

Панкреатическая недостаточность Рациональный подход к заместительной ферментной терапии

Ткачёв Александр Васильевич, д.м.н., профессор,
Зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней
Ростовского государственного медицинского университета

Хронические панкреатиты

Определение

- Хронические панкреатиты – группа хронических заболеваний поджелудочной железы 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 поджелудочной железы, образованием кист и конкрементов и различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций

Хронические панкреатиты

Практически при всех этиологических формах панкреатитов со временем развивается синдром внешнесекреторной недостаточности, который обусловлен целым рядом факторов:

- уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы органа в результате ее атрофии и фиброза
- нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку вследствие блокирования выводящих протоков поджелудочной железы конкрементом, опухолью или густым и вязким секретом

Хронические панкреатиты

- развитием дистрофических, а затем атрофических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, проявляющихся нарушением продукции секретина и холецистокинина.

Дефицит эндогенного секретина приводит к повышению давления в двенадцатиперстной кишке, спазму сфинктера Одди, увеличению давления в панкреатических протоках, снижению объема секреции бикарбонатов и панкреатического секрета за счет жидкой части, что приводит к его сгущению и повышению в нем концентрации белка, вызывая в итоге увеличение его вязкости и снижение скорости оттока

Хронические панкреатиты

- уменьшение секреции бикарбонатов приводит к снижению рН в двенадцатиперстной кишке, что в свою очередь способствует инактивации липазы и усугубляет нарушение переваривания жира

Хронические панкреатиты

Первым этапом в развитии внешнесекреторной недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом является снижение выработки липазы, возникающее примерно через 10 лет после возникновения заболевания

Хронические панкреатиты

- Наиболее частыми признаками липазной недостаточности поджелудочной железы служат
 - увеличение объема стула (полифекалия) > 200 мг
 - частоты стула (диарея) до 2–4 раз в сутки;
 - при значительном дефиците выработки липазы отмечается своеобразный «панкреатический стул»
 - большого объема, зловонный, сероватого оттенка

Хронические панкреатиты

- Поверхность каловых масс может быть покрыта тонкой пленкой жира, что придает ей своеобразный блестящий характер, каловые массы плохо смываются со стенок унитаза. В фекалиях нередко отмечается наличие непереваренных кусочков пищи

Хронические панкреатиты

В ряде случаев выявляются симптомы нарушенной моторики как верхних, так и нижних отделов ЖКТ:

- тошнота, рвота, раннее насыщение,
- выраженное вздутие живота, урчание в животе.

В результате нарушения всасывания в кишечнике развивается синдром трофологической недостаточности, характеризующийся прогрессирующим похуданием.

Хронические панкреатиты

При длительном течении хронического панкреатита и тяжелых формах заболевания развиваются проявления белковой и витаминной недостаточности:

- анемия, снижение тургора кожи, гипотония;
- в углах рта образуются трещины,
- кожа становится сухой и шелушащейся,
- возникает повышенная кровоточивость десен.

Хронические панкреатиты

В биохимических анализах сыворотки крови выявляется снижение показателей

- сывороточного белка и альбумина,
- гемоглобина.

При тяжелых проявлениях полиферментной недостаточности поджелудочной железы больные могут предъявлять жалобы на оссалгии вследствие развития остеопороза при нарушении всасывания кальция

Хронические панкреатиты

Для диагностики экзокринной функции поджелудочной железы применяются

- Инвазивные тесты
(требующие введения кишечного зонда)
 - Прямой зондовый метод
 - Непрямой зондовый метод (тест Лунда)
- Неинвазивные (беззондовые) тесты

Хронические панкреатиты

Инвазивные (зондовые) тесты

- Прямой зондовый метод
 - Основан на оценке прироста секреции на фоне введения секретина и холецистокинина
 - Чувствительность и специфичность составляет $> 90\%$
 - Невозможно провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями поджелудочной железы, поскольку при раке, муковисцидозе и других заболеваниях поджелудочной железы в 75–90% регистрируются патологические результаты

Хронические панкреатиты

Инвазивные (зондовые) тесты

- Непрямой зондовый метод (тест Лунда)
 - Основан на сборе тонкокишечного содержимого с помощью интубации после приема стандартного пробного завтрака.
 - Чувствительность теста колеблется от 66 до 94%.
 - Большинство авторов сообщают о низкой чувствительности данного теста на ранних стадиях внешнесекреторной недостаточности.
 - Ложноположительные результаты могут фиксироваться у больных с целиакией, гастриномой, сахарным диабетом

Хронические панкреатиты

- Неинвазивные (беззондовые) тесты
 - Бентирамидный тест (NBT-РАВА-тест)
 - Определение степени потребления плазменных аминокислот поджелудочной железой
 - Качественное копрологическое исследование
 - Количественное определение жира в кале
 - Определение фекальной эластазы-1

Хронические панкреатиты

- Бентирамидный тест (NBT-РАВА-тест)
 - N-бензоил-L-тирозил-p-аминобензойная кислота (NBT) гидролизуется химотрипсином до p-аминобензойной кислоты (РАВА)
 - РАВА всасывается, конъюгируется в печени и экскретируется с мочой, где ее и определяют
 - Уровень РАВА в моче отражает количество экскретируемого поджелудочной железой химотрипсина
 - Чувствительность теста составляет 83%, специфичность 89%
 - Ложноположительные результаты отмечаются примерно у 1/4 больных с заболеваниями тонкой кишки

