

ПРИМЕНЕНИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ЭНЗИМОВ

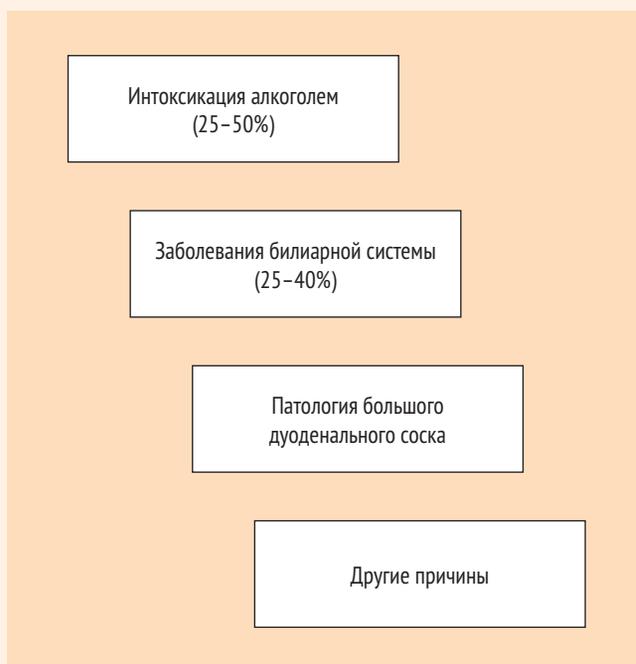
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВОЙ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА С УМЕРЕННОЙ ВНЕШЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Термином хронический панкреатит (ХП) обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью; изменениями в протоковой системе ПЖ с образованием кист и конкрементов, с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций.

За последние 30 лет отмечен двукратный рост числа больных с ХП. Это связано не только с улучшением способов диагностики хронического панкреатита, но и с увеличением употребления алкоголя в некоторых странах, усилением воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, которые ослабляют различные защитные механизмы. Кроме того, ХП значительно «помолодел». Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом снизился с 50 до 39 лет; на 30% увеличилась доля женщин. Возросла частота алкогольного панкреатита – с 40 до 75%.

ОСНОВНЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ХП

В развитии ХП играют роль многие факторы, основным среди которых является хроническая алкогольная интоксикация и заболевания билиарной системы. В развитии ХП важную роль играет панкреатическая гипертензия вследствие наличия препятствия в конечном отделе общего желчного протока, которое может быть вызвано функциональными нарушениями (спазм большого дуоденального сосочка, скрытый дуоденостаз) либо органическими поражениями (наличие холедохолитиаза, рубца, опухоли, стенозирующего папиллита). Причиной развития ХП могут быть хронические заболевания двенадцатиперстной кишки (особенно дуоденостаз). Развитию ХП могут способствовать травмы брюшной полости, в т. ч. перенесенные хирургические вмешательства на органах брюшной полости, изменения внутрибрюшного давления у беременных после родов, а также некоторые инфекции (вирусный гепатит, брюшной тиф, острые кишечные инфекции, туберкулез, сифилис), паразитарные поражения (описторхоз), прием некоторых медикаментов (мочегонные, противодиабетические, глюкокортикостероиды, сульфаниламидные препараты, азатиоприн). Панкреатит могут вызвать неправильно проведенные обследования (ЭРХПГ), заболевание паращитовидных желез, пороки развития поджелудочной железы (кольцевидная железа), а также кистозный фибромуковисцидоз.



ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА АЛКОГОЛЬНОГО ХП

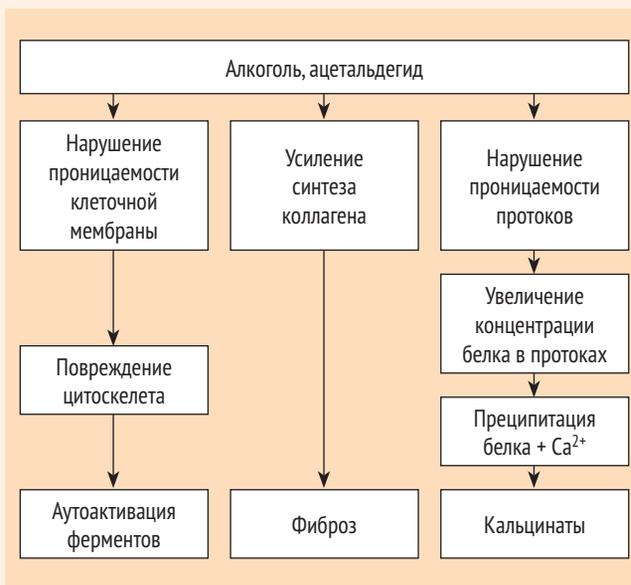
В патогенезе алкогольного панкреатита участвуют несколько механизмов.

1. Этанол вызывает спазм сфинктера Одди, что приводит к развитию внутрипротоковой гипертензии, и стенки протоков становятся проницаемыми для ферментов. Последние активируются, «запуская» аутолиз ткани ПЖ.

2. Под влиянием алкоголя изменяется качественный состав панкреатического сока, в котором содержится избыточное количество белка и имеется низкая концентрация бикарбонатов. В связи с этим создаются условия для выпадения белковых преципитатов в виде пробок, которые затем кальцифицируются и обтурируют панкреатические протоки (кальцифицирующий панкреатит).

3. Этанол нарушает синтез фосфолипидов клеточных мембран, вызывая повышение их проницаемости для ферментов.

4. Непосредственное токсическое действие этанола и его метаболитов на клетки ПЖ, снижение активности фермента оксидазы, что приводит к образованию свободных радикалов, ответственных за развитие некрозов и воспаления с последующим фиброзированием и жировым перерождением ткани ПЖ.



5. Этанол способствует фиброзу мелких сосудов с нарушением микроциркуляции.

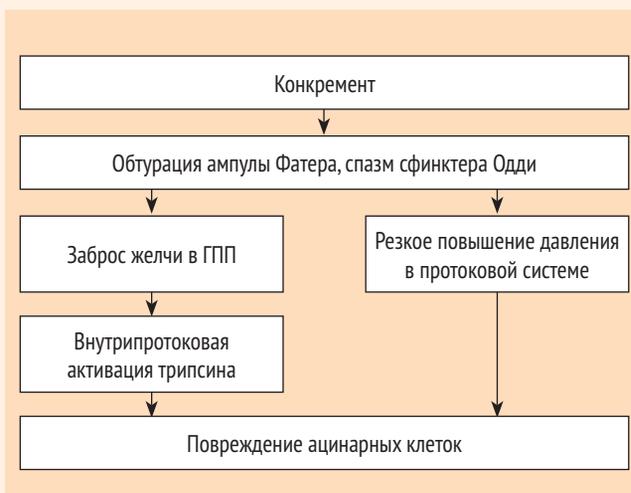
ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА БИЛИАРНОГО ХП

1. Анатомическая близость мест впадения общего желчного и панкреатического протоков в двенадцатиперстную кишку в силу разных причин может приводить к рефлюксу желчи, в результате чего активируется трипсиноген.

2. Вследствие обструкции протока или ампулы дуоденального сосочка развивается гипертензия в протоке ПЖ с последующим разрывом мелких панкреатических протоков. Это приводит к выделению секрета в паренхиму железы и активации пищеварительных ферментов. Частые рецидивы билиарного панкреатита обычно возникают при миграции мелких и очень мелких камней (микролитов).

3. Дуоденопанкреатический рефлюкс, возникающий на фоне атонии сфинктера Одди, особенно при наличии дуоденальной гипертензии.

