

Современные препараты панкреатина в клинической практике

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ

Полиферментные препараты – это комбинированные многокомпонентные лекарственные средства, преимущественно животного происхождения, основным действующим субстратом которых является панкреатин в чистом виде или в комбинации с дополнительными компонентами (желчными кислотами, гемицеллюлозой, симетиконом, адсорбентами и др.).

В настоящее время фармакологический рынок чрезвычайно насыщен различными по составу и клиническим эффектам полиферментными препаратами, что определяет необходимость выделить несколько их разновидностей:

1. Таблетированные препараты панкреатина или пищеварительные ферменты растительного происхождения.
2. Препараты панкреатина с включением компонентов желчи.
3. Препараты панкреатина или пищеварительные ферменты растительного происхождения, содержащие адсорбенты, симетикон, гемицеллюлазу и т. д.
4. Капсулы, содержащие микросферы/микротаблетки панкреатина, покрытые энтеросолюбивой оболочкой.

Главными или «академическими» показаниями к назначению панкреатических ферментов являются:

- коррекция экзокринной панкреатической недостаточности;
- купирование боли у больных хроническим панкреатитом (ХП);
- нарушение полостного пищеварения любой этиологии.

Подобные показания можно встретить в инструкциях большинства применяемых в настоящее время препаратов пищеварительных ферментов. Однако, как мы видим, состав ферментных препаратов существенно отличается, не говоря уже о дозах содержащихся в них ферментов, в то время как показания являются в той или иной степени общими. Какой же препарат выбрать практическому врачу?

Актуальность проблемы подкрепляется чрезвычайной распространённостью нарушений процесса пищеварения различной степени выраженности, которые встречаются практически при всех заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Таким образом, с симптоматической целью панкреатические ферменты могут применяться при персистировании большинства гастроинтестинальных симптомов, в том числе и у здоровых лиц при переедании, «погрешностях» в питании. Однако наиболее актуальным вопросом современной гастроэнтерологии является ХП, поскольку:

- заболеваемость ХП колеблется в пределах 49,5–73,4 случаев на 100 тыс населения в год;

- за последние 30 лет отмечено двукратное увеличение числа больных острым и хроническим панкреатитом в мире;
- летальность достигает 11,9 %.

Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) обусловлен уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ в результате её атрофии, фиброза, неоплазии, либо нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку (ДПК) в силу блока выводных протоков ПЖ конкрементом, опухолью, густым и вязким секретом. Кроме того, выделяют так называемую вторичную панкреатическую недостаточность, когда панкреатические ферменты не активируются, либо инактивируются в кишечнике.

ПЖ обладает огромной резервной возможностью секретиции ферментов, поскольку в физиологических условиях она продуцирует около двух литров панкреатического сока в сутки, содержащего в 10 раз больше ферментов и зимогенов, чем требуется для нормального переваривания пищи (физиологическая гиперсекреция). Значит, для развития синдрома мальабсорбции секреторная возможность должна снизиться существенно, примерно до уровня 5–10 % от величины физиологической гиперсекреции.

На первый взгляд, лечение синдрома мальабсорбции, возникающего у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, кажется достаточно простым. Действительно, банальный пероральный приём экзогенных панкреатических ферментов с заместительной целью должен быть весьма эффективным. Однако полная коррекция клинических проявлений панкреатической недостаточности достигается не так часто, что связано с множеством различных факторов, анализ которых мы представим ниже.

У больных ХП по мере увеличения длительности заболевания секреция ферментов всё более уменьшается, причём дефицит липазы выражен в большей степени и развивается раньше, чем дефицит трипсина. Это может быть объяснено следующим:

1. Липаза по сравнению с амилазой и протеазами в большей степени подвергается инаktivации протеолитическим гидролизом.
2. Недостаточность панкреатических протеаз может быть компенсирована кишечными протеазами и пептидазами, панкреатической амилазы – амилазами слюны и кишечника. Компенсаторные возможности слюнной и желудочной липазы относительно других панкреатических ферментов значительно ниже и не могут предотвратить появление стеатореи.
3. При экзокринной недостаточности ПЖ, наряду со снижением синтеза панкреатических ферментов, наблюдается снижение секреции бикарбонатов, что приводит к прогрессирующему падению pH в ДПК. При pH ниже 5,0 липаза разрушается быстрее, чем другие ферменты. Кроме того, при снижении интрадуоденального pH происходит снижение преципитации желчных кислот, нарушается формирование мицелл, вследствие чего дополнительно нарушается всасывание жиров.

В целом, клиническая манифестация экзокринной недостаточности ПЖ зависит от ряда вторичных факторов, включающих особенности гастроинтестинальной моторики, желудочной, билиарной и тонкокишечной секреции, абсорбции, секреции гормонов и последствий абдоминальной хирургии (состояние после резекции желудка и гастрэктомии, холецистэктомии, билиодигестив-

ного шунтирования и др.). Коррекция вышеуказанных нарушений в ряде случаев может не только способствовать уменьшению проявлений внешнесекреторной панкреатической недостаточности, но и полному её купированию. Поэтому многие авторы и предпочитают разделение экзокринной недостаточности ПЖ на первичную и вторичную. Следует отметить, что у больных ХП вторичная панкреатическая недостаточность может развиваться как на фоне сохранной экзокринной функции ПЖ, так и на фоне первичной внешнесекреторной недостаточности, значительно усугубляя её.

