



Применение ферментных препаратов в лечении экзокринной недостаточности поджелудочной железы

В рамках Междисциплинарного симпозиума для терапевтов и врачей смежных специальностей, проходившего в Москве 5 апреля 2012 г. при поддержке фармацевтической компании «Грюненталь», состоялся круглый стол, посвященный нарушениям процессов пищеварения и их коррекции. С докладом «Ферментозаместительная терапия в клинической практике врача» выступила д.м.н., профессор Э.П. ЯКОВЕНКО, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Средством, способным повысить качество жизни больных хроническим панкреатитом, нуждающихся в заместительной ферментной терапии, был назван ферментный препарат Эрмиталь, позволяющий продлить период ремиссии и замедлить прогрессирование заболевания.

Профессор Э.П. Яковенко в начале выступления напомнила основные этапы процесса пищеварения: полостное пищеварение с участием панкреатических и бактериальных ферментов, желчи, пристеночное пищеварение (за счет кишечных энзимов), внутриклеточное расщепление и всасывание, осуществляемое факторами трансмембранного переноса. Как подчеркнула профессор Э.П. Яковенко, при обследовании пациента, предъявляющего жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), врач должен четко понимать, какой именно из этапов пищеварительного процесса нарушен и можно ли скорректировать это состояние при помощи медикаментозного лечения. Так, вследствие развития воспалительных процессов в слизистой оболочке кишечника нарушается присте-

ночное пищеварение (расщепление коротких пептидных цепочек до отдельных аминокислот, поли- и олигосахаридов до моносахаридов). К сожалению, методов непосредственной коррекции подобных расстройств не существует: например, дисахаридазы, расщепляющие дисахариды до моносахаридов, в виде лекарственных препаратов пока не выпускаются. Однако нормализация полостного пищеварения до определенной степени облегчает и пристеночное пищеварение. Следует помнить, что нормальная работа ферментов, осуществляющих пищеварение в просвете кишечника, возможна лишь при соблюдении определенных условий, в противном случае назначение ферментных препаратов (пусть даже высококачественных и в больших дозах) не приведет к компенсации пищеварительных процессов.

Для реализации активности пищеварительных ферментов необходимы их адекватная секреция и своевременное поступление в тонкую кишку, а также наличие веществ, ответственных за активацию этих ферментов. Так, профермент трипсиноген в отсутствие энтерокиназы не превращается в трипсин, расщепляющий пептиды и белки. Для нормальной работы пищеварительных ферментов в кишечнике должен быть определенный уровень pH, который зависит от секреции бикарбонатов (она может нарушаться при заболеваниях ЖКТ, например при панкреатите) и от биоценоза кишечника. Так, на фоне синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) уровень pH падает и ферменты инактивируются. Еще одним немаловажным фактором, влияющим на функциональ-

Коррекция нарушений процесса пищеварения

ную активность кишечных ферментов, является нарушение моторики двенадцатиперстной (ДПК) и тонкой кишки. Как увеличение, так и замедление перистальтической кишечной активности сопровождается нарушением смешивания и времени контакта пищевого химуса с ферментами, что приводит к расстройству процесса пищеварения. Следовательно, задачей врача при лечении панкреатита или других заболеваний пищеварительного тракта является не только назначение препаратов для восполнения относительного или абсолютного дефицита ферментов, но и применение этиотропной и патогенетической терапии с целью нормализации моторики, состава кишечной микрофлоры и т.д.

Нарушения внутриполостного и пристеночного пищеварения могут быть обусловлены различными патофизиологическими механизмами и развиваться на фоне многих заболеваний (табл. 1).

При назначении заместительной ферментной терапии необходимо учитывать причину и ведущий механизм пищеварительных расстройств. Например, практически у всех больных, перенесших резекцию желудка, развивается нарушение процессов пищеварения в результате дефицита соляной кислоты, асинхронизма поступления пищи и панкреатических ферментов в тонкую кишку, моторных расстройств последней, а также избыточного бактериального роста в кишечнике. Безусловно, таким пациентам показана ферментная терапия. При этом ферменты должны предварительно равномерно смешиваться пищей и приниматься одновременно с ней. В данной ситуации целесообразно использовать ферментные препараты в виде микропланшетов, предварительно извлеченных из желатиновых капсул и смешанных с полужидкой пищей.

