте. Это резидуальные камни общего желчного протока, патологически измененная культя пузырного протока, стенозирующий папилит, посттравматическая рубцовая стриктура общего желчного протока, оставленная часть желчного пузыря, камень пузырного протока, длинный пузырный проток, невринома в области рубца, гранулема инородного тела, кисты желчных протоков и другие механические препятствия в желчных протоках, которые могли быть устранены во время операции, но по различным причинам остались

незамеченными. Вследствие оперативного вмешательства могли произойти повреждения желчных путей, сужения и рубцовые изменения желчных протоков [1, 6].

Многие клиницисты выступают за более широкую трактовку данного термина, включая в этот синдром как функциональные нарушения, возникшие после удаления желчного пузыря, так и ранее существовавшие органические заболевания гепатопанкреатобилиарной зоны, обострение и прогрессирование которых спровоцировано холецистэктомией [1–4, 6].

Основанием для такого суждения является тот факт, что течение желчнокаменной болезни в 60–80% сопровождается другими заболеваниями органов пищеварения, в первую очередь имеющих тесную анатомо-функциональную связь с билиарной системой [2, 3, 6].

Исходя из этих положений, можно выделить по меньшей мере 4 группы основных причин, обуславливающих развитие после холецистэктомии различной клинической симптоматики [6]:

- 1) диагностические ошибки, допущенные на дооперационном этапе во время обследования больного и/или во время операции;
- 2) технические погрешности и тактические ошибки, допущенные при проведении операции;
- 3) функциональные нарушения, связанные с удалением желчного пузыря;
- 4) обострение или прогрессирование существовавших до операции заболеваний, в первую очередь гепатопанкреатобилиарной зоны, а также развитие новых патологических состояний, обусловленных адаптационной перестройкой органов пищеварения в связи с холецистэктомией.

Первые две группы причин требуют в основном хирургического решения проблемы, что отражено в соответствующей литературе. Для гастроэнтерологов, терапевтов, которые сталкиваются с пациентом, перенесшим холецистэктомию, важно понимание характера патофизиологических нарушений, обусловленных операцией, что позволяет правильно оценить характер клинической симптоматики и подобрать наиболее оптимальную терапию для коррекции выявленных нарушений [2, 3].

Большинство исследователей считают, что после холецистэктомии развивается гипертонус сфинктера Одди, и в первый месяц после операции он обнаруживается в 86% случаев, через год – в 63%, через 2 года – в 30% случаев [7]. Данный эффект связывают с исключением регулирующей роли сфинктера Люткенса и мышечной активности желчного пузыря, т. к. тонус сфинктера Одди рефлекторно понижается во время сокращения желчного пузыря, что обеспечивает скоординированную деятельность всего сфинктерного аппарата желчных путей [2, 3].

■ Для гастроэнтерологов, терапевтов, которые сталкиваются с пациентом, перенесшим холецистэктомию, важно понимание характера патофизиологических нарушений, обусловленных операцией, что позволяет правильно оценить характер клинической симптоматики и подобрать наиболее оптимальную терапию для коррекции выявленных нарушений

Дисфункция сфинктера общего желчного протока приводит к билиарной гипертензии, холестазу и сопровождается болями в правом подреберье или эпигастрии. При преобладании дисфункции сфинктера панкреатического протока развивается клиническая картина, характерная для патологии поджелудочной железы [2, 3].

Течение желчнокаменной болезни сопровождается нарушением процессов пищеварения, которое усугубляется после холецистэктомии. У части больных после операции повышаются показатели цитолиза и холестаза. Сопровождающая желчнокаменную болезнь билиарная недостаточность сохраняется и после удаления желчного пузыря. Причем эти изменения выявляются у 100% больных в первые 10 суток после операции и у 81,2% пациентов не исчезают после холецистэктомии на протяжении длительного времени [8]. Среди органов гепатопанкреатодуоденальной зоны удаление желчного пузыря более всего отражается на функции подже-

лудочной железы. После холецистэктомии не восстанавливается кислотообразующая функция желудка, а часто морфологические изменения в слизистой оболочке антрального отдела после операции прогрессируют. Клинический интерес представляют и данные, свидетельствующие, что удаление желчного пузыря приводит к структурной перестройке слизистой оболочки толстой кишки. После холецистэктомии в ней развивается атрофия и одновременно повышается пролиферативная активность слизистой оболочки [2, 3].

Остановимся на механизмах нарушения пищеварения и путях их коррекции у больных ПХЭС.

