

ВСЕГДА ЛИ ФЕРМЕНТНЫЕ И АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРАВИЛЬНО ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА?

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РАЗМЫШЛЕНИЯ

Васильев Ю. В.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

РЕЗЮМЕ

Представлены дискуссионные сведения о целесообразности применения ферментных препаратов в терапии хронического панкреатита.

Ключевые слова: хронический панкреатит, обострение и ремиссия, ферментные препараты.

SUMMARY

Central scientific research institute of gastroenterology, Moscow

It is presented debatable data of expediency of application of fermental medicines in therapies of chronic pancreatitis.

Key words: chronic pancreatitis, aggravation and remission, fermental medicines.

Хронический панкреатит (ХП) — группа заболеваний (вариантов ХП), при которых прогрессирующее течение болезни приводит к развитию атрофии железистой ткани, фиброзу и замещению соединительной тканью клеточных элементов паренхимы поджелудочной железы, что, в свою очередь, приводит к развитию функциональной недостаточности поджелудочной железы [1]. Одна из характерных особенностей течения хронического панкреатита [2] — в начальном периоде заболевания ухудшение состояния больных проявляется преимущественно более или менее выраженным болевым синдромом у части больных с незначительными признаками внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. По мере прогрессирования заболевания снижается частота и выраженность болевого синдрома, вплоть до полного его исчезновения у части больных (при отсутствии органических очаговых поражений), но с нарастанием выраженности внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, на фоне которой у части больных могут появляться различной степени выраженности боли. В отличие от острого панкреатита при хроническом панкреатите первостепенное значение имеет длительное по времени затруднение оттока секрета из поджелудочной железы, при остром панкреатите главную роль играет остро возникший блок,

прекращающий отток секрета из поджелудочной железы [2].

Особенности болевого синдрома, характерного для хронического панкреатита, и механизм его развития, а также внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы описаны нами ранее [2]. Поэтому в данном сообщении решено представить сведения лишь о возможных причинах появления боли при этом заболевании и об основных «лабораторных» признаках внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Появление боли может быть связано с растяжением главного панкреатического и более мелких протоков поджелудочной железы вследствие повышения внутрипротокового давления, с воспалительным процессом в паренхиме этого органа, давлением увеличенной в размерах поджелудочной железы на соседние органы брюшной полости, сдавлением или с инфильтрацией чувствительных нервов, а также с наличием псевдокисты с перифокальным воспалением или рака поджелудочной железы. Возникновение боли возможно и в результате действия кислотно-пептического фактора, спазма мышц в области пилоро-дуоденальной зоны, повышения давления в желудке и в двенадцатиперстной кишке, периульцерозного воспаления, раздражения висцеральных симпатических волокон, что необходимо

учитывать при выборе варианта лекарственного лечения больных.

Основные проявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы (по лабораторным данным) — стеаторея (нейтральный жир в кале), креаторея (непереваренные мышечные волокна в кале), амилорея (непереваренные зерна крахмала в кале) и азотерея (повышение выделения азотистых веществ) как следствие снижения активности панкреатической амилазы, что в целом свидетельствует о дефиците действия панкреатических протеаз. Стеворея и креаторея — поздние показатели внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, появляющиеся при поражении около 90% паренхимы поджелудочной железы

Выявление типичных для хронического панкреатита изменений копрограммы (наличие капель нейтрального жира и более пяти мышечных волокон в кале) — свидетельство наличия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. О наличии нарушенного всасывания «свидетельствует» содержание жира в каловых массах, превышающее 6 г. Степень всасываемости жира достоверно коррелирует с длительностью и качеством жизни больных, с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы разной степени выраженности. Нарушение всасывания жира можно заподозрить и при анализе симптомов анамнеза заболевания, а также при качественном определении жира в кале при окраске его судановым черным.

ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Среди лекарственных препаратов, относительно часто используемых в лечении больных хроническим панкреатитом, значительное место в настоящее время отводится ферментным и антисекреторным препаратам. Основным компонентом ферментных препаратов является панкреатин — экстракт поджелудочной железы. Синонимы панкреатина: креон® 10000, креон® 25000, мезим форте, мезим форте® 10000, панцитрат®, панкреатина таблетки (растворимые в кишечнике) 0,25 г, пензитал и другие. Наряду с ферментными препаратами, содержащими лишь панкреатин, известны и комбинированные ферментные препараты, в состав которых, кроме панкреатина, включены также компоненты желчи и кишечные ферменты (дигестал, фестал, энзистал и др.) и/или гемицеллюлоза (нередко в разных концентрациях), а также пепсин, соляная кислота. Действие панкреатических ферментов (при их перемещении и растворении) проявляется преимущественно в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, меньше — в пристеночном слое слизи. При этом ферментные препараты угнетают секрецию поджелудочной железы по механизму обратной отрицательной связи. Основные фармакологические свойства препаратов, относящихся к фармакотерапевтической группе

пищеварительных ферментов, — компенсация внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Входящие в состав этих препаратов ферменты (липаза, амилаза и протеазы) облегчают переваривание жиров, углеводов и белков, что способствует их более полному всасыванию в тонком кишечнике.

