

РАЗМЫШЛЕНИЯ ПО ПОВОДУ СТАТЬИ ПРОФЕССОРА Ю. В. ВАСИЛЬЕВА «ВСЕГДА ЛИ ФЕРМЕНТНЫЕ И АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРАВИЛЬНО ИСПОЛЗУЮТСЯ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА?»*

Губергриц Н. Б., президент Украинского клуба панкреатологов, профессор

Донецкий национальный медицинский университет, Украина; Кафедра внутренней медицины №1

Губергриц Наталья Борисовна

E-mail: nbg@pisem.net

РЕЗЮМЕ

Статья является обсуждением спорных моментов, опубликованных в статье проф. Ю. В. Васильева. Обсуждается обоснование противопоказаний к назначению ферментных препаратов и уточняются ситуации, позволяющие сузить эти противопоказания. Проводится обоснование нецелесообразности назначения мощных антисекреторных препаратов при хроническом панкреатите с выраженной внешесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Автор показывает целесообразность назначения в этих случаях альгинатов. Указаны спазмолитики выбора в лечении хронического панкреатита.

Ключевые слова: хронический панкреатит, гиперферментемический панкреатит, гипоферментный панкреатит, лечение, антисекреторные препараты, ферментные препараты, спазмолитики.

SUMMARY

The article is a discussion of controversial points published in the article of prof. Y. V. Vasilyev. It presents substantiation of contraindications for enzymatic preparations and specification of situations when these contraindications could be reduced. There was proved inexpediency of powerful antisecretory drugs in chronic pancreatitis with severe exocrine pancreatic insufficiency. Author showed reasonableness of alginates in such cases. There were specified spasmolytics of choice in chronic pancreatitis therapy.

Keywords: chronic pancreatitis, hyperfermentemic pancreatitis, hypoferment pancreatitis, treatment, antisecretory drugs, enzymatic preparations, spasmolytics.

На мой взгляд, статья Юрия Васильевича посвящена очень актуальному и дискуссионному вопросу. Действительно, во врачебной практике сложилась определенная схема, стандартный взгляд на лечение хронического панкреатита. Как-то само собой разумеется, что в терапию больного с хроническим панкреатитом необходимо включать указанные в названии статьи группы препаратов. Но все же многократно убеждаюсь на практике в исключительной правильности высказывания выдающегося русского терапевта Георгия Федоровича Ланга: «Схемы нужны только плохим врачам». Можно было бы порассуждать о стандартах диагностики и лечения вообще, но это, безусловно, выходит за рамки размышлений по поводу статьи проф. Ю. В. Васильева. Но к чему действительно не стоит

подходить стандартно, так это к лечению хронического панкреатита.

Прежде всего хотелось бы обсудить те моменты, которые касаются неправильного применения ферментных препаратов на практике. Безусловно, противопоказанием к назначению этих средств являются острый панкреатит и обострение хронического панкреатита. Юрий Васильевич отмечает определенное противоречие между этими противопоказаниями, указанными в каждом справочнике, и бытующим подходом к назначению ферментных препаратов для купирования панкреатической боли. На самом деле противоречия нет. Не только в работах российских авторов, но и в зарубежных работах на высоком доказательном уровне показано анальгезирующее влияние ферментных пре-

* Статья Ю. В. Васильева была опубликована в журнале «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», № 7, 2008, с. 4–17)

паратов. Назовем наиболее доказательное из этих исследований — метаанализ 6 рандомизированных исследований, проведенный A. Brown и соавт. (1997) [6] (уровень доказательности A). Однако очень важно, что наличие анальгетического действия в отношении панкреатической боли продемонстрировано только для особой категории ферментных препаратов — безоболочечных средств. К ним относятся виоказе, кузим, котазим и др., которые не зарегистрированы в странах СНГ. Было показано, что анальгетический эффект безоболочечных ферментных препаратов реализуется преимущественно в отношении постоянной, а не рецидивирующей боли, у пациентов без расширения протоков поджелудочной железы и при отсутствии стеатореи, а у имеющих лишь легкую или средней тяжести панкреатическую недостаточность, преимущественно у пациентов молодого возраста, женского пола. Менее эффективным было лечение при алкогольной этиологии заболевания. В связи с тем что боль купировалась не у всех категорий пациентов, эффективность безоболочечных ферментных препаратов отмечалась только у 45–60% больных.