Хронические панкреатиты

- Определение степени потребления плазменных аминокислот поджелудочной железой
 - При стимуляции секретинном или церулеином поджелудочная железа поглощает из плазмы крови большое количество аминокислот, необходимых для синтеза панкреатических ферментов
 - Чувствительность метода составляет 69–96%
 - Специфичность 54–100%

Хронические панкреатиты

- Качественное копрологическое исследование
 - Общими критериями внешнесекреторной недостаточности считаются
 - повышенное содержание нейтрального жира и мыл при малоизмененном уровне желчных кислот
 - Увеличение содержания непереваренных мышечных волокон
 - Присутствие в кале крупных фрагментов непереваренной пищи

Хронические панкреатиты

Количественное определение жира в кале

- Метод основан на том, что после приема 100 г жира с пищей происходит выделение с калом до 7 г нейтрального жира и жирных кислот за сутки
- Увеличение его количества свидетельствует о расстройствах переваривания и всасывания жира

Хронические панкреатиты

Определение фекальной эластазы-1

- Эластаза-1 – гликопротеин, участвующий в протеолизе
- Чувствительность метода 90–100%
- Специфичность 83–96%
(при тяжелой внешнесекреторной недостаточности)
- У пациентов с незначительными функциональными нарушениями концентрация эластазы в кале может быть в пределах нормы
- В настоящее время – самый информативный из неинвазивных методов диагностики

Хронические панкреатиты

Определение фекальной эластазы-1

Оценка внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

- В норме: 200 – > 500 мкг /г кала
- Умеренная–легкая степень 100 –200 мкг /г кала
- Тяжелая степень <100 мкг /г кала

Хронические панкреатиты

Лечение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы включает в себя

- Диетические рекомендации
- В ряде случаев этиотропную терапию,
- Заместительную ферментную терапию
- Применение средств, влияющих на моторику кишки

Хронические панкреатиты

Диетические рекомендации включают в себя

- отказ от приема алкоголя и табакокурения
- высокое содержание белка в рационе (до 150 г/сут)
- снижение на 50% от нормы содержания в пище жиров
- включение в рацион витаминно-минеральных комплексов

Больным с развитием трофологической недостаточности целесообразно назначать

- парентеральное, энтеральное или комбинированное питание

Показания проведения заместительной терапии

- Заместительная ферментная терапия у больных с внешнесекреторной недостаточностью проводится в следующих случаях
 - потере с калом более 15 г жира в сутки
 - прогрессирующей трофологической недостаточности
 - стойком диарейном синдроме и диспептических жалобах
- Основная цель заместительной терапии – обеспечение достаточной активности липазы в двенадцатиперстной кишке

Группы полиферментных препаратов

- Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (Абомин, Ацидинпепсин)
- Панкреатические ферменты, представленные амилазой, липазой и трипсином
- Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в комбинации с компонентами желчи, гемицеллюлозой и прочими дополнительными компонентами (фестал, энзистал, панкреофлат)

Группы полиферментных препаратов

- Растительные ферменты, представленные папаином, грибковой амилазой, протеазой, липазой и другими ферментами (пепфиз, ораза)
- Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим)
- Дисахаридазы (тилактаза)

Патофизиологические основы заместительной ферментной терапии

Норма

Физиологическая гиперсекреция



Выделение ~ 2,0 л секрета в сутки с содержанием ферментов в 10 раз больше, чем необходимо для адекватного пищеварения