На наш взгляд наиболее универсальными средствами, нормализующими пищеварение при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, являются препараты панкреатина, не оказывающие влияния на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника. Эти ферменты обеспечивают достаточный спектр пищеварительной активности и способствуют купированию таких клинических признаков как тошнота, урчание в животе, метеоризм, стеато-, креато- и амилорея. Входящая в полиферментный комплекс амилаза расщепляет преимущественно внеклеточные полисахариды до простых сахаров – сахарозы и мальтозы, практически не участвуя в гидролизе растительной клетчатки. Протеазы в препаратах панкреатина преимущественно представлены химотрипсином и трипсином. Липаза участвует в гидролизе нейтрального жира.

Комбинированные препараты наряду с панкреатином содержат желчные кислоты, гемицеллюлазу, симетикон, растительные желчегонные и др. Введение в препарат желчных кислот существенно изменяет его действие на функцию пищеварительных желез и моторику желудочно-кишечного тракта. Увеличивается панкреатическая секреция и холерез, стимулируется моторика кишечника и желчного пузыря. В условиях микробной контаминации кишечника происходит их деконъюгация, что в некоторых случаях способствует развитию осмотической и секреторной диареи. Необходимо помнить, что ферментные препараты, содержащие желчные кислоты противопоказаны больным с отёчными и болевыми формами ХП, поскольку они увеличивают секрецию ПЖ, стимулируют перистальтику кишечника и моторику желчного пузыря, увеличивают внутрикишечное осмотическое давление и, следовательно, болевой абдоминальный синдром.

Основная цель заместительной терапии панкреатическими ферментами заключается в обеспечении достаточной активности липазы в ДПК. Известно, что воздействие соляной кислоты на панкреатические ферменты приводит к разрушению до 90 % их количества, поэтому путём преодоления кислотного желудочного барьера явилось создание галенических форм полиферментных препаратов в кислотоустойчивой оболочке, использование которых значительно увеличивает всасывание жиров по сравнению с сопоставимой дозой панкреатина без оболочки [1].

Если постпрандиальный pH в желудке зависит как от индивидуальных особенностей секреции, так и от количества пищи и времени её нахождения в желудке, то интрадуоденальный pH зависит от остаточной секреции бикарбонатов ПЖ, секреции бикарбонатов тонкой кишкой, от разведения объёмом, а также от количества соляной и желчных кислот. Использование кислотоустойчивых форм панкреатических ферментов ставит два существенных условия – интрагастральный pH не должен превышать 5, так как в этом случае ферменты будут освобождаться от энтеросолюбильной оболочки уже в желудке, а интрадуоденаль-

ный pH должен быть не ниже 5,5 для адекватного высвобождения ферментов в ДПК.

Важнейшим фактором, затрудняющим проведение эффективной заместительной ферментной терапии, является асинхронный гастродуоденальный транспорт ферментных препаратов и пищевого комка, что наблюдается при нарушениях пассажа (стеноз привратника, состояние после ваготомии и т. д.), а также при применении ферментных препаратов сравнительно большого размера.

Большинство ферментных препаратов выпускается в виде драже или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения соляной кислотой желудочного сока. Размер большинства таблеток или драже составляет 10 мм и более. Тем не менее, известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твёрдые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм при оптимальном размере 1,4 мм [2]. Более крупные частицы, в частности ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в ДПК. В результате препараты не смешиваются с пищей и недостаточно активно участвуют в процессах пищеварения. Если таблетка или драже длительное время находятся в желудке, энтеросолюбильная оболочка разрушается, а находящиеся внутри ферменты инактивируются.

Поскольку максимальное физиологическое постпрандиальное поступление панкреатической липазы составляет приблизительно 140 000 ЕД/час в течение 4–6 часов после еды [3], а мальабсорбция не развивается, если в двенадцатиперстную кишку попадает более 5 % от нормальной максимальной продукции фермента, то для коррекции стеатореи необходимо обеспечить поступление около 28–42 000 ЕД липазы в течение 4–6 часов постпрандиального периода. В настоящее время имеется большое количество различных полиферментных препаратов, содержание липазы в которых достаточно сильно варьирует (в пределах 0–40 000). Соответственно для коррекции стеатореи необходимо использовать препараты только с высоким содержанием липазы. Однако на практике наиболее часто применяемыми оказываются «коммерчески доступные» препараты с содержанием липазы в одной таблетке (драже) в пределах 3 500–6 000 ЕД. Соответственно минимально эффективной разовой дозой для коррекции стеатореи будет приём, по крайней мере, 5–8 драже или таблеток. Однако данные относительные расчёты, несмотря на свою показательность, не учитывают того факта, что большая часть применяемой липазы в таких таблетках может быть инактивирована либо не активирована ввиду неполноценной фармакокинетики препарата и невозможности одновременного пассажа с химусом. В этом случае следует говорить не о 5–8 таблетках, а скорее – о 20–30 на приём пищи, что невозможно по психологическим причинам. Таким образом, становится понятно, почему традиционно используемое меньшее количество экзогенно принимаемых ферментов если и уменьшает стеаторею, то практически никогда не ликвидирует её.