Говоря о диагностике различных расстройств пищеварения в кишечнике, профессор Э.П. Яковенко отметила, что в ряде случаев для правильной постановки диагноза

Таблица 1. Патофизиологическая классификация нарушений пищеварения

Ведущий патофизиологический механизм	Причины
<i>Нарушения внутриполостного пищеварения</i>	
Снижение продукции панкреатических ферментов	Хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, резекция панкреас, муковисцидоз
Инактивация панкреатических ферментов в кишке	Снижение интракишечного pH, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, синдром Золлингера – Эллисона
Быстрый транзит кишечного содержимого, снижение концентрации ферментов в результате разведения	Постгастрэктомический синдром, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, состояние после холецистэктомии, синдром раздраженного кишечника
Нарушение смешивания ферментов с пищей	Дуодено- и гастростаз, интестинальная псевдообструкция, постгастрэктомический синдром
Нарушение продукции холецистокинина, секретина	Структурные повреждения слизистой оболочки тонкой кишки (преимущественно луковицы двенадцатиперстной кишки)
Дефицит желчных кислот в тонкой кишке	Билиарная обструкция, холестатические поражения печени, гепатиты, циррозы, патология терминального отдела тонкой кишки, избыточный микробный рост в тонкой кишке
<i>Нарушения пристеночного пищеварения</i>	
Дефицит дисахаридаз	Врожденная или приобретенная лактазная или другая дисахаридазная недостаточность
Нарушение внутриклеточного транспорта компонентов пищи в результате гибели энтероцитов	Болезнь Крона, глютеновая энтеропатия, саркоидоз, энтерит радиационный, ишемический и др., резекция тонкой кишки, мукозиты
<i>Сочетанные нарушения пищеварения</i>	
Нарушение оттока лимфы от кишечника, обструкция лимфатических протоков	Лимфангиэктазия, лимфома, туберкулез мезентериальных лимфоузлов, карциноидный синдром
Сочетанные механизмы	Сахарный диабет, лямблиоз, гипертиреоз, гипогаммаглобулинемия, амилоидоз, ВИЧ-инфекция

можно обойтись без дорогостоящих диагностических процедур. К примеру, жалобы на горечь во рту, тошноту, чувство быстрого насыщения указывают на гастро- и дуодено-стаз. Последний часто развивается после удаления желчного пузыря как результат бактериальной контаминации ДПК. Подтверждением данного диагноза является обнаружение лимфангиэктазий («симптом манной крупы») на слизистой оболочке ДПК, выявляемых при гастродуоденоскопии. Такие пациенты, как правило, нуждаются в антибактериальной терапии (только после подтверждения СИБР).

Осознание врачом связи между симптомом и патологическим процессом, являющимся причиной его возникновения, – необходимое условие успешного лечения. Профессор Э.П. Яковенко подробно оста-

новила на признаках нарушения пищеварения (табл. 2). В частности, были разобраны механизмы, обуславливающие возникновение диареи, метеоризма, абдоминальных болей и ряда других симптомов, вплоть до судорог и геморрагического синдрома, развивающихся в результате нарушений гидролиза и всасывания пищевых ингредиентов. Чтобы отличить относительную экзокринную недостаточность поджелудочной железы (ПЖ) от абсолютной, необходимо определить количество эластазы-1 в кале – если оно в норме, врач может с уверенностью утверждать, что экзокринная функция ПЖ не нарушена и панкреатическая недостаточность носит относительный характер, обусловленный одной из следующих причин:

- блокирование поступления ферментов в ДПК;



Междисциплинарный симпозиум для терапевтов и врачей смежных специальностей

Таблица 2. Клинические симптомы нарушения пищеварения и всасывания и механизмы их развития

Клинические признаки	Механизм развития
Диарея	Повышение секреции и/или снижение абсорбции воды, электролитов, присутствие нейтрального жира неабсорбированных жирных и деконъюгированных желчных кислот
Потеря веса при нормальном или повышенном аппетите	Нарушение гидролиза и всасывания жира, белка, углеводов
Объемный зловонный стул	Нарушение гидролиза и всасывания жира
Метеоризм, урчание, обильное отхождение газов	Переваривание углеводов интестинальной микрофлорой (бродильная диспепсия)
Абдоминальные боли	Повышение внутрикишечного давления. Структурные изменения кишечной стенки, поджелудочной железы, лимфаденопатия
Мышечная слабость, отеки	Нарушение гидролиза белков и абсорбции аминокислот
Парестезии, боль в костях, тетания	Снижение всасывания кальция и витамина D
Мышечные судороги	Избыточная потеря калия, магния, кальция
Геморрагический синдром	Снижение всасывания витамина К
Глоссит, стоматит, хейлит	Дефицит витамина B ₁₂ , фолиевой кислоты и других витаминов группы В
Акродерматит	Дефицит цинка

- падение интрадуоденального уровня рН ниже 5,5;
- моторные расстройства тонкой кишки;
- избыточный бактериальный рост в тонкой кишке;
- дефицит желчи и энтерокиназы.