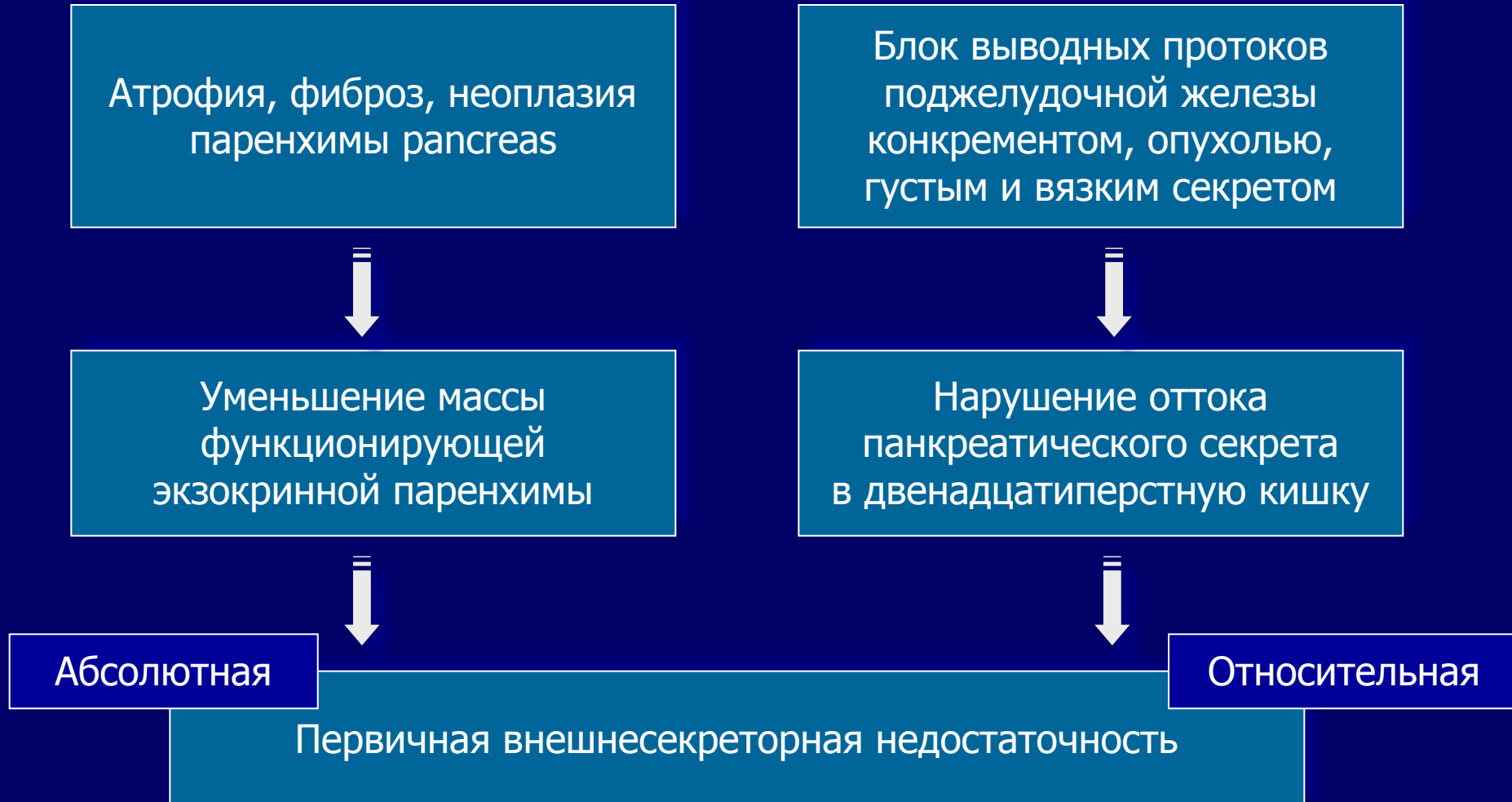
Патология

Экзокринная недостаточность



Для развития мальабсорбции уровень секреции должен снизиться более, чем на 90% от исходного

Патофизиология экзокринной недостаточности поджелудочной железы



Типы экзокринной панкреатической недостаточности

Экзокринная панкреатическая недостаточность



ПЕРВИЧНАЯ

Хронический панкреатит

Муковисцидоз
Рак pancreas
Липоматоз
Резекция поджелудочной железы
Панкреатэктомия
Синдром Швахмана
Синдром Йохансона-Близзарда
Агенезия и гипоплазия pancreas

ВТОРИЧНАЯ

Атрофия слизистой тонкой кишки
(↓ секреции холецистокинина и секретина)
Гастронома (инактивация ферментов ПЖ)
Резекция желудка, гастрэктомия
Врожд. недостаточность энтерокиназы
ЖКБ, ПХЭС, цирроз печени
(дефицит желчных кислот, асинхронизм
поступления желчи и панкреатического
сока в 12-ти перстную кишку)

Коррекция экзокринной недостаточности: почему акцент на липазу?

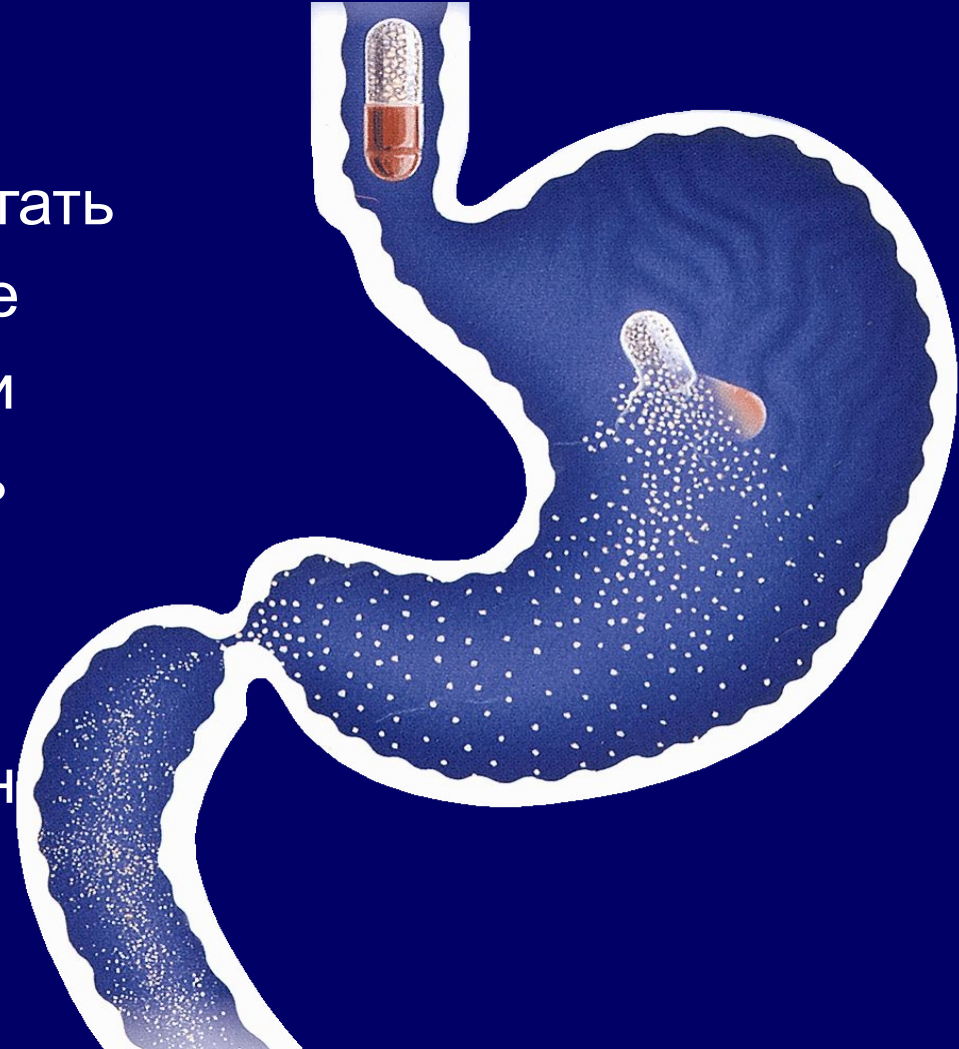
- Дефицит липазы развивается раньше и выражен сильнее.
- Липаза по сравнению с амилазой и протеазами в большей степени подвергается протеолитическому гидролизу.
- Недостаточность панкреатических протеаз может быть компенсирована кишечными протеазами, панкреатической амилазы – амилазами слюны и кишечника.
- Компенсаторные возможности слюнной и желудочной липаз значительно ниже и не могут предотвратить появление стеатореи при панкреатической недостаточности.