При гепатогенной (хологенной) недостаточности, в т. ч. и после холецистэктомии, липаза недостаточно активируется в просвете кишки из-за снижения количества желчных кислот или асинхронизма поступления желчи, панкреатических ферментов и химуса в ДПК. Нарушение эмульгирования жиров и активации панкреатической липазы в этих условиях приводит к стеаторее [9, 10].

В целом холестаза 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 за счет холестаза и билиарной недостаточности:

- стеаторея;
- мальабсорбция;
- дефицит жирорастворимых витаминов;
- нарушение минерализации костей (остеопороз).

■ При гепатогенной (хологенной) недостаточности, в т. ч. и после холецистэктомии, липаза недостаточно активируется в просвете кишки из-за снижения количества желчных кислот или асинхронизма поступления желчи, панкреатических ферментов и химуса в ДПК

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

Возможны три типа патогенетических взаимоотношений: вначале развивается холестаза и билиарная недостаточность, а панкреатическая недостаточность является его следствием (первичный билиарный цирроз печени, желчнокаменная болезнь, ПХЭС, механическая желтуха и др.); реже вначале развивается заболевание поджелудочной железы 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 склерози-

рующий панкреатохолангит, стенозирующий папиллит, опухоль двенадцатиперстной кишки, фатерова соска).

Для понимания патогенеза гепатогенной панкреатической недостаточности необходимо перечислить функции желчных кислот [9, 11, 12]:

- участие в процессе переваривания жиров;
- стимуляция синтеза регуляторных пептидов холецистокинина (панкреозимина) и др.;
- обеспечение всасывания жирорастворимых витаминов;
- 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 холестазах и билиарной недостаточности играет уменьшение участия желчных кислот в переваривании жиров. Роль желчных кислот в переваривании жиров многообразна [9, 11, 12]:

- 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 холецистокинина (панкреозимина);

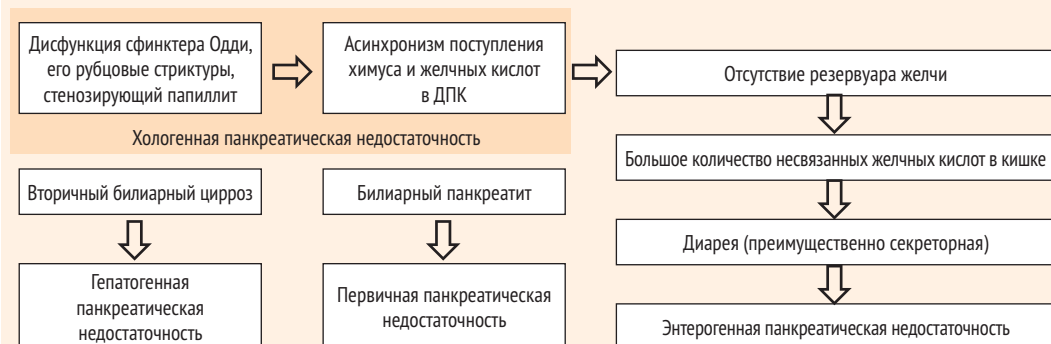
- желчные кислоты не только эмульгируют жиры, но и ускоряют всасывание в тощей кишке жирных кислот и моноглицеридов.

Именно при уменьшении концентрации желчных кислот в кишечнике значительно увеличивает вероятность развития стеатореи [9].

При тяжелом холестазах вторичная панкреатическая недостаточность имеет отчетливые, подчас тяжелые клинические проявления. При других заболеваниях, в частности при ПХЭС, 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.

Рассмотрим патогенез нарушения питания, приущий ПХЭС (рис. 1). Вследствие дисфункции сфинктера Одди, реже из-за развития рубцовых стриктур холедоха, которые развиваются у большей части больных после холецистэктомии, а

Рисунок 1. Патогенез внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при постхолецистэктомическом синдроме



также в результате развивающегося в отсутствие резервуара желчи асинхронизма поступления химуса и желчи в двенадцатиперстной кишке формируется хологенная вторичная панкреатическая недостаточность. Кроме того, тот же асинхронизм является причиной увеличения содержания свободных 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, следовательно, гепатогенной панкреатической недостаточности. Формирование билиарного панкреатита до или после холецистэктомии является причиной развития после холецистэктомии не только вторичной панкреатической недостаточности, но и первичной недостаточности поджелудочной железы, т. е. возникающей в результате повреждения самой паренхимы поджелудочной железы.