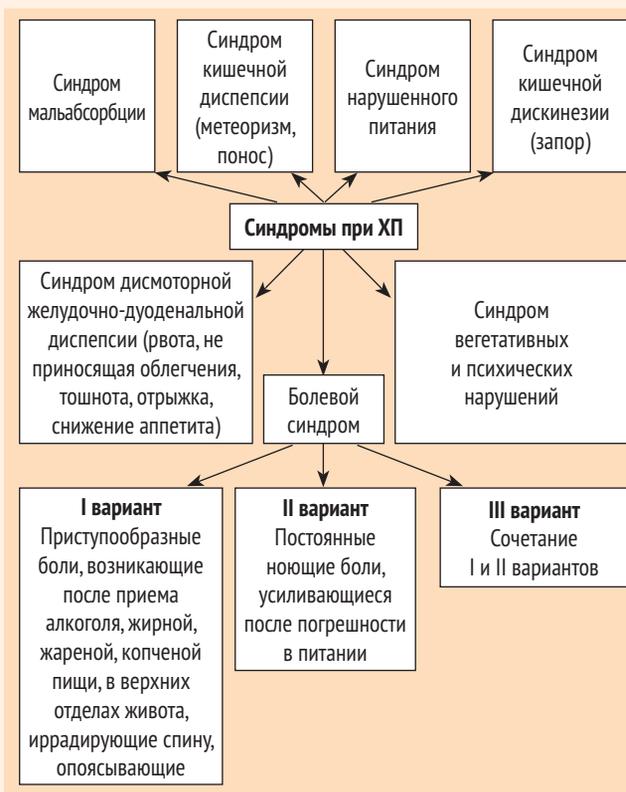
4. При язвенной болезни ХП развивается вследствие отека фатерова сосочка (папилит) с вторичным затруднением оттока панкреатического секрета. А гиперацидность желу-



дочного сока с чрезмерной стимуляцией ПЖ соляной кислотой в условиях затруднения оттока приводит к внутрипротоковой гипертензии.

ОСНОВНЫЕ СИМПТОМЫ ХП

ХП относится к патологии, которая характеризуется неспецифичностью клинических проявлений. Клиника ХП во многом зависит от фазы заболевания и тех причин, которые вызвали панкреатит, а также от состояния других органов пищеварения. Около 1/4 заболеваний протекает бессимптомно, особенно в начальном периоде. Затем появляется боль в верхней половине живота, которая нередко многие годы служит единственной жалобой больного. Спустя 3–10 лет присоединяются внешнесекреторная недостаточность и связанные с ней диспепсические синдромы и стеаторея. Несколько раньше (не у всех больных) резко снижается толерантность к углеводам, появляются кальцинаты в железе. Подобная закономерность наблюдается не всегда. Боль в левом подреберье, и особенно опоясывающего характера, принято относить к патогномичным признакам хронического панкреатита, однако в действительности она встречается не более чем у 30–35% больных. Группа диспепсических жалоб при хроническом панкреатите включает изжогу, тошноту, рвоту, порою неукротимую (не приносящую облегчения), отрыжку. Многие из этих жалоб связаны с сопутствующими функциональными поражениями органов ЖКТ. При длительном течении заболевания присоединяются панкреатогенные поносы.



ЧАСТОТА РАЗЛИЧНЫХ СИМПТОМОВ ПРИ ХП

Безусловно, в клинической картине ХП превалирует болевой абдоминальный синдром. Он является наиболее ярким проявлением ХП и составляет основу жалоб около 80–90% пациентов с ХП, которые приходят на прием к врачу. Является причиной утраты трудоспособности страдающих этим заболеванием пациентов, определяя необходимость в амбулаторном, а нередко и стационарном лечении. Разнородность популяции пациентов с ХП, субъективный характер болевого синдрома, его полиморфизм и интермиттирующее, с различной частотой приступов течение создают определенные сложности в проведении дифференциальной диагностики и адекватной оценки состояния пациента. А недостаточная эффективность применяемых лечебных манипуляций для купирования абдоминального болевого синдрома.



ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕВОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ХП

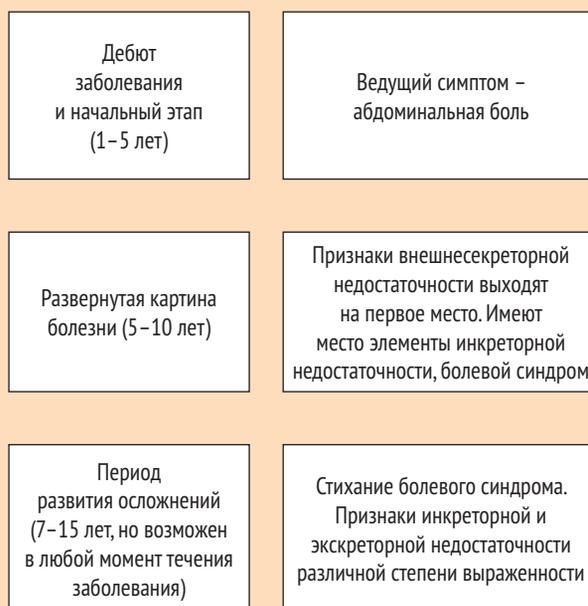
Характер и направленность изменений ткани ПЖ при ХП, в т. ч. их роли в инициации и поддержании болевого синдрома, продолжает изучаться. На сегодня ключевыми считают:

- повышение давления внутри панкреатических протоков и их расширение вследствие закупорки конкрементами;
- непосредственное раздражение болевых рецепторов находящимися вне протоков пищеварительными ферментами;
- раздражение болевых рецепторов биологически активными веществами, образующимися в очаге воспаления;
- растяжение капсулы ПЖ вследствие воспалительного отека и/или образования псевдокист, которые могут достигать гигантских размеров;
- пролонгирование контакта клеточных метаболитов с болевыми рецепторами вследствие разрастания соединительной ткани вокруг очага (-ов) воспаления.



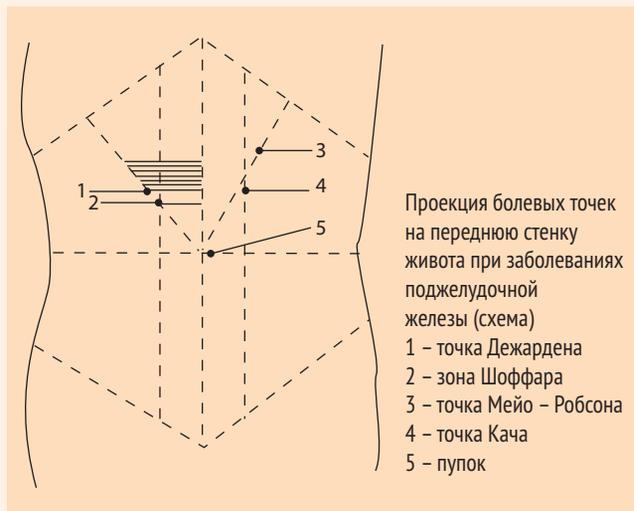
ЭВОЛЮЦИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ХП

Первые годы от начала клинической манифестации заболевания боли чаще локализуются в верхних отделах живота, больше слева (при билиарном ХП возможен эпицентр болей и в правом подреберье), часто весьма интенсивные, нередко иррадируют в спину и характеризуются постпрандиальным усилением (чаще через 30 мин). Клинические симптомы могут сменять друг друга, доминируя в зависимости от стадии заболевания. Так, со временем выраженность боли может стихать, тупые и ноющие боли могут сменяться коликообразными без четкой локализации, постпрандиальное усиление становится более поздним (через 2 ч после еды), исчезает иррадиация. Данная динамика симптомов может являться признаком прогрессирующей атрофии (фиброза) паренхимы ПЖ с развитием экзокринной панкреатической недостаточности. По мере прогрессирования воспалительного и некротического процесса в поджелудочной железе происходит замещение паренхиматозной ацинарной ткани фиброзной. В результате происходит эволюция абдоминального болевого синдрома (он наблюдается реже, выраженность его становится меньше), и на первое место выходят симптомы внешнесекреторной недостаточности, клинически проявляющейся диареей, метеоризмом.