Фармакологические основы лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы

- Действующее начало (панкреатин) должно достигать точки приложения (ДПК), не подвергаясь разрушению, и проявлять свою активность только в кишечнике



- Эффект препарата должен развиваться с началом поступления пищи в ДПК



Фармакологические аспекты заместительной полиферментной терапии

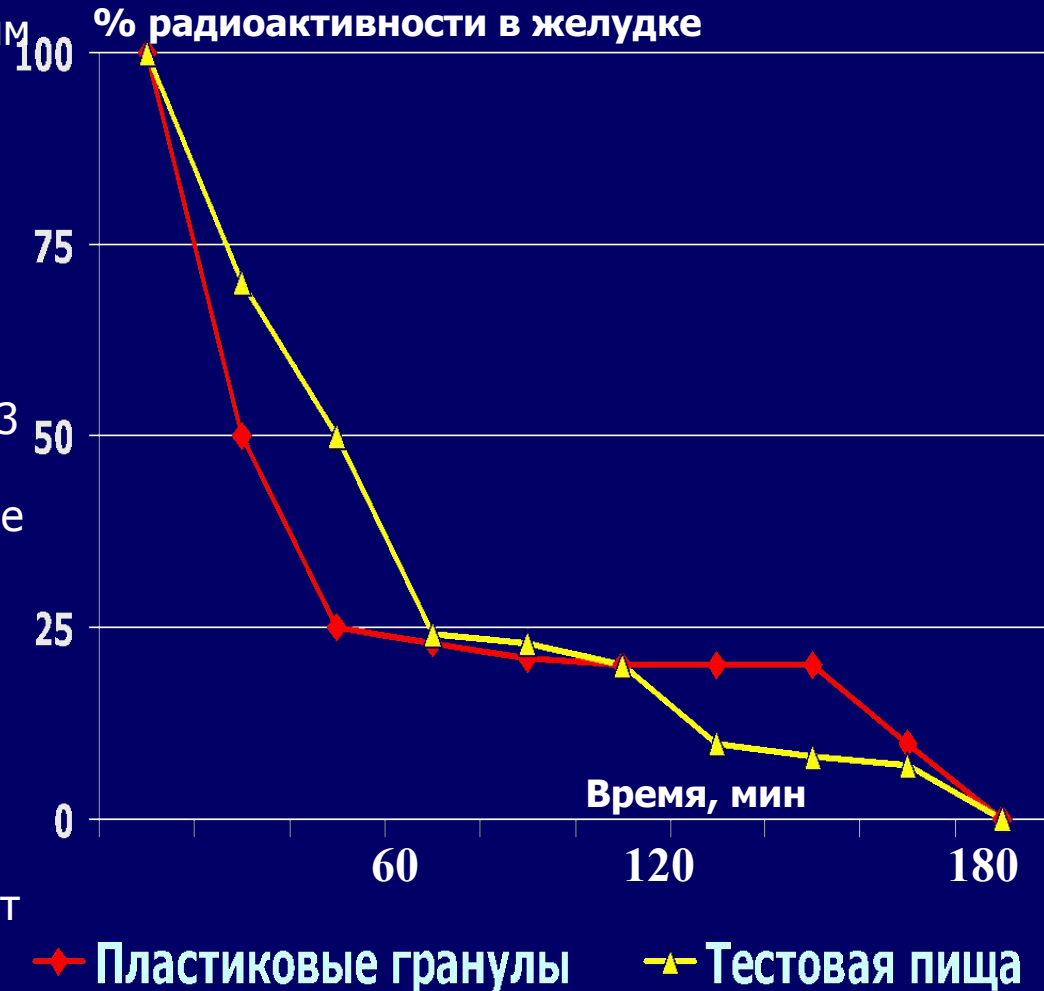
I. Экзокринная недостаточность

Группы препаратов	Доказательная база РКИ*	Сравнительные исследования	Комментарии
Энтеросолюбильные таблетки панкреатина	Нет!	Слабый эффект	Недоказанная эффективность, инактивация препарата
Энтеросолюбильные таблетки панкреатина + компоненты желчи	Нет!	Слабый эффект	Недоказанная эффективность, широкий спектр противопоказаний
Ферменты растительного происхождения	Нет!	Нет!	Отсутствие эффекта
Микротаблетки, мини-микросферы	Да	Да	Даже высокодозовая монотерапия может быть недостаточно эффективна!