■ Формирование билиарного панкреатита до или после холецистэктомии является причиной развития после холецистэктомии не только вторичной панкреатической недостаточности, но и первичной недостаточности поджелудочной железы, т. е. возникающей в результате повреждения самой паренхимы поджелудочной железы

Вторичная панкреатическая недостаточность может формироваться также вследствие нарушения участия желчных кислот в поддержании их общего пула, т. е. при нарушении энтерогепатической циркуляции желчных кислот. При этом развивается 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.

Имеет значение 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 поджелудочной железы, усугубляет нарушение усвоения питательных веществ.

Вследствие уменьшения поступления желчных кислот после холецистэктомии в дуоденальный просвет тормозится двигательная активность тонкой и толстой кишок и конкретно двенадцатиперстной кишки. У пациентов развивается дуоденостаз, ведущий к нарушению оттока панкреатического секрета, внутрипротоковой гипертензии и в конечном итоге — к хроническому панкреатиту и первичной панкреатической недостаточности.

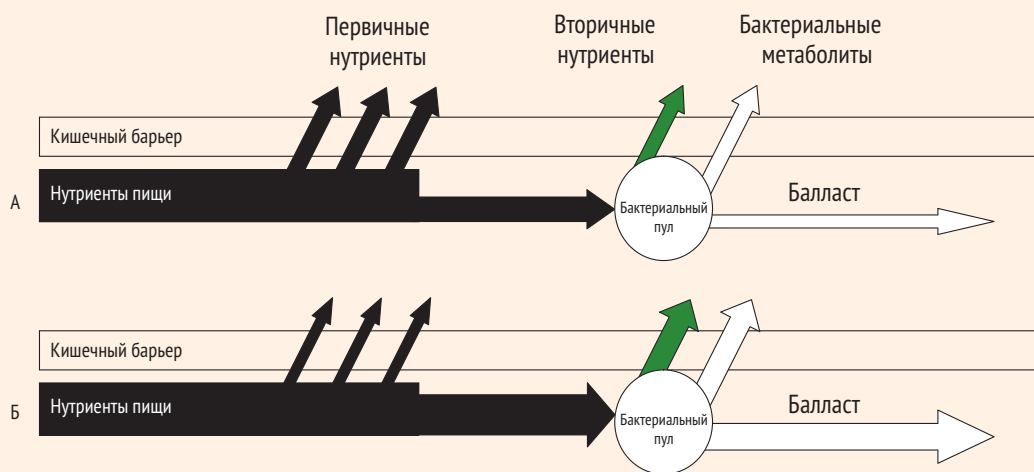
«Выпадение» или снижение бактериостатической функции желчных кислот также играет существенную роль в развитии вторичной панкреатической недостаточности как гепатогенной (хологенной), так и энтерогенной. Учитывая бактериостатическую функцию желчных кислот, снижение их поступления в кишку усугубляет т. н. энтеропанкреатический синдром, исходно обусловленный первичной панкреатической недостаточностью у больных билиарным панкреатитом (рис. 2). При дефиците панкреатических ферментов в просвете кишки определенная часть нутриентов пищи оказывается недорасщепленной, т. е. не достигшей степени гидролиза, необходимой для всасывания и прохождения через кишечный барьер в кровь. При этом пул первичных нутриентов уменьшается. В результате неизбежно возрастает бактериальный пул в кишке, т. к., 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 уча-

стствует в гидролизе нутриентов, и пул вторичных нутриентов, наконец подготовленных к всасыванию в кишке, у больных ПХЭС с явлениями панкреатита больше, чем у здоровых лиц. Параллельно увеличивается пул бактериальных метаболитов, поступающих в кровь. Однако ферменты бактерий все же не обеспечивают гидролиза нутриентов до такой степени, как это происходит при наличии достаточного количества панкреатических и кишечных ферментов в кишке у здоровых. Таким образом, увеличивается объем балласта, что клинически реализуется в увеличении объема кала, в появлении лиентореи, стеатореи, креатореи, амилореи. 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 избыточного бактериального роста, мальдигестии и мальабсорбции.