Итак, для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания ферментов с пищевым химусом, предотвращения внутрижелудочной инактивации и адекватного пассажа из желудка в ДПК были созданы ферментные препараты панкреатина нового поколения в виде микрогранул (препарат Эрмитаж), диаметр которых не превышает 1,8 мм. Препарат покрыт энтеросолюбильной оболочкой и заключен в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворя-

Таблица. Рекомендации по подбору дозы полиферментного препарата* у больных ХП в соответствии с данными фекальной эластазы		
Состояние экзокринной функции ПЖ	Данные эластазы кала, мкг/г	Рекомендуемая доза препарата ЕД FIP липазы в сутки
Нормальная экзокринная функция ПЖ	Более 200	50 000 (1 капсула 10 000 – 5 раз в день)
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100–199	100 000 (20–25 000 – 4–5 раз в день)
Выраженная экзокринная недостаточность	Менее 100	150 000 (36–25 000 – 4–6 раз в день)
Примечание: * только для микрокапсулированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке (эрмиталь, креон, панцитрат)		

ются, микротаблетки смешиваются с пищей и постепенно поступают в ДПК. При pH дуоденального содержимого выше 5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на большой поверхности. При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка.

Таким образом, микротаблетированные препараты можно отнести к самым современным полиферментным препаратам для заместительной ферментной терапии, в том числе отвечающим современным требованиям к данным препаратам, сформулированным на основании экспериментальных, теоретических, биохимических и клинических работ [4–6]:

- препараты должны быть животного, преимущественно свиного происхождения;
- содержание достаточного количества ферментов, обеспечивающих полный гидролиз нутриентов в полости ДПК (содержание липазы на один приём пищи до 36 000 ЕД);
- наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком;
- равномерное и быстрое перемешивание с пищей;
- одновременный пассаж ферментов с пищей через привратник в ДПК;
- быстрое освобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;
- отсутствие желчных кислот в составе препарата;
- безопасность, отсутствие токсичности.

Поэтому, препаратами первого выбора при ХП с экзокринной недостаточностью можно считать препараты Эрмиталь, Креон и Панцитрат. Широко используемый мезим форте в дозах 3–6 таблеток в сутки можно использовать только для коррекции дисфункции ПЖ, возникающей при погрешностях в питании. В то время, как препарат Эрмиталь с активностью 36 000 ЕД липазы способен полностью заменить экзокринную функцию ПЖ [7].

Побочные эффекты полиферментной терапии возникают не часто и обычно не носят тяжёлого характера. Наиболее показательны в этом отношении исследования Н. Friess и соавт., применявших у здоровых добровольцев в течение 4 недель панкреатин в суточной дозе 360 000 (!) ЕД липолитической активности. Авторами не только не найдено адаптационных изменений экзо- и эндокринной функции ПЖ, изменений её размеров, но и не было отмечено существенных побочных эффектов [8], что лишний раз характеризует препараты панкреатина как достаточно безопасные.

Ферментные препараты при ХП с внешнесекреторной недостаточностью назначают пожизненно, однако доза может варьировать в зависимости от многих факторов, в том числе и от соблюдения больным диеты. Таким образом, решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься индивидуально для каждого больного. Мы считаем, что при выборе концентрации активности ферментов, входящих в состав препарата, можно руководствоваться данными активности фекальной эластазы, снижение содержания которой свидетельствует о выраженности экзокринной недостаточности ПЖ. Эластазный тест в настоящее время самый информативный из неинвазивных методов диагностики внешнесекреторной недо-

статочности ПЖ, и в то же время он широко доступен. Ряд проведённых нами исследований, где использовалась методика подбора дозы полиферментного препарата у больных ХП, показал клиническую целесообразность ориентации на уровень фекальной эластазы при первичном выборе дозы [2]. В зависимости от уровня диагностированной, по данным эластазного теста, внешнесекреторной недостаточности назначается дифференцированная полиферментная терапия (таблица). Согласно табличным данным, больным ХП с нормальной экзокринной функцией ПЖ можно назначать курсовой приём современных препаратов панкреатина в дозе не менее 50 000 ЕД липазной активности в сутки с целью коррекции симптомов диспепсии, при метеоризме и болевом абдоминальном синдроме. Больным с экзокринной недостаточностью рекомендуются более высокие стартовые дозы полиферментных препаратов.