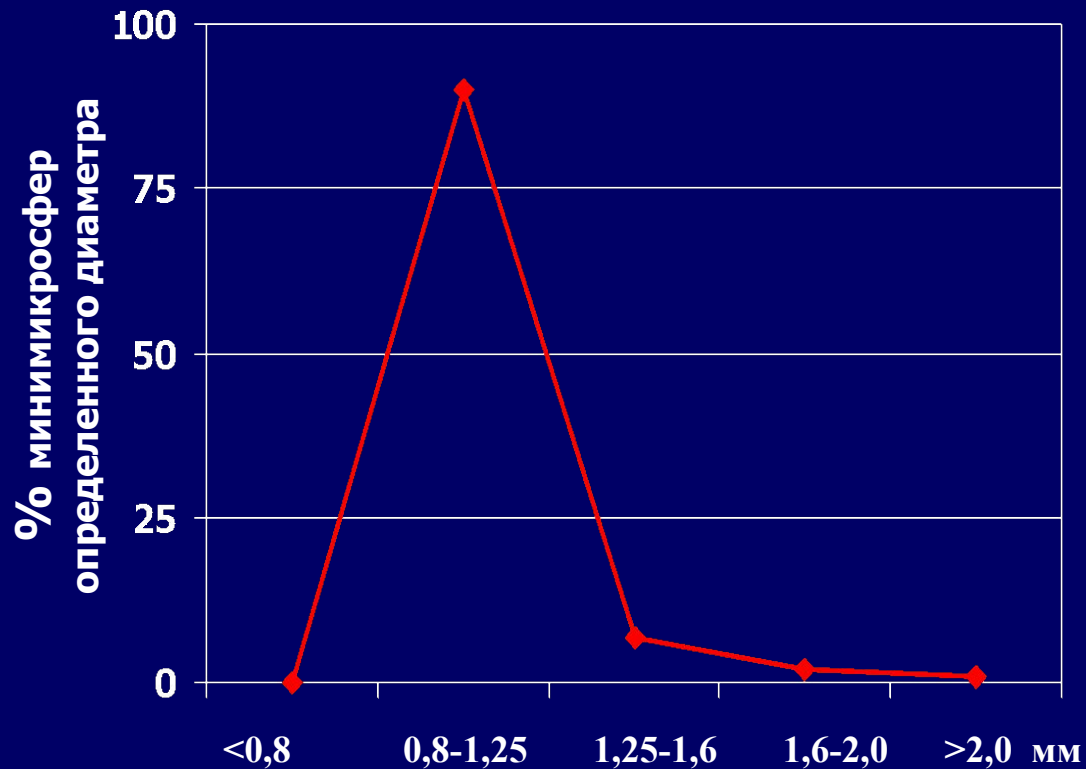
*РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

Препараты IV поколения - минимикросферы

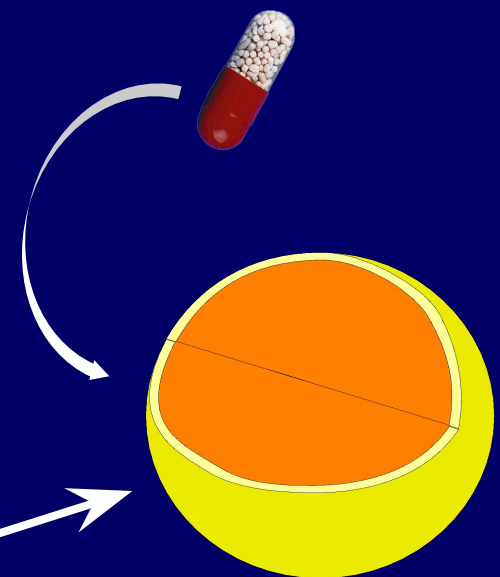
- Размер сфер является наиболее важным фактором, определяющим скорость и своевременность их эвакуации из желудка
- Диаметр сфер должен составлять $1,4 \pm 3$ мм, чтобы обеспечить их одновременное прохождение с пищей через пилорический сфинктер
- Минитаблетки (2 мм в диаметре, несферическая форма) не обеспечивают идеальный пассаж



КРЕОН - IV поколение ферментных препаратов для заместительной терапии



Растворимая в кишечнике оболочка



Оптимальный размер

← 1,25 mm →

Фармакологические аспекты заместительной полиферментной терапии

Постпрандиальная экскреция липазы ~ 140 тыс ЕД липазы/ час
в течение 4-х часов

мальабсорбция не
развивается при
поступлении в 12-ти
перстную кишку более
5% от физиологически
секретируемой
липазы