Таким образом, патогенез нарушения пищеварения при ПХЭС оказывается сложным и многокомпонентным, включает целый ряд «перекрещивающихся», тесно связанных друг с другом патогенети-

ческих «колец» (рис. 3) [2]. При холестазах снижается активность панкреатической липазы, развиваются стеаторея и другие клинические проявления панкреатической недостаточности. Накопление непереваренных нутриентов в просвете кишки способствует усилению пропульсии, т. е. перистальтики со спазмом гладких мышц кишки и болью [2]. Кроме того, накопление непереваренных нутриентов в кишке приводит к избыточному бактериальному росту. Микробной контаминации тонкой кишки способствует и снижение бактериостатического действия желчных кислот (рис. 3). 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 [11]. 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, т. е. метеоризму, усилению боли [9, 11].

Рисунок 2. Соотношение первичных нутриентов и бактериальных метаболитов при физиологических (А) и патологических (Б) состояниях организма (нарушения переваривания и всасывания) [13]



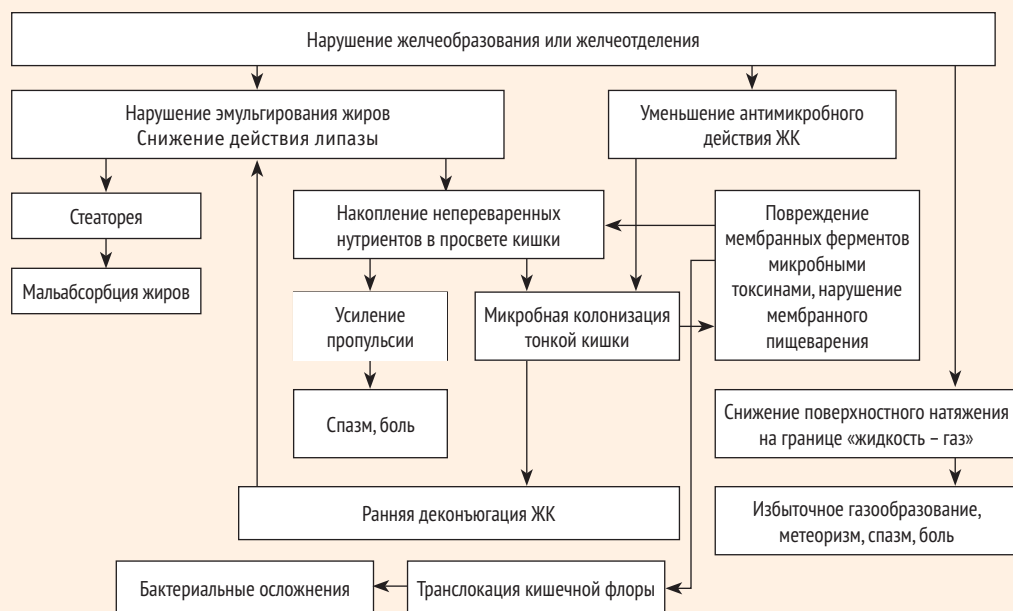
Попадание в толстую кишку остатков недостаточно переваренной пищи стимулирует пролиферацию в ней бактериальной флоры, за счет которой происходит их расщепление (дисбиоз толстой кишки) с возможным последующим ретроградным проникновением соответствующей бактериальной флоры в тонкую кишку (в норме содержащую незначительное количество микроорганизмов) через баугиниеву заслонку. Формированию цекоилеального рефлюкса способствует повышение давления в полости толстой кишки в связи со скоплением в ней газообразных продуктов расщепления недостаточно усвоенной пищи. Продукты бактериального расщепления недостаточно усвоенной пищи (индол, скатол, фенол, крезол, сероводород, углекислый газ, водород, аммиак и др.) и эндотоксины бактерий могут усиливать перистальтическую активность кишечника с ускорением пассажа по нему пищи, что уменьшает время контакта панкреатических и кишечных ферментов с пищевыми веществами в сфере полостного и мембранного пищеварения. В результате ухудшается их переваривание (энтеро-

генная панкреатическая недостаточность). Важную роль в патогенезе этой недостаточности играет снижение pH в просвете кишки при синдроме избыточного бактериального роста, из-за чего имеющиеся в этом просвете ферменты частично или даже

■ Только современные полиферментные препараты с активностью 25 000–40 000 ЕД липазы (Креон) способны полностью заменить экзокринную функцию поджелудочной железы и при ХП с внешнесекреторной недостаточностью

полностью инактивируются. Продукты бактериального расщепления пищи в кишечнике могут вести к органическим изменениям его слизистой (дистрофия, воспаление), в результате чего может ухудшаться всасывание конечных продуктов расщепления пищевых веществ. Этому также способствуют образующиеся в избытке при бактериальном обсемене-

Рисунок 3. Патогенез развития гепатогенной и энтерогенной панкреатической недостаточности, микробной контаминации тонкой кишки при холестазах и нарушениях желчеотделения (по Е.А. Белоусовой [11] с дополнениями Н.Б. Губергриц [9])



нии начальных отделов тонкой кишки деконъюгированные желчные кислоты, которые оказывают повреждающее действие на ее слизистую оболочку [9]. В связи с нарушением гидролиза жиров страдает всасывание жирорастворимых витаминов (A, D, E, K). На почве дефицита витамина D и избыточного выведения кальция возможно развитие остеопороза, появление болей в костях [14].