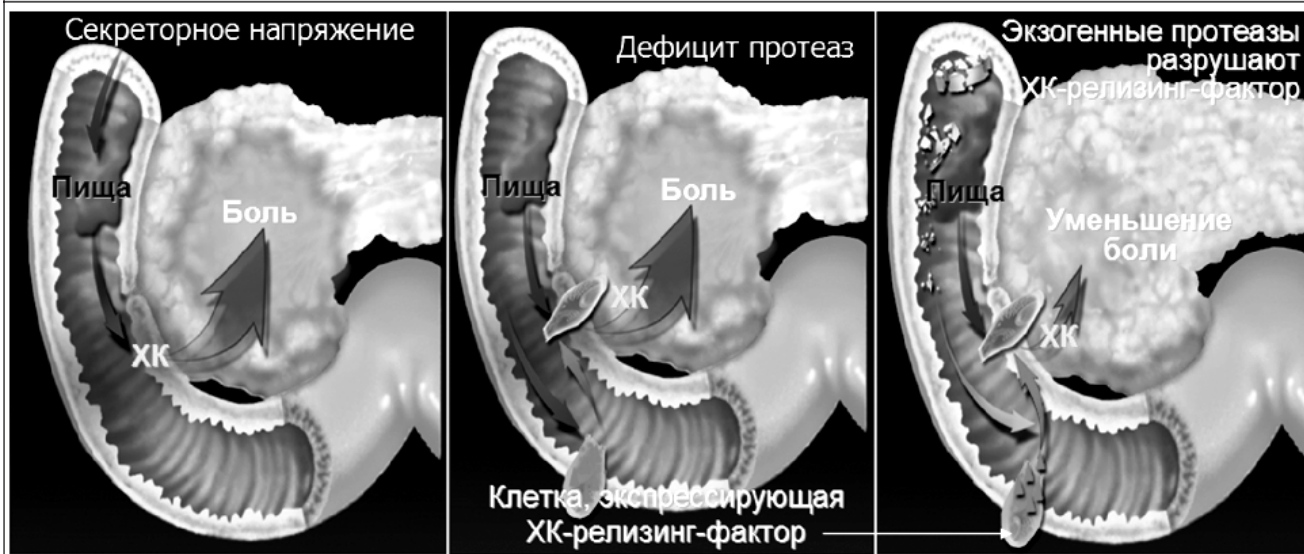
Поскольку большинство больных, страдающих ХП с внешнесекреторной недостаточностью, соблюдают диету, придерживаясь рекомендации частого дробного питания, у них, как правило, все приёмы пищи равнозначны, и можно принимать ферменты по схеме, указанной в таблице. Если же диета пациента состоит из 3 традиционных приёмов пищи и 2–3 промежуточных, то рекомендуется приём до 36 000 ЕД липазы в основные приёмы пищи и 10 000–20 000 ЕД – на промежуточные в зависимости от степени экзокринной недостаточности ПЖ. Для достижения максимального эффекта ферментные препараты должны приниматься в самом начале еды и, по возможности, фракционно во время еды (при приёме более 1 капсулы).

При клинически выраженной панкреатической недостаточности обычно не удаётся полностью устранить стеаторею даже с помощью высоких доз препаратов, поэтому критерием адекватности подобранной дозы пищеварительных ферментов служит увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день), уменьшение метеоризма.

Причины неэффективности заместительной ферментной терапии могут быть следующими:

- наличие имитирующей панкреатогенную мальабсорбцию или сопутствующей ХП патологии, утяжеляющей экзокринную панкреатическую недостаточность и требующей специфического лечения (глютеновая энтеропатия, воспалительные заболевания кишечника, тиреотоксикоз, глистные инвазии, амебиаз, лямблиоз и т. д.);
- назначение таблетированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке (асинхронный гастродуоденальный транспорт);
- назначение желчесодержащих препаратов, усиливающих перистальтику и вызывающих осмотическую диарею;
- назначение неадекватно низких доз ферментов (в т. ч. микрокапсулированных) для снижения общей стоимости лечения;
- нарушение комплаенса (нарушения в диете, произвольное изменение доз, времени и кратности приёма полиферментных препаратов);
- недоучёт возможных механизмов, приводящих к вторичной панкреатической недостаточности (ацидификация ДПК, синдром избыточного бактериального роста, постгастрорезекционные расстройства и т. д.).

Рис. 1. Регуляция панкреатической секреции с помощью релизинг-пептидов



Действительно, у пациентов с ХП часто встречается синдром избыточного бактериального роста, снижающий эффективность заместительной полиферментной терапии [9]. Поэтому для наиболее адекватной терапии экзокринной недостаточности необходимо обязательное включение в состав лечебного комплекса препаратов, устраняющих нарушения микробиоценоза кишечника [10].

Таким образом, лечение экзокринной панкреатической недостаточности остаётся сложной задачей, требует комплексного подхода; при выборе схемы консервативного лечения необходим индивидуальный подход в каждом отдельно взятом случае с учётом степени экзокринной и трофологической недостаточности, выраженности болевого абдоминального синдрома и эндокринных расстройств. Разработанные в последние годы галенические формы ферментных препаратов, существенно улучшающие смешивание и сегрегацию протеаз и липазы непосредственно к их субстратам, значительно повышают качество заместительной терапии при панкреатической недостаточности. Применение таблетированных полиферментных препаратов, покрытых оболочкой, защищающей препарат от соляной кислоты в желудке практически бесполезно; только препараты последних поколений, содержащие минимикросферы панкреатина, покрытые энтеросолюбивой оболочкой, достоверно и дозозависимо уменьшают стеаторею.