28 000 ЕД липазы в течение 4 ч
постпрандиального периода

1 капсула
Креона 40 000
на прием пищи

12 таблеток
мезим форте
на прием пищи

редукция или уменьшение стеатореи

**Для заместительной терапии необходимы
полиферментные препараты с достаточным количеством липазы!**

Оценка безопасности длительной терапии панкреатическими ферментами

(двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование)

12 мужчин (средний возраст 27,0 лет)

↓
рандомизация

4 недели

креон

плацебо

360 000 ЕД липазы / сутки

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

За период наблюдения не отмечено достоверных признаков нарушения эндо- и экзокринной функции поджелудочной железы, а также морфологических изменений поджелудочной железы

В здоровой поджелудочной железе не происходят функциональные приспособительные реакции на фоне ферментной терапии

панкреатина в больших дозах

Рекомендации по подбору дозы полиферментного препарата

Группы	Данные теста эластазы-1 (мкг/г)	Рекомендуемая доза препарата (ЕД FIP липазы в сутки)
Нормальная экзокринная функция ПЖ	Более 200	50 000 (1к. Креона 10000 – 5раз в день или Креона 25000 2 р. в день)
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100 - 199	100 000 (1к. Креона 25000 – 4 раза в день или Креона 40000 3 р. в день)
Выраженная экзокринная недостаточность	Менее 100	150 000 (1к. Креона 25000 – 6 раза в день или Креона 40000 4 р. в день)

Стратегия заместительной ферментной терапии

- 25 - 80 000 ЕД липазы на основной прием пищи
- 10 - 25 000 ЕД липазы на промежуточный прием пищи («перекус»)
- суточные дозы – более 120 – 150 000 ЕД липазы

Дозы микрокапсулированного панкреатина для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности (рекомендации Немецкой гастроэнтерологической ассоциации)

	ЕД липазы
Завтрак (основной прием пищи)	25,000-40,000
1-й перекус	10,000-20,000
Обед (основной прием пищи)	25,000-40,000
2-й перекус/кофе	10,000-25,000
Ужин (основной прием пищи)	25,000-40,000
3-й перекус	10,000-20,000

Итого: 105 000 – 185 000 ЕД липазы / сут

Алгоритм назначения заместительной ферментной терапии при хроническом панкреатите с экзокринной недостаточностью

Микрокапсулированный панкреатин 20 000-40 000 ЕД липазы /прием пищи
диетологические рекомендации

не эффективно

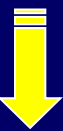
Оценка комплайенса → Увеличение дозы в 2-3 раза

не эффективно

Проверка адекватности назначаемой дозы ферментного препарата посредством анализа фекальной эластазы или химотрипсина

не информативно

Уточнение диагноза (целиакия, гастринома, лямблиоз)