Ферментные препараты, как правило, применяются в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом в качестве заместительной ферментной терапии при развитии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Главная цель заместительной ферментной терапии — обеспечение достаточного количества активных ферментов поджелудочной железы в проксимальном отделе тонкой кишки, включая двенадцатиперстную кишку. Дозировка того или иного ферментного препарата при выборе варианта лечения конкретного больного хроническим панкреатитом и длительность его применения в значительной степени зависят от состояния больных, состава ферментных препаратов, входящих в них ингредиентов, включая их ферментативную активность и дозировки, при этом суточная доза ферментного препарата равномерно распределяется в течение дня.

Кроме того, ферментные препараты широко используются для улучшения пищеварения при нарушениях питания, возникающих в различных ситуациях (в частности, для устранения нарушений процессов пищеварения, приводящих к появлению умеренной боли и неприятных ощущений в виде чувства тяжести и переполнения желудка, возникающих в эпигастральной области, а также тошноты, метеоризма, расстройства стула и других диспепсических расстройств. Достаточно известно и об этом следует помнить всегда: ферментные препараты, содержащие в своем составе желчь, не следует использовать в лечении больных хроническим панкреатитом: 1) желчные кислоты вызывают усиление секреции поджелудочной железы; 2) значительное содержание желчных кислот в кишечнике, возникающее при интенсивной ферментной терапии, может вызвать хологенную диарею. Нежелательно также использовать ферментные препараты и в лечении больных, страдающих хроническим гепатитом (из-за метаболизма ферментных препаратов в печени), холестатическими заболеваниями, а также воспалительными заболеваниями толстой кишки.

При решении вопроса о целесообразности использования ферментных препаратов в лечении больных необходимо учитывать не только показания, но и противопоказания к их использованию. В частности, не следует использовать ферментные препараты в лечении больных с повышенной чувствительностью к компонентам ферментных препаратов, а также в лечении больных острым

гепатитом, тяжелыми нарушениями функции печени, возможных и при других заболеваниях, при печеночной коме, механической желтухе, острых приступах желчнокаменной болезни, эмпиеме желчного пузыря, а также больных острым или хроническим панкреатитом в стадии обострения. В связи с этим целесообразно, по нашему мнению, обратить внимание на следующие факты. Во всех официальных справочниках лекарственных препаратов записано [11], что ферментные препараты противопоказаны в лечении больных, страдающих острым панкреатитом, или в период обострения хронического панкреатита. Казалось бы, все ясно; в практической работе врачи обязаны выполнять эти рекомендации. К сожалению, в отечественной литературе имеются публикации, утверждающие, что те или иные ферментные препараты в виде монотерапии устраняют интенсивные боли, ассоциируемые с обострением хронического панкреатита, что вводит в заблуждение врачей. Анализ опубликованных отечественными авторами некоторых статей, посвященных использованию ферментных препаратов в лечении больных хроническим панкреатитом, показал следующее. В одних работах [11] вообще не использованы такие термины, как обострение или ремиссия хронического панкреатита (лишь перечислены те или иные симптомы заболевания, при наличии которых проведено лечение больных ферментными препаратами по поводу хронического панкреатита). В других работах [6, 8] все же отмечено, что лечение ферментными препаратами проведено больным при болевой форме в период обострения хронического панкреатита или при болевой форме хронического панкреатита [9, 10] без упоминания обострения или ремиссии заболевания. Как же можно связать по существу представленную для врачей такую информацию с существующим в нашей стране требованием, разработанным и принятым Фармкомитетом России: «Для применения любого лекарственного препарата в практике лечения больных необходимо иметь разрешение на новый препарат или на новое применение уже известного препарата»?

По нашим наблюдениям, ферментные препараты, использованные в виде монотерапии, устраняют лишь незначительные или умеренные абдоминальные боли, считающиеся характерными для хронического панкреатита. Для устранения выраженной и/или даже умеренной боли, длительно беспокоящей тех или иных больных хроническим панкреатитом, необходимо комплексное лечение, нередко с использованием различных по механизму действия лекарственных препаратов (анальгетирующие и миотропные спазмолитические препараты, октреотид и т. д.).

Что значит «болевая» форма хронического панкреатита? Какова выраженность и/или длительность боли? Это обострение заболевания или что?

Как оценивать интенсивность и длительность боли (какие пределы) и т. д., а также других симптомов этого заболевания и т. п.? Лишь в единичных работах делается попытка как-то дифференцировать интенсивность боли [5] по условно использованной шкале.