ПРОЕКЦИИ БОЛЕВЫХ ТОЧЕК

Верификация боли в простейшем случае проводится с помощью пальпации. При превалировании воспалительно-деструктивных процессов в области головки ПЖ характерна болезненность в холедохопанкреатической зоне (треугольник Шоффара) и точке Дежардена. При вовлечении в процесс тела и хвоста ПЖ боль локализуется соответственно в зоне Губергрица – Скульского, точке Губергрица и зоне Мэйо – Робсона (левый реберно-позвоночный угол). Несмотря на то что указанные места пальпации болезненны, сама брюшная стенка мягкая и защитная реакция ее мышц на пальпацию зачастую отсутствует. Возможно появление на коже зон гипералгезии Захарына – Геда (VIII–X грудные сегменты). Часто положителен симптом Кача (зона кожной гиперестезии в левом подреберье соответственно иннервации VIII грудного сегмента слева). Локализация панкреатических точек представлена на *рисунке* (приводится по Ю.В. Белоусову, 2000).



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕБНЫХ ПОДХОДОВ В ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Лечение ХП прежде всего заключается в оценке возможностей этиотропного и патогенетического купирования болевого синдрома, коррекции экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ, лечения сопутствующих заболеваний, исключении этиологических факторов (алкоголь, табакокурение, обструкция, ЛП). При наличии обструктивных явлений панкреатических и желчных протоков прибегают к стентированию, внутрипротоковой литотрипсии, литоэкстракции и применению анальгетиков и спазмолитиков. При псевдокистах прибегают к дренированию либо к резекции ПЖ. При билиарном панкреатите основное значение имеет терапия патологии билиарного тракта, хирургическое лечение желчнокаменной болезни, применение спазмолитиков и панкреатических ферментов. При ХП с болью без признаков обструкции, крупных кист, явной билиарной патологии эффективным является нейролизис чревного сплетения, использование адекватных доз панкреатических ферментов, спазмолитиков. За последние годы появились новые альтернативные методики купирования боли, которые только начинают внедряться в экономически развитых странах: импульсная радиочастотная терапия с целью направленной нейродеструкции в области чревного сплетения, противовоспалительная лучевая терапия.

Эффективность лечебных подходов при болевом абдоминальном синдроме при ХП (P.A. Banks, 2008)	
Лечебный подход	Эффективность
Исключение алкоголя	Низкая/средняя
Анальгетики, спазмолитики	Средняя
Панкреатические ферменты	Средняя
Нейролизис	Средняя (кратковременно)
Дренаж псевдокист	Высокая
Декомпрессия протоков	Средняя
Литотрипсия/литоэкстракция	Средняя

КУПИРОВАНИЕ АБДОМИНАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ХП

В зависимости от выраженности болевого синдрома при ХП можно выделить четыре уровня возможных анальгетических воздействий. Согласно рекомендациям ВОЗ купирование болевого синдрома при хроническом панкреатите должно проводиться поэтапно согласно следующей схеме. Отсутствие эффекта на одном этапе диктует необходимость перехода на следующий, при этом рекомендации предыдущего остаются в силе. Лечение включает соблюдение режима и диетические рекомендации, назначение ферментных препаратов. Эффективной является комбинация с антисекреторными препаратами (предпочтительно блокаторы протонного насоса). Добавление антисекреторных препаратов способствует повышению рН в просвете двенадцатиперстной кишки, что не только повышает эффективность вводимых дигестивов, но и снижает стимулированную эндогенную секрецию ПЖ. До сих пор применение анальгетиков остается одним из важнейших методов купирования боли у больных ХП. При отечно-интерстициальной стадии панкреатита, т. е. при обострении ХП, анальгетики вводятся парентерально, начиная с парацетамола и нестероидных противовоспалительных средств. Путем повышения эффективности обезболивающей терапии является дополнительное включение в схему психотропных препаратов (нейро-