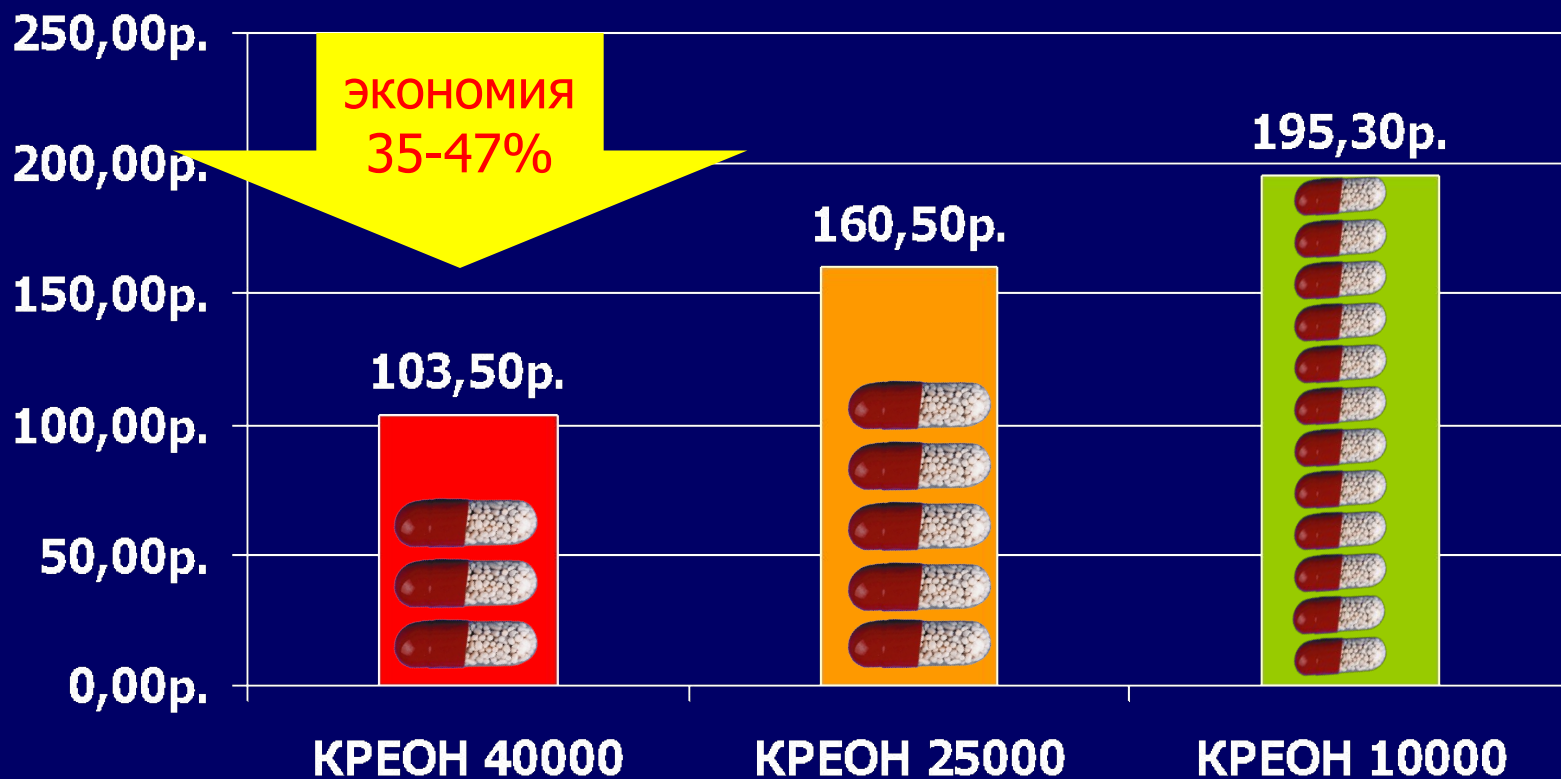


+

Специфическая терапия

Дополнительное подавление кислотообразования в желудке и/или снижение количества жира в диете

Стоимость одного дня лечения разными формами КРЕОНА



ЭКОНОМИЯ ДО 1500 РУБЛЕЙ В МЕСЯЦ

Возможные причины неэффективности заместительной терапии и пути решения

Причины	Характеристика	Пути решения
Неадекватное назначение препарата:	<ul style="list-style-type: none"> - назначение низкой дозы - неадекватный выбор препарата, который из-за больших размеров таблетки / гранул поступает в ДПК не одновременно с пищей 	Правильный выбор препарата (Креон) и стартовой дозы 25-40 000 ЕД в основные приемы пищи
Несоблюдение больным схемы приема препаратов	<ul style="list-style-type: none"> - снижение кратности приема - прием в неправильное время: до или после еды 	Прием во время каждого приема пищи, в т.ч. в «перекусы» Оценка комплаентности
Стеаторея внепанкреатического происхождения	Целиакия, лямбиоз, СИБР могут имитировать или усугублять имеющуюся экзокринную панкреатическую недостаточность, например у больных ХП	Аглютеновая диета и др. Тинидазолы Альфа-нормикс
Нарушение (усиление) моторики кишечника	Инкреторная недостаточность ПЖ с нарушением иннервации кишечника, состояние после ваготомии, СИБР	Дюспаталин
Ацидификация ДПК	Наблюдается при гастриноме, выраженном снижении объемного секрета желчи и панкреатических бикарбонатов	ИПП

Оценка эффективности дюспаталина

у больных хроническим панкреатитом с тяжелой экзокринной недостаточностью в амбулаторных условиях

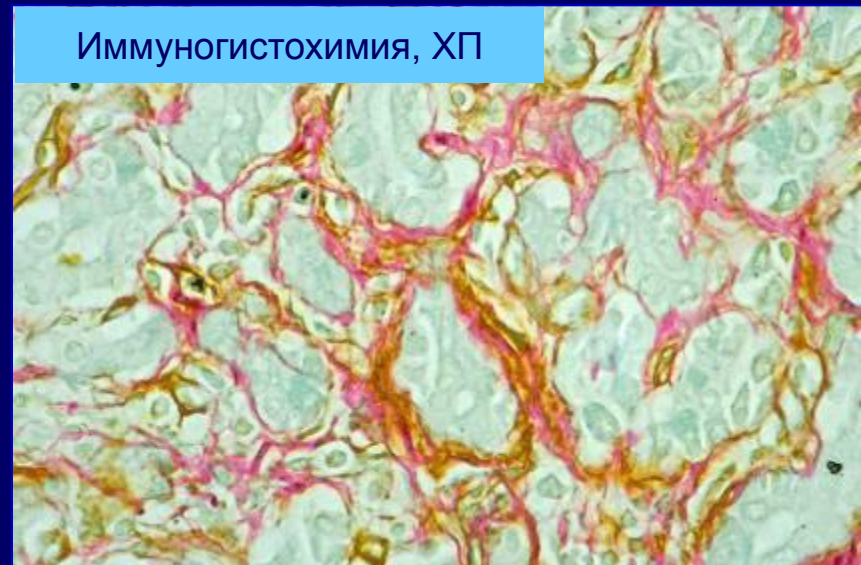


Дискомфорт в животе	31,6%	94,1%*	
Болевой синдром	21,1%	58,8%*	
Диарея	26,3%	35,3%	
Стабилизация веса	15,8%	17,6%	
Увеличение веса	63,2%	64,7%	
Обострение ХП	0%	5,8%	