К сожалению, в российской и украинской медицинской литературе можно встретить малодоказательные исследования, распространяющие способность купирования боли на другие ферментные препараты, в частности на таблетированные препараты с одной оболочкой. Но такие средства давно устарели и целесообразность изучения давно забытых в Европе препаратов (некоторые из них применяют только «по требованию» — при переизбытке, но не при заболеваниях поджелудочной железы) вызывает большие сомнения. Что касается микросферических ферментных препаратов, то их способность купировать панкреатическую боль имеет высокодоказательную основу. Так, в исследовании O. J. Ramo и соавт. (1989) [7] (уровень доказательности B) больные хроническим панкреатитом сами регулировали дозу микросферического ферментного препарата, выбирая такую, которая приводила к снижению интенсивности боли. Оказалось, что больные принимали для купирования боли 480–960 Ед. FIP протеаз на прием. Важно отметить, что такое лечение было эффективным и у больных с тяжелой панкреатической недостаточностью, и при алкогольной этиологии хронического панкреатита, как при болезни «малых», так и «больших» протоков. Эффективность не зависела от пола и возраста больных, была отчетливой и при постоянной, и при рецидивирующей боли. Это только первый аспект применения ферментных препаратов, на который мне хотелось бы обратить внимание.

Второй аспект. Все же почему обострение хронического панкреатита является противопоказанием к назначению ферментных препаратов, хотя они действительно купируют боль? Все дело в том, что существует процесс эндосекреции панкреатичес-

ких ферментов, то есть процесс поступления ферментов поджелудочной железы в кровь в норме. Так, доказано, что наличие панкреатических ферментов в крови здоровых людей обусловлено возможностью их всасывания в тонкой кишке, инкреции ферментов на уровне органа (то есть ферменты, покинув экзосекреторно клетку-продуцент через апикальную мембрану, транспортируются затем из ацинусов и мелких выводных протоков в интерстиций, а оттуда — в кровь и лимфу), истинной инкрецией гидролаз клетками-продуцентами (то есть транспорт ферментов из ацинарных клеток через базолатеральные мембраны в интерстиций, а оттуда — в кровь и лимфу). Еще один возможный механизм поступления панкреатических ферментов в кровь — из разрушенных ациноцитов (в норме небольшое количество ацинарных клеток разрушается) [3]. Естественно, в случае деструкции паренхимы поджелудочной железы при остром или обострении хронического панкреатита возникает патологическое «уклонение» ферментов в кровь, в соответствии с которым формируется гиперферментемия. Если на этом фоне больной дополнительно будет принимать ферментные препараты, часть гидролаз из которых будет всасываться в тонкой кишке, то гиперферментемия усугубится. Это, в свою очередь, приведет к усилению интоксикации, нарастанию ферментно-ингибиторного дисбаланса в крови, а впоследствии и в ткани поджелудочной железы с усугублением деструкции ее паренхимы. Вот какова основа противопоказаний для назначения ферментных препаратов при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита.

Здесь, на мой взгляд, необходимо вспомнить о существовании двух принципиальных типов хронического панкреатита: гиперферментемического и гипоферментного. При гиперферментемическом панкреатите, то есть при таком, который сопровождается повышением активности ферментов поджелудочной железы в крови (моче), ферментные препараты, безусловно, противопоказаны. И почему — объяснено выше. Но если у больного гипоферментный панкреатит, когда нет деструкции ткани поджелудочной железы, а значительно преобладают атрофия паренхимы, фиброз железы и следующее за ними уменьшение продукции ферментов, то здесь назначение ферментных препаратов не только показано, но и необходимо. Предполагаю, что мне можно возразить — при гипоферментном панкреатите особых болей нет. Нужно ли здесь применять ферментные препараты для купирования боли или их предназначение в данном случае — только компенсация внешнесекреторной

недостаточности поджелудочной железы? Сразу же отвечаю: при гипоферментном панкреатите есть целый ряд причин и механизмов для развития достаточно интенсивной панкреатической боли, которую нужно купировать. Следовательно, ограничением для применения ферментных препаратов является гиперферментемия, которая практически обязательно имеет место при остром панкреатите и очень часто — при обострении хронического. Поэтому так и сформулированы противопоказания в справочниках. Но из этих противопоказаний необходимо удалить гипоферментный хронический панкреатит, когда ферментные препараты абсолютно показаны. А таких больных очень много.