Как же разорвать эти патологические связи, какова стратегия купирования нарушений пищеварения у больных ПХЭС?

Постулируется, что заместительная полиферментная терапия является ведущим методом уменьшения степени не только мальдигестии и мальабсорбции (учащение стула, лиенторея, стеаторея, метеоризм, боли в животе), но и многочисленных проявлений, обусловленных недостатком поступления пластических веществ, витаминов, электролитов. Причем положительное влияние на течение ПХЭС оказывается не только за счет уменьшения проявлений мальдигестии и мальабсорбции, но и возможности расширения рациона питания, умень-

шения ситофобии из-за купирования болевого абдоминального синдрома.

Однако имеются различия в рекомендациях о тактике проведения полиферментной терапии. На первый взгляд, не вызывает сомнения необходимость назначения препаратов 4-го поколения (энтеросолюбильные мини-микросферы). Если опираться на экспериментальные исследования, показавшие зависимость размера частиц от скорости их эвакуации из желудка, особенно одновременно с пищей, то становится понятно – крупные таблетки (больше 2 мм в диаметре) через пилорический канал проходят достаточно медленно, чаще не проходят целиком вовсе. Большая часть из них разрушается и только в виде фрагментов проходит в двенадцатиперстную кишку. Энтеросолюбильная оболочка, покрывающая таблетки крупного размера, еще больше задерживает нахождение таблеток в желудке, поскольку фрагментирование таблеток возможно только при pH выше 5, а чаще 6. В этих условиях говорить об одновременной эвакуации таблеток и пищи вообще не приходится. Задержка таблеток в



Креон®

эффективная терапия нарушений пищеварения¹

- Креон® – ферментный препарат №1 в мире по числу назначений при ВЧНПД²
- Креон® – более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут³
- Минимикросферы – технология защищенная патентом

1. Solid M: the effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsules) on diarrhoea, A.M. Brasseur, placebo-controlled trial, the M group trial in subjects with chronic pancreatitis, Pancreas 2006; 33.
2. BMC Health 2011.
3. Lohr JM et al. Properties of different pancreas preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2000;22:1024-1031

Креон® 40000
МНП, панкреатин. Регистрационный номер: ЛСР-000332/08

Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые. **Фармакологические свойства:** ферментный препарат, улучшающий процессы пищеварения. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, облегчают переваривание белков, жиров, углеводов, что приводит к их полной абсорбции в тонкой кишке. **Показания к применению:** заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у детей и взрослых, обусловленной разнообразными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и наиболее часто встречающаяся при: муковисцидозе, хроническом панкреатите, после операции на поджелудочной железе, после гастрэктомии, после резекции желудка (например, Билрот II), обструкции протоков поджелудочной железы или общего желчного протока (например, вследствие новообразования), синдроме Швацмана-Даймонда, состоянии после приступа острого панкреатита и возобновления питания. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** беременность, хроническая болезнь в лечении беременных женщин, прием препарата, содержащего ферменты поджелудочной железы, отсутствуют. Начинать препарат беременным женщинам следует с осторожностью. В период грудного вскармливания: во время кормления грудью можно принимать ферменты поджелудочной железы. При необходимости приема во время беременности или кормления грудью, препарат следует принимать в дозах, достаточных для поддержания адекватного нутритивного статуса. **Способ применения и дозы:** внутрь. Капсулы следует принимать во время или сразу после каждого приема пищи (в т.ч. легкой закуски), проглатывая целиком, не разламывая и не разжевывая, поджаривая достаточное количество жидкости. Важно обеспечить достаточный постоянный прием жидкости пациентом, особенно при повышенной потере жидкости. Надостаточное потребление жидкости может приводить к возникновению или усилению запора. Доза для детей и взрослых при муковисцидозе: доза зависит от массы тела и должна составлять в начале лечения 1000 липазных единиц¹ на каждый прием пищи для детей младше четырех лет, и 500 липазных единиц¹ во время приема пищи для детей старше четырех лет и взрослых. Дозу следует определять в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стулом и в поддержании адекватного нутритивного статуса. У большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10000 липазных единиц¹ массы тела в сутки или 4000 липазных единиц¹ потребленного жира. Доза при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы: доза подбирается индивидуально в зависимости от степени недостаточности пищеварения и содержания жира в пище. Доза, которая требуется пациенту вместе с основным приемом пищи варьируется от 25000 до 80000 ЕД Едв.Ф. липазы, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. У детей препарат должен применяться в соответствии с назначением врача. **Побочные действия:** периодический высокий доз: гиперрикозурия и гипонатриемия. Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** исследования по взаимодействию не проводились. **Особые указания:** в качестве меры предосторожности, при появлении необычных симптомов или изменений в брошюре необходимо медицинское обследование для исключения фиброзирующей коллопатии, особенно у пациентов, которые принимают препарат в дозе более 10000 липазных единиц¹ в сутки. **Полная информация об особенностях применения препарата Креон® 40000 не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и механизмами. Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению, ИМП от 02.04.2013**