Этап 1	<ul style="list-style-type: none"> ■ строгое воздержание от алкоголя; ■ по возможности от табакокурения; ■ максимальное ограничение животных жиров в рационе; ■ заместительная ферментная терапия
Этап 2	<ul style="list-style-type: none"> ■ применение спазмолитиков и/или анальгетиков, ИПП
Этап 3	<ul style="list-style-type: none"> ■ прием нейролептиков
Этап 4	<ul style="list-style-type: none"> ■ назначение опиоидных анальгетиков (кроме морфина)

лептики, антидепрессанты, транквилизаторы), оказывающих как прямое анальгезирующее, так и потенцирующее действие в отношении ненаркотических анальгетиков. При их неэффективности могут быть применены наркотические анальгетики. Неэффективность вышеуказанных мероприятий служит показанием к хирургическому лечению.

РОЛЬ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ В ТЕРАПИИ ХП

В случае развития внешнесекреторной панкреатической недостаточности, например при развитии фиброза или липоматоза органа, в просвете двенадцатиперстной кишки развивается недостаток панкреатических ферментов. Вследствие ферментативного дефицита слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки по механизму отрицательной обратной связи усиливает выработку холецистокинина-панкреозимина (ХЦК-ПЗ), который, стимулируя панкреатическую секрецию, усугубляет процессы воспаления и аутолиза, повышает уровень внутрипротоковой гипертензии. Многочисленными исследованиями доказано, что при приеме панкреатических ферментов в просвете двенадцатиперстной кишки по механизму «отрицательной обратной связи» происходит инактивация холецистокинин-рилизинг-фактора с последующим снижением экспрессии ХЦК-ПЗ. Создание относительного функционального покоя органу благоприятно отражается на состоянии ПЖ не только при собственно воспалительном процессе, но и при многочисленных сопутствующих ХП изменениях: ишемии, вовлечении в процесс окончаний нервных волокон, фибротических изменениях в паренхиме.



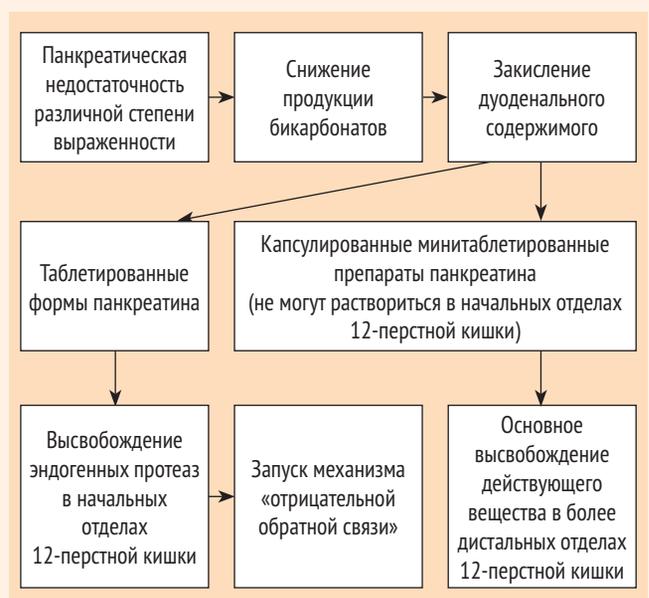
ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ В КУПИРОВАНИИ БОЛИ