Болевой абдоминальный синдром при ХП является наиболее типичным и часто регистрируемым проявлением этого заболевания, а купирование боли является важнейшей задачей лечения больных. В США и ряде стран Западной Европы препаратами первой линии для купирования панкреатической боли являются ненаркотические анальгетики. При этом, у многих больных эффективное подавление боли анальгетиками возможно лишь в максимально допустимых суточных дозах. Открытие механизма регуляции релизинг-пептидами панкреатической секреции по принципу отрицательной обратной связи привело к обоснованному включению препаратов панкреатина в схему комплексной терапии болевых панкреатитов. Однако имеющиеся в настоящее время литературные данные и экспертные мнения, посвящённые этому вопросу, весьма разрозненны и неоднозначны.

Начиная с 70-х годов прошлого века, было проведено несколько экспериментальных исследований, предполагающих, что внутрипросветное действие панкреатических протеаз играет важную роль в регулировании панкреатической секреции [11, 12]. Основная концепция обратной регуляции панкреатической секреции, опиралась, прежде всего, на результаты исследований на экспериментальных животных (крысах), в которых было показано, что эвакуация панкреатического секрета из ДПК стимулирует экспрессию холецистокинина (ХК) и секрецию

Информация о препарате

ЭРМИТАЛЬ (Нордмарк Арцнайmittel, Грюненталь, Германия)
Панкреатин, капсулы с резистентными к желудочному соку микроtabletками,
10 тыс ЕД, 25 тыс ЕД, 36 тыс ЕД

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Эрмиталь содержит стандартный высокоактивный панкреатин, полученный из поджелудочной железы свиньи в виде микроtabletок, резистентных к воздействию желудочного сока. Пищеварительное ферментное средство, восполняет дефицит ферментов поджелудочной железы, оказывает протеолитическое, амилолитическое и липолитическое действие. Входящие в состав панкреатические ферменты (липаза, альфа-амилаза, трипсин, химотрипсин) способствуют расщеплению белков до аминокислот, жиров – до глицерина и жирных кислот, крахмала – до декстринов и моносахаридов, улучшают функциональное состояние ЖКТ, нормализуют процессы пищеварения.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

У взрослых применяется:

- для улучшения переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией желудочно-кишечного тракта в случае погрешностей в питании;

- заместительная терапия при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы: муковисцидоз, хронический панкреатит, панкреатэктомия, рак поджелудочной железы, протоковая обструкция вследствие новообразования (в т. ч. обструкция протоков поджелудочной железы, общего желчного протока), синдром Швахмана-Даймонда, старческий возраст;
- симптоматическая терапия нарушений пищеварения: состояния после холецистэктомии, частичная резекция желудка (Билрот-I/II), тотальная гастрэктомия, дуодено- и гастростаз, билиарная обструкция, холестатический гепатит, цирроз печени, болезнь Крона, дисбактериоз.

Разделы: Фармакодинамика, Фармакокинетика, Противопоказания, Особые указания, Применение при беременности и лактации, Способ применения и дозы, Побочные эффекты, Передозировка, Взаимодействие – см. в инструкции по применению.

панкреатических ферментов. С другой стороны, внутридуоденальное введение трипсина или химотрипсина ингибировало экспрессию ХК и панкреатическую секрецию ферментов.

Позже было доказано, что увеличение уровня ХК в плазме крови и усиление панкреатической секреции после удаления панкреатического сока из ДПК, обусловлено трипсин-чувствительным субстратом, секретлируемым проксимальными отделами кишечника и названным впоследствии холецистокинин-релизинг фактор. В присутствии трипсина ХК-релизинг фактор, являясь пептидом, разрушается и, таким образом, инактивируется. Белок пищи в тонком кишечнике связывает трипсин, условно конкурируя с ХК-релизинг фактором за фермент, и только избыток трипсина может инактивировать ХК релизинг фактор. Увеличение концентрации ХК релизинг фактора в просвете тонкой кишки вызывает экспрессию ХК, стимулирующего, в свою очередь, панкреатическую секрецию (рис. 1).

Аналогичный механизм обратной связи у человека был впервые описан ещё в 1977 году [13]. Действительно, в дальнейшем, несколько групп исследователей подтвердили, что внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина ингибируют секрецию ферментов ПЖ [14–17]. Таким образом, представляется логичным, что у пациентов с ХП сниженная секреция панкреатических ферментов при внешнесекреторной недостаточности может приводить к гиперстимуляции ПЖ высокими уровнями ХК в плазме крови и, следовательно, к появлению или усугублению болевого абдоминального синдрома.

Открытие механизма отрицательной обратной связи позволило G. Isakson и I. Ihse ещё в начале 80-х годов обосновать применение полиферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения боли при ХП посредством дуоденопанкреатического механизма обратной связи [18] (рис. 2). Авторы по данным проведённого двойного слепого плацебо контролируемого перекрёстного исследования сообщили, что на фоне приёма таблеток безоболочечного панкреатина у больных ХП происходит снижение выраженности болевого абдоминального синдрома на 30 % и уменьшение числа болевых приступов у большинства больных [18]. Однако данный подход оказался эффективным только у пациентов с умеренной панкреатической недостаточностью.