ООО «36600 Лаборатория»
125177, Москва, Ленинградский шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж
Тел. +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

www.abbot-russia.ru

Abbott
A Promise for Life

желудке, позднее их фрагментирование способствуют частичной инактивации компонентов препарата (панкреатические липаза и протеазы необратимо инактивируются при pH ниже 3 и 4 соответственно), достигающей 80% [15–18].

Другой причиной, объясняющей их практическую непригодность, является низкое содержание липазы в 1 таблетке, что определяет необходимость применения не менее 5–7 таблеток на прием пищи, и это без учета того, что препарат частично инактивируется в желудке при «разваливании» крупной таблетки, так что потенциальная доза выше еще как минимум в два раза. Поэтому только современные полиферментные препараты с активностью 25 000–40 000 ЕД липазы (Креон) способны полностью заменить экзокринную функцию поджелудочной железы и при ХП с внешнесекреторной недостаточностью (табл.). При выборе дозы панкреатина необходимо руководствоваться данными активности фекальной эластазы, коррекция дозы осуществляется по клиническим данным (купирование диареи и стеатореи, метеоризма, стабилизация и набор веса), лабораторным данным (снижение содержания жира в стуле, уменьшение объема фекалий, исчезновение нейтрального жира при микроскопии), результатам дыхательных изотопных исследований с мечеными триглицеридами или крахмалом [15–19].

■ Безопасность мебеверина подтверждается длительным опытом его применения в широкой практике, а также результатами клинических исследований более чем у 3 500 пациентов, не выявивших каких-либо серьезных нежелательных побочных эффектов, в т. ч. и в исследованиях, проведенных в России

С целью получения максимально эффективного ответа при выборе миотропного спазмолитика для разрешения спазма сфинктера Одди лечащий врач должен учитывать следующие требования к идеальному спазмолитику: 1) высокую спазмолитическую активность, 2) высокую скорость наступления дей-

Таблица. Заместительная полиферментная терапия

	ЕД липазы
Завтрак (основной прием пищи)	25 000–40 000
1-й перекус	10 000–20 000
Обед (основной прием пищи)	25 000–40 000
2-й перекус/кофе	10 000–25 000
Ужин (основной прием пищи)	25 000–40 000
3-й перекус	10 000–20 000
Итого	105 000–185 000
Layer P.&Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives and perspectives. Pancreas 2003.	

ствия, 3) высокую избирательность действия, 4) длительный эффект, 5) высокую безопасность, 6) большой опыт применения, 7) доступность для населения, 8) наличие пероральных форм.

Системные спазмолитики не отвечают большинству данных требований. Они снижают тонус внутренних органов, расширяют кровеносные сосуды, могут вызвать синдром «обкрадывания» у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий, снижение артериального давления. У ряда больных могут появляться сердцебиение, чувство жара, нарушение зрения, головокружение, атония кишечника, затрудненное мочеиспускание. У данных препаратов отсутствует избирательность в отношении сфинктера Одди.