Я не совсем согласна с проф. Ю. В. Васильевым, что решать вопрос о назначении ферментного препарата при хроническом панкреатите нужно на основании разделения заболевания в зависимости от стадии (обострение, вялотекущее течение, ремиссия). Такое разделение носит весьма субъективный характер. Там, где один врач определит стадию обострения, другой будет иметь совсем другое мнение, то есть четких границ нет. А значит, и нельзя такое разделение использовать в качестве критерия для назначения или, наоборот, отказа от назначения ферментных препаратов. А вот разделение хронических панкреатитов на гиперферментемические и гипоферментные совершенно объективно. Достаточно исследовать активность ферментов крови, особенно панкреатоспецифических ферментов (панкреатической изоамилазы, трипсина), — и решение готово. Если показатели ферментов не повышены, то это гипоферментный панкреатит и ферментные препараты назначать нужно. Если активность ферментов крови повышена — ферментные препараты назначать нельзя.

Юрий Васильевич совершенно прав, что в ряде случаев при назначении ферментных препаратов с высокой активностью липазы возникают запоры. Но это свидетельствует об избыточной дозе препарата. Правильно подобранная доза должна лишь возмещать недостаток продукции липазы. В этом отношении существуют конкретные рекомендации по дозированию ферментных препаратов по активности липазы в зависимости от состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы (например, в зависимости от результатов фекального эластазного теста). В данных размышлениях не считаю возможным писать об этих рекомендациях, так как они опубликованы в целом ряде руководств по панкреатологии.

Перейду к размышлениям по поводу той части статьи Юрия Васильевича, которая касается применения антисекреторных препаратов при хроническом панкреатите. И снова соглашаюсь с тем, что далеко не всегда нужны мощные антисекреторные средства, в частности ингибиторы протонной помпы. При гиперферментемическом хроническом

панкреатите они нужны, так как помогают обеспечить одно из основных направлений терапии заболевания — создание «функционального покоя» поджелудочной железе. При гипоферментном хроническом панкреатите нельзя так мощно подавлять желудочную, а за ней и панкреатическую секрецию. Ведь в последней ситуации поджелудочная железа и так продуцирует мало ферментов. Зачем же ее еще больше подавлять?! Если кратко перечислить возражения против ингибиторов протонной помпы при гипоферментном хроническом панкреатите, то они следующие:

- подавление секретинной стимуляции поджелудочной железы (и без того уже есть гипоферментия);
- снижение активности ферментов поджелудочной железы в необычной для них среде, а также нарушение активации пепсиногена в пепсин, для которой нужна pH 1,0–3,0;
- может возникнуть ситуация, когда ферменты поджелудочной железы при измененной pH вообще не будут активироваться (необходимо учитывать, что «коридор» pH для активации панкреатических ферментов довольно узок: для липазы — pH 5,5–7,5, оптимальная pH для действия трипсина — 7,8–8,0, для амилазы — 5,8–6,2) [3];
- снижение бактерицидности дуоденального содержимого, что приводит к значительному повышению риска развития синдрома избыточного бактериального роста (при малом поступлении панкреатических ферментов в просвет тонкой кишки при гипоферментном панкреатите и так уже снижается бактерицидность кишечного содержимого, а ингибиторы протонной помпы, подавив желудочную и остатки панкреатической секреции, будут способствовать еще большему снижению бактерицидности); это может сопровождаться усугублением диареи и метеоризма.