J. Slaff и соавт. в рамках двойного слепого плацебо контролируемого перекрёстного исследования наблюдали 20 пациентов с болевой формой ХП [17]. Уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома на фоне приёма полиферментных



Классика легкого пищеварения

Эрмита́ль – ферментный препарат
в микротаблетированной форме



ООО «Грюненталь»: 125040, Москва, ул. Правды, 26
info@grunenthal.ru

препаратов наблюдалось у девяти пациентов с лёгкой и умеренно выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ, в то время как аналогичный эффект отмечен только у 2 из 11 больных ХП с тяжёлой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

В двух вышеприведённых исследованиях большинство больных, ответивших на лечение ферментами, были женщинами с идиопатическим ХП, тогда как резистентными оказались преимущественно мужчины с алкогольным ХП. Как известно, алкогольный ХП в отличие от других этиологических форм панкреатита (за исключением наследственного), сопровождается образованием в протоковой системе ПЖ белковых пробок (на ранней стадии) и конкрементов (на поздней стадии). Выраженный вирсунголитиаз сопровождается дилатацией протоковой системы ПЖ и интенсивной панкреатической болью. Купировать болевой синдром у таких больных при монотерапии ферментами невозможно, что объясняет факт эффективности панкреатина преимущественно у женщин.

Хороший эффект при назначении ферментов у больных болевой формой ХП в рамках контролируемого исследования был также показан D. Ramo и соавт. [20]. В целом, результаты приведённых выше трёх двойных слепых исследований оказались весьма позитивными, хороший результат применения полиферментных препаратов у больных болевой формой ХП достигнут в 73 % случаев (у 36 из 49 наблюдаемых пациентов) [17, 18–20]. Необходимо отметить, что во всех приведённых выше исследованиях применялся панкреатин без кислотозащитной оболочки (котазим, виоказа).

В двойном слепом 4-недельном перекрёстном плацебо-контролируемом исследовании пероральное назначение двух капсул панкреазы (энтеросолюбильные микротаблетки) с каждым приёмом пищи лишь незначительно уменьшало выраженность болевого абдоминального синдрома у больных ХП по сравнению с эффектом плацебо [21]. В другом мультицентровом 2-недельном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что приём полиферментных препаратов в кишечнорастворимой оболочке во время еды не влияет на выраженность болевого абдоминального синдрома у больных ХП [22]. В 4-месячном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрёстном исследовании применялись кишечнорастворимые микротаблетки, активирующиеся при более низких значениях pH (> 5), чем ранее использованные микросферы (pH > 6). Авторам удалось доказать, что изменение фармакокинетики препарата привело к достижению высокого уровня трипсина в ДПК, хотя достоверной динамики купирования панкреатической боли авторами отмечено не было [23]. В то же время, нельзя не отметить тот факт, что в когорты больных в вышеприведённых исследованиях [21–23] было включено небольшое число женщин, которые в предшествующих контролируемых исследованиях в наибольшей степени отвечали на терапию ферментными препаратами. Кроме того, подавляющее число включённых в эти исследования пациентов было с алкогольным ХП, для которого характерен интенсивный болевой абдоминальный синдром, имеющий другие патомеханизмы боли (вирсунголитиаз, псевдокисты и т. п.). Таким образом, наиболее важным выводом, следующим из анализа проведённых контролируемых исследований, можно назвать факт возможности достижения высоких концентраций протеаз в просвете ДПК при использовании кишечнорастворимых микротаблеток, активирующихся при относительно более низких значениях pH (> 5).

Итак, в последнее время укрепилось мнение, что для купирования боли у больных ХП рекомендовано применять таблетированные препараты панкре-

атина, не имеющие кислотозащитной оболочки, которые начинают активироваться в желудке и верхних отделах ДПК (котазим, виоказа) [17, 18, 21–23]. Для защиты панкреатина от соляной кислоты эти препараты необходимо принимать с блокаторами желудочной секреции. При этом следует отметить, что неэнтеросолюбильные таблетированные препараты панкреатина не представлены на фармакологическом рынке в России и поэтому недоступны, а блокаторы желудочной секреции, особенно ингибиторы протонной помпы, эффективно уменьшают болевой абдоминальный синдром при ХП за счёт блокирования альтернативного механизма стимуляции панкреатической секреции (уменьшение секреторного напряжения ПЖ за счёт редукции ацидификации ДПК) [24].

Таким образом, если исходить из позиций доказательной медицины, то практикующие врачи в России оказываются перед серьёзным выбором – назначать таблетированные энтеросолюбильные препараты панкреатина, эффективность которых вообще не доказана в контролируемых исследованиях, или назначать микрокапсулированные (микротаблетированные) современные полиферментные препараты, эффективность которых в контролируемых исследованиях была неоднозначной, что в определённой мере объясняется особенностями дизайна.

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 2–3 мм в диаметре) через пилорический канал проходят достаточно медленно. Большая часть из них разрушается и только в виде фрагментов проходит в ДПК. Энтеросолюбильная оболочка, покрывающая таблетки крупного размера, ещё 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 желудке, позднее их фрагментирование способствуют инактивации компонентов препарата, достигающей 80 %.

Таким образом, отсутствие безоболочечных препаратов панкреатина в России, отсутствие доказательной базы эффективности таблетированных энтеросолюбильных препаратов в купировании боли при ХП, отсутствие целесообразности их применения с учётом особенностей физиологии человека ставят перед практикующим врачом серьёзный вопрос – что назначать больным с панкреатическими болями? Другой, закономерно возникающий вопрос, логично исходящий из уст врача-практика – как можно говорить о неэффективности и нецелесообразности использования таблеток панкреатина, если мы в практической работе видим эффект?