В связи с разработкой современных стандартов «Диагностика и терапия хронического панкреатита» появилась необходимость в уточнении некоторых терминов и интерпретации различных определений, на основании которых обычно судят о выраженности течения заболевания, клинических симптомах, а также определения также терминов, свидетельствующих об обострении и ремиссии хронического панкреатита и т. д., что дало бы возможность объективно сравнивать результаты лечения больных хроническим панкреатитом как различными лекарственными препаратами, так и схемами их применения и соответственно сравнивать результаты лечения больных хроническим панкреатитом, полученные различными исследователями. Несомненно, это позволило бы получить более точное представление о возможностях лечения больных различными ферментными препаратами, не вводить в заблуждение врачей при выборе варианта лекарственного лечения конкретного больного, страдающего хроническим панкреатитом.

Необходимо найти определенный консенсус между различными исследователями, занимающимися разработкой актуальных проблем панкреатологии, прежде всего с учетом клинических проявлений и лабораторных изменений, возможных в различные периоды течения хронического панкреатита, для выделения обострения и ремиссии этого заболевания или выделения дополнительных стадий развития хронического панкреатита.

С учетом вышеизложенного (в качестве информации для размышления) мы предложили [4] выделить следующие варианты течения хронического панкреатита;

- хронический панкреатит в стадии обострения;
- хронический панкреатит в стадии вялотекущего течения;
- хронический панкреатит в стадии ремиссии.

Благодаря такой классификации предлагается попытаться выделить конкретно следующее:

1) «обострение хронического панкреатита», при котором конкретный больной имеет право на освобождение от трудовой деятельности (соответственно и на получение больничного листа) и лечение в поликлинических или в стационарных условиях, проводимое без использования в его лечении ферментных препаратов (до исчезновения обострения хронического панкреатита, при котором в этот период согласно официальным «лекарственным»

справочникам ферментные препараты противопоказаны);

2) выделить «хронический панкреатит в стадии вялотекущего течения», при котором больной по состоянию здоровья не нуждается в освобождении от привычной трудовой деятельности в связи с наличием у него хронического панкреатита, и врач получит право провести больному лечение ферментными препаратами (в том числе в комплексной терапии) в поликлинических условиях;

3) выделить «хронический панкреатит в стадии ремиссии», при котором возможно лечение больных ферментными препаратами в виде монотерапии или «по требованию», однако без выдачи больничного листа, то есть без освобождения от трудовой деятельности. Это позволит более дифференцированно подойти к назначению ферментных препаратов в терапии хронического панкреатита, в частности, не назначать их больным при обострении хронического панкреатита, что, в свою очередь, даст возможность избежать врачам юридических нарушений.

После разработки предложенного выше предложения поставить перед Фармкомитетом России вопрос о целесообразности уточнения терминологии и показаний к использованию ферментных препаратов в терапии хронического панкреатита, что позволит внести определенные уточнения в официальные справочники лекарственных препаратов и избежать юридических нарушений при назначении больным ферментных препаратов, в том числе и при оформлении врачами историй болезни, поликлинических карт и больничных листов.

Достаточно давно известна тесная связь между соляной кислотой, поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку и стимулирующей секрецию поджелудочной железы, и панкреатической секрецией — образование пептидов (секретина и холецистокинина, оказывающих стимулирующее действие на секрецию ферментов поджелудочной железой), наличие прямой корреляции между объемом секреции и концентрацией бикарбоната в панкреатическом соке и уровнем закисления содержимого двенадцатиперстной кишки, одним из факторов действия которой является снижение рН кишечного содержимого ниже 4 ед., при котором происходит инактивация липазы [12]. Очевидно, это один из выявленных факторов, который послужил основанием для использования в комплексной терапии хронического панкреатита антисекреторной терапии, основными целями которой является устранение боли: эффективность ингибирования секреции соляной кислоты или ее нейтрализации влияет на скорость устранения боли у больных хроническим панкреатитом и устранения (уменьшения) уровня внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

АНТИСЕКРЕТОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Совместное использование ферментных и антисекреторных препаратов в комплексной терапии хронического панкреатита позволяет повысить эффективность лечения больных. Антисекреторные препараты (в зависимости от их ингибирующей или нейтрализующей способности и использованных дозировок) в большей или в меньшей степени снижают уровень не только кислотности желудочного сока, но и ацидификации (закисления) проксимальной части тонкой кишки, прежде всего двенадцатиперстной кишки, что позволяет возместить недостаточность выделения карбонатов из поджелудочной железы. Кроме того, антисекреторная терапия в определенной степени уменьшает вероятность разрушения того или иного ферментного препарата (таблетка, капсула в энтеросолюбивой оболочке или без нее и т. д.) в кислой среде желудка.