При гипоферментных панкреатитах в случае необходимости нужны менее мощные антисекреторные средства (H_2 -блокаторы, селективные М-холинолитики, антациды, альгинаты). Хотелось бы особо отметить альгинаты, в частности гавискон. Его антацидное действие минимально, поэтому в ряде случаев при гипоферментных панкреатитах гавискон является препаратом выбора. Следует упомянуть что при гипоферментных панкреатитах часто формируется дуоденогастроэзофагальному рефлюксу. Таким больным показан гавискон. В отличие от обычной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в такой ситуации антисекреторные средства назначать нельзя. Показаны ферментные препараты, которые будут способствовать ускорению гидролиза нутриентов и уменьшению дуоденостаза, а также гавискон, который защитит

слизистую пищевода от кислоты и желчных кислот. Кроме того, препарат не приводит к инактивации панкреатических ферментов и не тормозит превращение пепсиногена в пепсин; обладает высокой сорбционной активностью в отношении соляной кислоты, пепсина, желчных кислот; имеет пребитические свойства; оказывает прокинетическое и обволакивающее действие; стимулирует регенерацию; является цитопротектором [1].

Безусловно, при хроническом гиперферментическом панкреатите остается обоснованным назначение М-холинолитиков, особенно селективных (гастроцепин, бускопан и др.). Хочу напомнить, что М-холинолитики наряду с H_2 -блокаторами подавляют панкреатическую секрецию не только через снижение продукции соляной кислоты, то есть через подавление секретинной стимуляции, но действуют и прямо на ацинарную клетку. Кроме того, М-холинолитики обладают выраженным спазмолитическим действием на сфинктер Одди, улучшают микроциркуляцию в поджелудочной железе [2, 4]. Эти свойства обеспечивают М-холинолитикам еще долгую жизнь в панкреатологии в отличие от терапии гастродуоденальных язв, где эти препараты потеряли свое значение.

Не могу согласиться с проф. Ю. В. Васильевым в том, что М-холинолитики назначают вместе с другими спазмолитиками для устранения спазма сфинктера Одди, который возникает вследствие влияния этих М-холинолитиков. Наоборот, как было указано выше, эта группа препаратов — традиционная для купирования спазма сфинктера Одди [5]. Комбинация спазмолитиков, безусловно, целесо-

образна, но совершенно с другой позиции. Просто целесообразно действовать на такую маленькую, но имеющую чрезвычайно сложную нейрогуморальную регуляцию структуру, как сфинктер Одди, спазмолитиками с разным механизмом действия. Например, в нашей клинике в качестве базисного спазмолитика при хроническом панкреатите используют дюспаталин (имеют значение селективность действия при выраженном спазмолитическом эффекте, невозможность спровоцировать гипотонию сфинктера Одди, отсутствие системного спазмолитического действия, длительность эффекта). Одновременно с дюспаталином часто назначают другие спазмолитики, в том числе селективные М-холинолитики.

Безусловно, Юрий Васильевич прав в том, что хронический панкреатит относится к заболеваниям, в отношении которых очень часто имеет место гипердиагностика. Это, конечно, требует особо тщательного подхода к диагностике.

В заключение хочу выразить благодарность проф. Ю. В. Васильеву за призыв к размышлению и привести высказывание И. П. Павлова: «Думайте, думайте! Если вы не привыкнете думать и не сделаете живой организм и весь ход жизни предметом настойчивого и страстного думанья, то от всей вашей дальнейшей деятельности останется только ремесло и оно вас разочарует и приведет к отчаянию».

ЛИТЕРАТУРА

1. Успенский, Ю. П. Альгинаты — новые средства на основе природных соединений в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и других кислотозависимых заболеваний органов пищеварения/Ю. П. Успенский и др.//Метод. рекомендации. Минздравсоцразвития РФ, Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова. — СПб.: 2008. — 33 с.
2. Дегтярева, И. И. Заболевания органов пищеварения/И. И. Дегтярева. — Киев: Демос, 2000. — 321 с.
3. Коротько, Г. Ф. Секрета поджелудочной железы: 2-е изд./Г. Ф. Коротько. — Краснодар: Б. и., 2005. — 312 с.
4. Дегтярева, И. И. Новые аспекты применения пирензепина для лечения заболеваний органов пищеварения/И. И. Дегтярева, З. Хатиб, О. Л. Палладина и др.//Врач. дело. — 1997. — № 4. — С. 83–86.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения/Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
6. Brown, A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: A meta-analysis/A. Brown, M. Hughes, S. Tenner et al.//Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92. — P. 2032–2035.
7. Ramo, O. J. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency/O. J. Ramo, P. A. Puolakkainen, L. Seppala et al.//Scand. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 24. — P. 688–692.