Ответ на первый вопрос напрашивается сам собой – если мы ориентируемся в XXI веке на доказательную медицину, то мы обязаны использовать препараты, показавшие хотя бы частичную эффективность в контролируемых исследованиях – т. е. ферментные препараты 4 поколения (микротаблетки, микросферы), поскольку неэнтеросолюбильные таблетированные препараты в России не доступны. При этом мы должны использовать препараты, оболочка которых начинает растворяться при более кислых значениях pH (около 5), что позволяет осуществляться ранней активации трипсина в проксимальных отделах ДПК и инактивации релизинг-пептидов. Другим требованием к выбору препарата может служить высокое содержание протеаз в препарате.

Что касается второго вопроса, то личный опыт врача является слабым аргументом по сравнению

с контролируемыми исследованиями (5 и 2 уровни доказательной медицины соответственно). Кроме того, традиционное ведение таких больных в России включает дополнительное использование миотропных спазмолитиков, антисекреторных, обезболивающих и др. препаратов. Больных, страдающих болевой формой панкреатита и получающих монотерапию ферментами, практически нет. Как можно оценить эффект таблеток панкреатина при комплексном лечении?

Безусловно, мы имеем определённое количество простых сравнительных и описательных исследований, неспособных конкурировать по уровню доказательности, показывающих эффективность энтеросолубильных таблеток купировать боль. С позиций физиологии пищеварения и фармакокинетики энтеросолубильных таблеток эти препараты в результате длительного нахождения в желудке с частичной (до 80 %) инактивацией активных компонентов попадают в ДПК во внепищеварительную фазу. Там трипсин способен разрушать релизинг-пептиды и уменьшать межпищеварительную секрецию ПЖ. На постпрандиальное усиление секреторного напряжения ПЖ и классическое усиление болей после приёма пищи у больных ХП таблетки панкреатина, покрытые энтеросолубильной оболочкой, повлиять не могут. Длительность нахождения таблеток, покрытых энтеросолубильной оболочкой, в желудке не известна. Возможно, период их фрагментации и эвакуации у ряда больных, придерживающихся рекомендаций частого дробного питания, примерно равен промежуткам между приёмами пищи. Другими словами, панкреатин из таблеток, принятых во время завтрака, попадает в ДПК только перед полдником. Данная гипотеза пока не имеет доказательной базы, однако косвенные подтверждения всё же есть.

Так, в недавнем исследовании применялся микрокапсулированный панкреатин за 20 минут до еды (а не во время еды!) с хорошим эффектом в отношении купирования боли по сравнению с традиционным приёмом [25]. Исходя из патофизиологии ХП и фармакокинетики препарата, разрушение энтеросолубильной оболочки которого происходит при pH 6, панкреатин, принимаемый до еды, частично успевает попасть в проксимальные отделы ДПК до начала постпрандиального кислотного сброса, т. е. в близкие с нейтральными значения pH. Это способствует разрушению энтеросолубильных оболочек минимикросфер, активации трипсина в прокисмальной части ДПК и разрушению релизинг-пептидов.

Учитывая вышеизложенное, несколько удивляет недостаточное внимание к препарату Эрмитель 25 000, характеризующегося рядом важнейших преимуществ над всеми, имеющимися на российском рынке, полиферментными препаратами:

- наиболее низкий пороговый уровень pH, приводящий к раскрытию энтеросолубильных оболочек микрокапсул и обеспечивающий раннюю активацию трипсина (в терминальном отделе ДПК);
- наиболее высокое содержание протеаз (1 250 ЕД).

Действительно, оптимум pH для высвобождения ферментов у препарата Креон составляет 6,0; для препарата Эрмитель – 5,0 [19], что, по всей видимости, обусловлено различными свойствами энтеросолубильных оболочек микрокапсул и микрокапсул. Приём препарата Эрмитель приводит к ранней активации протеаз в начальном отделе ДПК, которых препарат и так содержит большее количество. Таким образом, использование препарата Эрмитель может быть более прогнозируемо ввиду большего диапазона pH, в пределах которого отме-

чается высокая активность препарата и большего содержания протеаз.

Исследования последних лет показали высокую эффективность энтеросолубильных препаратов панкреатина с высоким содержанием протеаз в лечении болевого абдоминального синдрома при ХП. Так, по данным В.Т. Ивашкина и соавт., приём микрокапсулированного панкреатина в энтеросолубильной оболочке у больных ХП привёл к достоверному купированию болевого абдоминального синдрома, причём степень уменьшения боли по результатам проведённого факторного анализа достоверно зависела от степени подавления экзокринной функции ПЖ [26]. Это объясняется авторами следующим. Во-первых, генез абдоминальной боли в определённой степени обусловлен наличием дискинетических нарушений кишечника и метеоризмом, вызванных вторичными расстройствами всасывания. Во-вторых, достоверное снижение уровня эластазы кала на фоне терапии с использованием энтеросолубильной формы панкреатина даёт все основания считать, что, по крайней мере, отчасти противоболевой эффект панкреатина был связан с подавлением панкреатической секреции [26].