Альтернативой является применение селективных спазмолитиков, из числа которых наиболее отвечает требованиям к идеальному спазмолитику препарат Дюспаталин (мебеверин), который является классическим миотропным спазмолитиком – блокатором натриевых каналов. Особенностью препарата является то, что при его применении сохраняется нормальная перистальтика после подавления гипермоторики. Причем не существует дозы мебеверина, которая бы полностью ингибировала перистальтику, т. е. вызывала бы гипотонию. Мебеверин обладает двумя эффектами: 1) препарат оказывает антиспастический эффект, снижая проницаемость гладкомышечных клеток для ионов натрия. В терапевтических дозах мебеверин обладает прямым блокирующим действием на натрие-

вые каналы, что и способствует ограничению притока натрия и предотвращению следующего за ним мышечного спазма; 2) мебеверин непрямым образом уменьшает отток ионов калия и вследствие этого не вызывает гипотонии.

Вторая сторона действия мебеверина заключается в следующем. В стенке пищеварительного тракта имеются b1-адренорецепторы, ассоциированные с депо ионов кальция. Эти депо постоянно восстанавливают уровень кальция из внеклеточной среды. Стимуляция данных рецепторов способствует мобилизации ионов кальция из депо внутри клетки и открытию каналов для ионов калия и, следовательно, к снижению тонуса гладкомышечных клеток. Мебеверин блокирует наполнение депо внеклеточным кальцием, и при активизации b1-адренорецепторов в присутствии препарата депо после опустошения не может снова пополниться. В результате отток ионов калия из клетки прекращается, гипотонии или релаксации не возникает. Данный эффект является основой важнейшего преимущества препарата Дюспаталин, кото-

рое заключается в нормализации тонуса сфинктера Одди [15, 16, 18, 20, 21].

Эффективность и оптимальная доза препарата установлены в рандомизированных контролируемых исследованиях. При приеме внутрь более 90% дозы мебеверина всасывается в кишечнике, но в неизменном виде препарат в крови не определяется, т. к. он метаболизируется до неактивных продуктов в стенке кишки и печени, поэтому действует только на пищеварительный тракт. Препарат зарегистрирован в 74 странах. Широко используется с 1965 г. и как эффективный спазмолитик назначается 6,5 млн пациентов каждый год. Безопасность мебеверина подтверждается длительным опытом его применения в широкой практике, а также результатами клинических исследований более чем у 3 500 пациентов, не выявивших каких-либо серьезных нежелательных побочных эффектов, в т. ч. и в исследованиях, проведенных в России [15, 16, 20–22]. Препарат можно назначать при глаукоме и гиперплазии предстательной железы, когда противопоказаны холинолитические средства [15, 16, 18].



Дюспаталин®

мебеверин

**Точность действия
против спазма и боли**

- Не влияет на нормальную перистальтику кишечника¹
- Продолжительность приема не ограничена¹
- Не обладает антихолинергическим действием¹

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Дюспаталин® от 11.09.2012




Дюспаталин®
МНН: мебеверин. Регистрационный номер: П N011303/01

Показания к применению: симптоматическое лечение боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника, связанных с синдромом раздраженного кишечника. Симптоматическое лечение спазмов органов желудочно-кишечного тракта (в т. ч. обусловленных органическими заболеваниями). **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). Беременность (в связи с недостаточностью данных). **Применение во время беременности и в период лактации:** беременность, данных по применению мебеверина беременными женщинами недостаточно. Не рекомендуется применять Дюспаталин® во время беременности. Период грудного вскармливания: информация об экскреции мебеверина или его метаболитов в грудное молоко недостаточно. Не следует принимать Дюспаталин® во время кормления грудью. **Способ применения и дозы:** для приема внутрь. Капсулы необходимо проглатывать, запивая достаточным количеством воды (не менее 100 мл). Капсулы не следует разжевывать, так как их оболочка обеспечивает длительное высвобождение препарата. По одной капсуле 2 раза в сутки, одна – утром и одна – вечером, за 20 минут до еды. Продолжительность приема препарата не ограничена. **Побочное действие:** со стороны кожных покровов: крапивница, ангионевротический отек, в том числе лица, экзантема, со стороны иммунной системы: реакция гиперчувствительности (анфилактоидные реакции). Полная информация о побочном действии представлена в инструкции по применению. **Передозировка:** отмечавшиеся симптомы передозировки носили неврологический и сердечно-сосудистый характер. Специфический антидот неизвестен. Рекомендуется симптоматическое лечение. Промывание желудка необходимо только в случае, если интоксикация выявлена в течение приблизительно одного часа после приема нескольких доз препарата. Мероприятия по снижению абсорбции не требуются. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** исследования на животных продемонстрировали отсутствие какого-либо взаимодействия между препаратом Дюспаталин® и этиловым спиртом. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. ИМН от 11.09.2012.