Среди антисекреторных препаратов, используемых в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом, широкое признание получили неусваиваемые анатацидные препараты и антагонисты H₂-рецепторов (ранитидин, фамотидин) и их дженерики (ранисан, квамател и др.). В последнее время в терапии хронического панкреатита все чаще стали использоваться оригинальные ингибиторы протонного насоса (омепразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол, пантопразол) и их дженерики (омез, омизак, оцид, ланцид, санпраз и др.).

Однако с внедрением в клиническую практику лечения больных ингибиторами протонного насоса в последнее время стали появляться публикации, недооценивающие возможность появления побочных эффектов, к которым может привести использование этих препаратов в терапии хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Усиление диареи с 2–3 до 6 раз в сутки стало даже рассматриваться в качестве «ожидаемого эффекта». Но разве такое учащение стула повышает качество жизни конкретных больных?

В своей практической работе мы обратили внимание на выявленные нами факты:

1) у больных хроническим панкреатитом с незначительно выраженной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы или без нее прием ферментных препаратов со значительным содержанием липазы через несколько дней может привести к запорам;

2) лечение больных хроническим панкреатитом с более или менее выраженной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы стандартными дозами оригинальных ингибиторов

протонного насоса 2 раза в день сравнительно быстро может привести к усилению диареи. Именно поэтому важно быть внимательным по отношению к состоянию больных, которым проводится лечение по поводу хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, — следить не только за состоянием больных, но и за дозами используемых в лечении больных лекарственных препаратов, в том числе ферментных (с учетом содержания в них прежде всего липазы) и ингибиторов протонного насоса один или два раза в сутки, заменяя их (в необходимых случаях) антагонистами H_2 -рецепторами или невсасывающимися антацидными препаратами. Нецелесообразно в лечении больных использовать антацидные препараты, в состав которых входят магний или кальций, уменьшающие эффективность лечебного действия ферментных препаратов; также нецелесообразно принимать одновременно (в один прием) антацидные и ферментные препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение клинических проявлений, считающихся характерными для хронического панкреатита (в частности, боли и диареи), возможно и при других заболеваниях, поэтому обследованию больных и тщательному анализу полученных данных необходимо уделять достаточное внимание, как и выбору наиболее оптимального варианта

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев, Ю. В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина/Ю. В. Васильев. — М.: Дубль Фрейг. — 2002. — 93 с.
2. Васильев, Ю. В. Хронический панкреатит: диагностика и лечение/Ю. В. Васильев//Лечащий врач. — 2005. — № 2. — С. 10–13.
3. Васильев, Ю. В. Дифференцированный подход к антисекреторной терапии хронического панкреатита, сочетающегося с язвенной или с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/Ю. В. Васильев//РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2005. — Т. 7, № 2. — С. 57–60.
4. Васильев, Ю. В. Ферментные препараты в терапии хронического панкреатита/Ю. В. Васильев//Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. — 2008. — № 3. — С. 102–107.
5. Винокурова, Л. В. Применение препарата мезим форте 10000 при хроническом панкреатите/Л. В. Винокурова, С. Ю. Сильвестрова, О. В. Астафьева и др.//Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. — 2004. — № 3. — С. 35–39.
6. Джанашия, Е. А. Оценка эффективности пензитала в лечении хронического панкреатита/Е. А. Джанашия, А. В. Калинин//Клинич. перспективы гастроэнтерол. — 2004. — № 4. — С. 27–29.
7. Минишкин, О. Н. Применение препарата пензитал у пациентов с хроническим панкреатитом/О. Н. Минишкин, Л. В. Масловский, А. В. Сергеев//РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2005. — Т. 7, № 2. — С. 70–73.
8. Попова, Т. Н. Эффективность препарата «Микразим 190000 ЕД» в лечении обострения хронического панкреатита с преобладанием болевого синдрома/Т. Н. Попова, Е. А. Джанашия, А. Ф. Логинов и др.//Клинич. перспективы гастроэнтерол. — 2007. — № 2. — С. 1–8.
9. Шифрин, О. С. Ферментные препараты в лечении внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы/О. С. Шифрин//Consilium Medicum. Гастроэнтерология. — 2007. — № 1. — С. 14–22.
10. Шифрин, О. С. Клиническое применение препарата Мезим® форте 10000 при болевой форме хронического панкреатита/О. С. Шифрин, Е. Ю. Юрьева//Гастроэнт., гепатол., колопроктол. — 2004. — № 5.
11. Энциклопедия лекарств. Регистр лекарственных средств в России. — ЛЭНС, 2000. — 7-е изд.
12. Nakamura, T. Pancreatic dysfunction and treatment options/T. Nakamura, N. Takeuchi, Y. Tando//Pancreas. — 1998. — Vol. 16. — P. 329–336.