Эффективность препаратов панкреатина объясняется тем фактом, что трипсин, входящий в состав панкреатина, оказывает ингибирующее действие на панкреатическую секрецию. Механизм действия заключается в инактивации холецистокинин-рилизинг-фактора с последующим снижением экспрессии холецистокинина, являющегося одним из основных стимуляторов секреции ПЖ. Для блокады панкреатической секреции содержание трипсина в просвете ДПК должно составлять 150–300 мг в течение 1 ч. В конце 1970-х гг. был описан механизм обратной связи блокирования панкреатической секреции панкреатином у человека [4], а спустя 10-летие несколько независимых групп исследователей подтвердили, что внутрикишечное введение трипсина или химо-трипсина ингибирует секрецию ферментов ПЖ. Таким образом, представляется логичным, что у пациентов с ХП сниженная секреция панкреатических ферментов при внешнесекреторной недостаточности может приводить к гиперстимуляции ПЖ высокими уровнями холецистокинина в плазме крови и, следовательно, к появлению или усугублению болевого абдоминального синдрома. Таким образом, открытие механизма отрицательной обратной связи позволило G. Isakson и I. Ihse еще в начале 1980-х гг. обосновать применение полиферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения боли при ХП посредством дуоденопанкреатического механизма обратной связи.



ПРЕИМУЩЕСТВА ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФОРМ ПАНКРЕАТИНА

Огромное значение в современной панкреатологии придается обсуждению вопроса о том, какие препараты панкреатина – капсулированные или таблетированные – наиболее эффективны в лечении болевой формы ХП. Большинство панкреатологов придерживается точки зрения, что таблетированные препараты панкреатина с высокой ферментной активностью лучше подходят в этом случае. Это мнение базируется на результатах проведения 5 больших плацебо-контролируемых исследований, в которых было изучено клиническое влияние на болевую форму ХП капсулированных и таблетированных ферментных препаратов. В целом в двух контролируемых исследованиях, в которых изучалось влияние на выраженность абдоминальной боли таблетированных препаратов панкреатина, было показано, что на фоне лечения подобными препаратами боли или исчезали, или существенно уменьшались. В трех других контролируемых исследованиях продемонстрировано отсутствие достоверного влияния на выраженность боли капсулированных микрогранулированных препаратов панкреатина.



МЕЗИМ® ФОРТЕ 10 000 И МЕЗИМ® 20 000

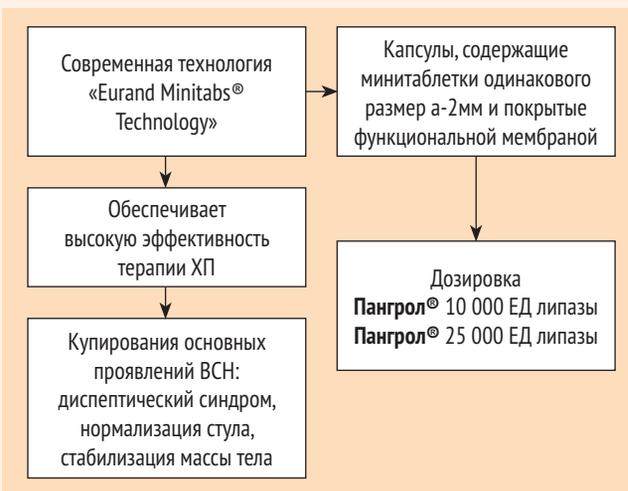
Из арсенала ЛС, используемых для терапии ХП с болевым синдромом и умеренными проявлениями внешнесекреторной недостаточности ПЖ, в первую очередь необходимо назвать Мезим® Форте 10 000 и Мезим® 20 000. Доза препарата Мезим® определяется индивидуально, в зависимости от характера заболевания, степени нарушения пищеварения, объема принимаемой пищи, диеты, которой придерживается пациент. Для купирования абдоминальной боли у больных ХП Мезим® Форте 10 000 следует назначать по 1–2 таб. во время каждого основного приема пищи. При выраженном болевом синдроме проводится коррекция дозы, т. к. увеличение концентрации вводимых per os в составе ферментного препарата протеаз будет способствовать скорейшему достижению желаемого клинического эффекта. Целесообразно при увеличении дозировки использовать Мезим® 20 000, т. к. снижение количества таблеток повышает комплаентность и является экономически выгодным. Критерий прекращения лечения Мезим® 10 000 / Мезим® 20 000 при изолированном болевом синдроме – стойкое купирование болей (обычно этого удается достичь к 10–14-му дню от начала лечения). В дальнейшем возможен прием препарата в