ООО «Збббт Лэбэраториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж
Тел. +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

www.gastrosite.ru
www.abbott-russia.ru



Abbott
A Promise for Life

Медленное высвобождение из капсул при пассаже по кишке (продолгованное действие очень важно для обеспечения стабильного эффекта), т. е. однократный прием капсулы препарата, обеспечивает отсутствие спазмов и гипотонии билиарного тракта как минимум в течение 12 часов и позволяет принимать его лишь два раза в сутки. Продолжительность курса определяется тяжестью основного заболевания и варьирует от 2–3 – 12 недель до 6 месяцев у больных билиарнозависимым панкреатитом. Количество курсов лечения в год определяется лечащим врачом с учетом тяжести течения заболевания, возможно также применение препарата «по требова-

нию», т. к. препарат начинает оказывать эффект уже после 20–30 минут приема [15, 16, 18, 20–22].

Можно сделать вывод, что патогенез нарушения пищеварения при ПХЭС оказывается сложным и многокомпонентным, включает целый ряд «перекрещивающихся», тесно связанных друг с другом патогенетических «колец». При отсутствии показаний к оперативной коррекции синдрома оптимальным путем, разрывающим описанные выше «порочные круги», является назначение комбинации панкреатина в виде энтеросолубильных минимикросфер и селективного миотропного спазмолитика мебеверина.



ЛИТЕРАТУРА

- Бурков С.Г. Постхолецистэктомический синдром // Справочник поликлинического врача. – 2005. – №1.
- Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.
- Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // Consillium medicum. – 2006. – № 2.
- Ильченко А.А. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни и краткие комментарии // Consillium medicum. – 2012. – № 8. – с. 21–29.
- Иванченкова Р.А. Правомочен ли термин «постхолецистэктомический синдром». Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 5: 185–8.
- Лаптев В.В., Цкаев А.Ю., Пивировская Н.Е., Овчинников С.В., Мортазави М.К. Методы диагностики и лечение больных с постхолецистэктомическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 5: 185–8.
- Иванченкова Р.А. Принципы лечения больных желчнокаменной болезнью после холецистэктомии // Русский медицинский журнал. – 2006. Том 14.– №5. С. 408–411.
- Тарасов К.М. Клинико-лабораторная оценка билиарной недостаточности у больных, перенесших холецистэктомию. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
- Губергриц Н.Б., Казюлин А.Н. Метаболическая панкреатология – Донецк: ООО «Лебедь», 2011. – 464 с.
- Петухов В. А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения / В. А. Петухов. – М.: ВЕДИ, 2003. – 128 с.
- Белоусова Е. А. Причины и механизмы нарушений пищеварения при билиарной патологии / Е. А. Белоусова // Симпозиум «Современные принципы коррекции нарушений пищеварения при патологии билиарного тракта», Москва, 21 окт. 2003 г. – М., 2003. – С. 3–8.
- Bile Acids and Cholestasis / Ed.: G. Paumgartner [et al.] – Dordrecht [et al.]: Kluwer Academic Publishers, 1999. – 291 p.
- Коротько Г. Ф. Секрция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. – 2-е изд. – Краснодар: [б. и.], 2005. – 312 с.
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Белый П.А. Витамины – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 544 с.
- Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 504 с.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. Руководство. – М.: Гэотармедиа, 2009
- Охлобыстин А. В., Ивашкин В. Т. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом. // Consillium medicum. – 2000. – Т. 2, № 7. – С. 27–36.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Хронический панкреатит: мифы и реалии // Фарматека. – 2010. – № 12. – С. 24–31.
- Layer, P. & Keller, J. // Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives. Pancreas 2003. – Vol 26 (1).– P. 1–7.
- Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Дюспаталин (мебеверин) в купировании болей при желчнокаменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 3. – с. 2–3
- Кучерявый Ю. А., Маев И.В., Казюлин А.Н., Пирогова А.И., Куликовская Н.С. Оценка эффективности дюспаталина в комплексной терапии больных хроническим панкреатитом с тяжелой экзокринной недостаточностью в амбулаторных условиях. // X Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство». – Тезисы докладов. – М. –2003. – С. 145. – С. 239 – 240.
- Казюлин А.Н. Болевой синдром при заболеваниях билиарного тракта // Медицинский вестник. – 2012. – № 17–18. – с. 17.