В заключение необходимо отметить, что перспективными являются долгосрочные сравнительные исследования, посвящённые применению различных ферментных препаратов в группах больных ХП, чётко рандомизированных по этиологическому фактору, полу, тяжести течения и степени экзокринной недостаточности ПЖ. Однако отсутствие подобных исследований, по всей видимости, обусловлено тем, что длительная терапия только полиферментными препаратами у больных ХП с наличием болевого абдоминального синдрома невозможна по клиническим и этическим соображениям. На наш взгляд длительное время сохраняющийся болевой абдоминальный синдром при ХП в отсутствие показаний к хирургическому или эндоскопическому лечению является показанием к использованию комбинированной терапии. Эта точка зрения базируется как на определённой малоэффективности монотерапии любыми препаратами, так и на факте многокомпонентного патомеханизма абдоминальной боли при ХП. Только одновременное воздействие сразу на несколько звеньев патогенеза может привести к успеху.

Применение более современных препаратов, сочетающих в себе кислотоустойчивость, быстрый и одновременный с химусом пилоро-дуоденальный транзит, быструю активацию, высокое содержание протеаз является залогом успешного лечения и улучшения качества жизни больных. Дополнительным аргументом в пользу применения препарата Эрмитель при панкреатической боли следует привести следующее. Подавляющее большинство больных ХП, страдающих от болевого абдоминального синдрома имеют первичную или вторичную экзокринную панкреатическую недостаточность, требующую проведения заместительной ферментной терапии. Всеми проведёнными исследованиями, опубликованными до настоящего времени, доказано, что наибольшей эффективностью при лечении панкреатической недостаточности характеризуются только препараты 4 поколения (в т. ч. и препарат Эрмитель), что в значительной степени определяет целесообразность использования данного препарата для купирования двух важнейших синдромов ХП – экзокринной панкреатической недостаточности и болевого абдоминального синдрома.

Литература

1. Lankisch P.G., Buchler M., Mossner J. A primer of pancreatitis. Berlin: Springer-Verlag, 1997.

2. Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V. et al. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres // *Gastroenterology*. 1988; 94: 1315–1325.
3. DiMagno E.P., Go V.L.W., Summerskill W.H.J. Relationship between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency // *N. Engl. J. Med.* 1973; 288: 813–815.
4. Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Морозова Н.А., Тишкина Н.Н. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии // *Фарматека*. 2003; 7: 39–44.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Полиферментные препараты в гастроэнтерологической практике // *Врач*. 2003; 10: 59–61.
6. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2001; 2: 34–38.
7. Щербаков П.Л. Ферментные препараты при заболеваниях поджелудочной железы // *Клин. мед.* 2001; 11: 71–74.
8. Friess H., Kleeff J., Malfertheiner P. et al. Influence of high-dose pancreatic enzyme treatment on pancreatic function in healthy volunteers // *Int. J. Pancreatol.* 1998; 23: 2: 115–123.
9. Madsen J.L., Graff J., Philipsen E.K. et al. Bile acid malabsorption or disturbed intestinal permeability in patients treated with enzyme substitution for exocrine pancreatic insufficiency is not caused by bacterial overgrowth // *Pancreas*. 2003; 26: 2: 130–133.
10. Старостин Б.Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита (двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование) // *Эксп. и клин. гастроэнтерол.* 2003; 3: 58–65.
11. Green G.M., Lyman R.L. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion as a mechanism for trypsin inhibitor-induced hypersecretion in rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1972; 140: 6.
12. Louie D.S., May D., Miller P. et al. Cholecystokinin mediates feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in rats // *Am. J. Physiol.* 1986; 250: 252.
13. Ihse I., Lilja P., Lundquist I. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by intestinal trypsin in man // *Digestion*. 1977; 15: 303.
14. Calan J., Bojarski J.C., Spriner C.J. Raw soya-bean flour increases cholecystokinin release in man // *Br. J. Nutr.* 1987; 58: 175.
15. Liener J.E., Goodale R.L., Deshmukh A. et al. Effect of a trypsin inhibitor from soya-beans (Bowman-Birk) on the secretory activity of the human pancreas // *Gastroenterology*. 1988; 94: 419.
16. Owyang C., Louie D., Tatum D. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion // *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 2042.
17. Slaff J.I., Jacobson D., Tillman C.R. et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion // *Gastroenterology*. 1984; 87: 44.
18. Isakson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* 1983; 28: 97–102.
19. Lohr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency. Bremen: Int. Med. Publ., 2007; 71.
20. Ramo D.J., Puolakkainen P.A., Seppala K. et al. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency // *Scand. J. Gastroenterol.* 1989; 24: 688.
21. Halgreen H., Pedersen N.T., Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21: 104.
22. Mossner J., Secknus R., Meyer J., Niederau C., Alder G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial // *Digestion*. 1992; 53: 54.
23. Malesci A., Gala E., Fioretta A. et al. No effect of long term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.* 1995; 30: 392.
24. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Желудочное кислотообразование и хронический панкреатит: насколько сильна взаимосвязь? // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2008; 3: 4–14.
25. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодиков Г.В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами // *Фарматека*. 2008; 13: 103–108.
26. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* 2001; 5: 15–19.