*p<0,05

Фиброз ПЖ, Креон и противорецидивное действие

- У больных ХП обнаружены большие концентрации трансформирующего фактора роста (TGF- β) в панкреатическом соке;
- TGF- β стимулирует пролиферацию фибробластов, снижает секрецию коллагеназы и стромолизина, стимулирует образование соединительной ткани
- Через 12 недель от начала обострения отмечается пиковое повышение TGF- β , сопровождающиеся морфологическими изменениями в ПЖ (развитие фиброза), с максимально выраженным фибротическим процессом к 16 неделе от начала обострения;



Двойное окрашивание

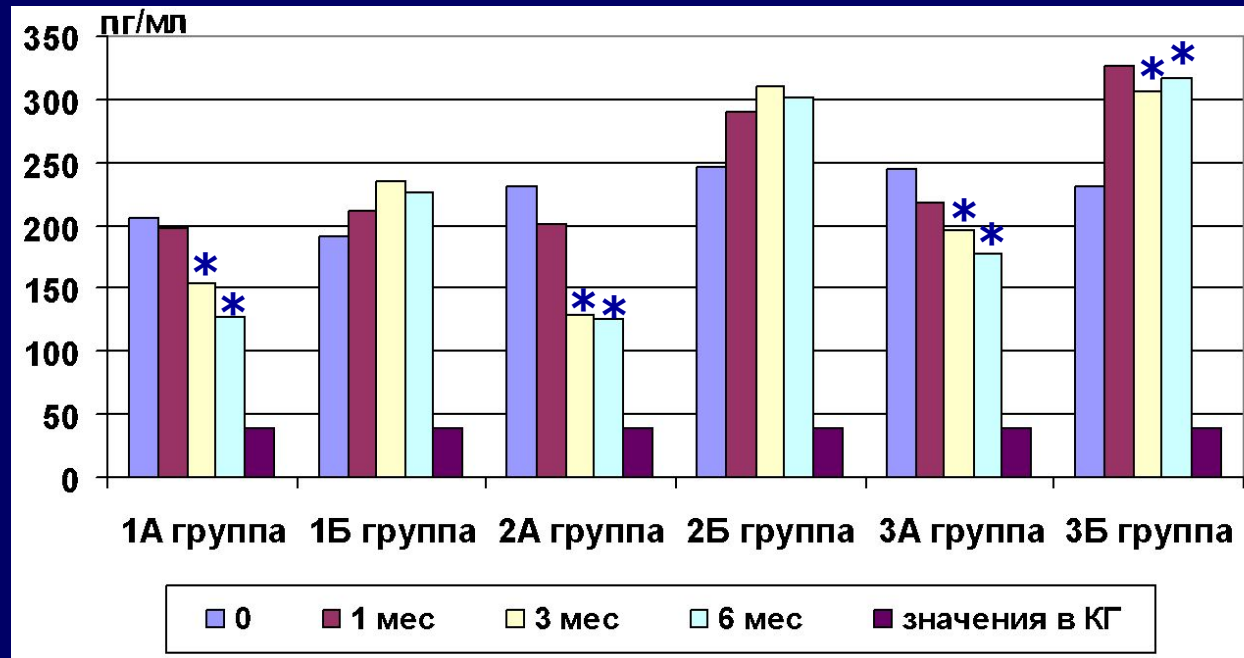
- Коллаген - красный
- α -SMA (фибробласты) – коричневый

Динамика TGF-β у больных ХП после редукции клинико-инструментальных явлений обострения на фоне поддерживающей терапии Креоном

1 группа (n=39)
с сохранной
экзокринной функцией ПЖ

2 группа (n=53)
с умеренной экзокринной
недостаточностью

3 группа (n=25)
с тяжелой экзокринной
недостаточностью



подгруппы А – получали Креон 50-150000 ЕД

В подгруппах А отмечена достоверная тенденция к ↓ плазменных конц. TGF-β. В подгруппах Б, напротив, уровень экспрессии TGF-β достоверно увеличился к 3 и 6 мес., когда прирост средних значений TGF-β составил 19, 23 и 38% в 1Б, 2Б, 3Б группах соответственно. Уровень экспрессии TGF-β был достоверно более низким во всех подгруппах А по сравнению с соответствующими подгруппами Б начиная с 3 месяца и далее в течение всего периода исследования.

Креон vs дженерики микросфер: так ли они одинаковы?

- Частицы, которые содержатся в капсуле дженерика, практически невозможно назвать сферами, так как они имеют неправильную форму, к тому же значительно крупнее минимикросфер Креона.
- Около половины частиц дженерика уже разрушены и превратились в порошок и обломки.
- Следовательно, часть панкреатина, превращенная в порошок, будет инактивирована в желудке сразу же после растворения капсулы.



Заключение

- Для заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности должны использоваться только современные оригинальные препараты панкреатина IV поколения в виде минимикросфер (Креон)
- Препарат должен приниматься во время любого приема пищи, содержащего белок и жиры
- Стартовые дозы должны составлять 25-40 000 ЕД липазы в основные приемы пищи
- Длительная (пожизненная) терапия ферментами безопасна, не вызывает привыкания и является залогом противорецидивного лечения ХП
- Миф о целесообразности применения таблетированного энтеросолюбильного панкреатина для купирования панкреатической боли, несостоятелен