Клинический вариант ХП	Доза	Длительность приема
С изолированным болевым синдромом	При умеренной выраженности боли: 1 таб. МЕЗИМ ФОРТЕ® 10 000 3 раза в день При выраженной боли: МЕЗИМ® 20 000 3 раза в день (наряду с приемом спазмолитиков либо анальгетиков)	До купирования боли (в среднем 10–14 дней), затем – по требованию
С болевым синдромом и внешнесекреторной недостаточностью	В среднем по 1 таб. МЕЗИМ® 20 000 на каждый прием пищи	От 10 дней до 1 месяца, затем – по требованию

режиме on demand (по требованию). При сочетании у больного ХП болевого абдоминального синдрома и синдрома экзокринной недостаточности поджелудочной железы именно последний будет определять длительность заместительной полиферментной терапии вплоть до необходимости в тяжелых случаях выраженной внешнесекреторной недостаточности постоянно-го приема высокодозированных форм Мезим® 20 000.

ПАНГРОЛ® 10 000 И ПАНГРОЛ® 25 000

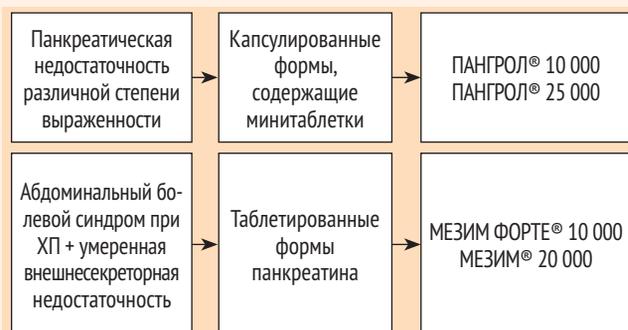
В настоящее время появились новые препараты, произведенные по революционной технологии «Eurand Minitabs® Technology» – Пангрол® 10 000 и Пангрол® 25 000, представляющие собой капсулы с минитаблетками. Оболочка не растворяется под действием желудочного сока, освобождение ферментов происходит только в слабощелочной среде тонкого кишечника. За счет более полного высвобождения липазы (до 95%) и ее пролонгированного действия в кишечнике, а также равномерности перемешивания и оптимальной активации ферментов достигается высокая эффективность терапии препаратом Пангрол®. Немаловажно отсутствие разницы между минитаблетками и миномикросферами в отношении гастроинтестинального транзита и влияния на клиническую симптоматику ХП.



РАЗЛИЧНЫЕ ФОРМЫ ПАНКРЕАТИНА В ТЕРАПИИ ХП

Терапия ХП должна проводиться дифференцированно, в зависимости от ведущего клинического синдрома и стадии заболевания. Заместительная терапия экзокринной панкреатической недостаточности в исходе ХП проводится при наличии стеаторе и более 15 г жира в сутки, прогрессирующей потере массы тела и диспепсических нарушениях. Разовая доза ферментов должна содержать не менее 20 000–40 000 ед. липазы. Предпочтение отдается препаратам, максимально эффективно корректирующим нарушение процессов пищеварения (Пангрол®).

В случае преобладания абдоминального болевого синдрома для купирования симптомов заболевания целесообразнее прием таблетированных форм панкреатина (Мезим® Форте 10 000 и



Мезим® 20 000). Различные дозировки препаратов Пангрол® и Мезим® позволяют подобрать наиболее адекватную дозу и добиться быстрого купирования клинической симптоматики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.