Существует группа заболеваний, для которых характерна экзокринная панкреатическая недостаточность при отсутствии структурных изменений в ткани ПЖ: целиакия, сахарный диабет (особенно I типа), воспалительные заболевания тонкой кишки, а также гастрэктомия. Пациенты с такими заболеваниями нуждаются в заместительной ферментной терапии, равно как и больные с функциональной диспепсией – постпрандиальным дистресс-синдромом.

Снижение панкреатической секреции представляет опасность не только из-за возникновения неприятных симптомов, но и в силу смещения пищеварительных процессов из тонкой кишки в толстую, где происходит расщепление (гидролиз) питательных веществ с помощью бактерий. Это приводит к нарушению нормального состава толстокишечной микрофлоры с появлением условно-патогенных

штаммов, развитию интоксикации, поносов и/или запоров. Кроме того, на фоне панкреатической недостаточности нарушается нормальное выделение интестинальных гормонов и медиаторов с расстройством моторики кишечника, что приводит к усугублению мальабсорбции и мальдигестии.

Основными клиническими признаками экзокринной недостаточности ПЖ являются диарея с жирным зловонным калом, полифекалия более 200 г/сут и падение массы тела. Лабораторная диагностика экзокринной недостаточности ПЖ включает общий анализ кала и определение эластазы-1 в кале. К ранним копрологическим признакам панкреатической недостаточности относится стеаторея I типа (наличие в кале нейтрального жира), при прогрессировании процесса появляются переваренные мышечные волокна и внеклеточный крахмал.

Значительная часть доклада профессора Э.П. Яковенко была посвящена вопросу лечения хронического панкреатита и других видов патологии кишечника, сопровождающихся нарушениями внутриполостного пищеварения.

Основными задачами терапии этих заболеваний являются:

- компенсация нарушенных процессов пищеварения;
- деконтаминация ДПК и тонкой кишки;
- повышение интрадуоденального уровня рН;
- снижение интрадуоденального давления.

Помимо медикаментозной терапии пациентам с хроническим панкреатитом показана диета, предполагающая полный отказ от алкоголя, а также исключение из рациона грубой, кислой и жареной пищи. Такой характер питания способствует уменьшению выработки панкреатического секрета и замедлению процесса самопереваривания ПЖ, лежащего в основе хронического панкреатита.

Для компенсации нарушений внутриполостного пищеварения необходимы ферментные препараты, причем, как отметила профессор Э.П. Яковенко, пациенты с абсолютной экзокринной недостаточностью ПЖ должны получать эти препараты пожизненно.

При относительной экзокринной недостаточности ферментные препараты назначаются при появлении диспепсических расстройств. Больные с целиакией, сахарным диабетом и синдромом раздраженного кишечника также периодически нуждаются в заместительной ферментной терапии.

Лечение при хроническом панкреатите должно включать диету, прием ферментных препаратов, ингибиторов протонной помпы на протяжении 1–2 недель и антибактериальных препаратов для деконтаминации ДПК в течение 5–10 дней.

Особенности проведения ферментозаместительной терапии Э.П. Яковенко изложила на примере препарата Эрмитель. Стартовая доза препарата, по мнению профессора, должна составлять 10000–20000 МЕ с каждым приемом пищи, при отсутствии эффекта дозу постепенно увеличивают до 36 000 МЕ и более.



Междисциплинарный симпозиум для терапевтов и врачей смежных специальностей



Рис. Схема перемещения препарата Эрмиталь (капсулы с микропланкетками) в желудочно-кишечном тракте

Таблица 3. Дозы микрокапсулированного панкреатина для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности (рекомендации Немецкой гастроэнтерологической ассоциации)*

Приемы пищи	ЕД липазы/сут
Завтрак (основной прием пищи)	25000–40000 и более
1-й перекус	10000–20000
Обед (основной прием пищи)	25000–40000 и более
2-й перекус/кофе	10000–25000
Ужин (основной прием пищи)	25000–40000
3-й перекус	10000–20000
Итого	105000–185000

* Layer P, Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives and perspectives // Pancreas. 2003. Vol. 26. № 1. P. 1–7.

При выборе ферментного препарата для заместительной ферментной терапии следует обращать внимание на состав и активность его компонентов, форму выпуска, список показаний и противопоказаний, а также на условия, снижающие его активность. Э.П. Яковенко подчеркнула, что ферментные препараты, содержащие в своем составе желчные кислоты, противопоказаны пациентам с панкреатитом и заболеваниями печени, и в этих случаях назначаются ферментные препараты, содержащие только панкреатин. Немаловажным фактором, который необходимо учитывать при

выборе препарата, является форма выпуска: при абсолютной экзокринной недостаточности ПЖ нецелесообразно применять таблетированные средства, поскольку содержащиеся в них ферменты, во-первых, частично разрушаются соляной кислотой желудочного сока, а во-вторых, плохо перемешиваются с пищей и отстают от пищевого химуса в процессе его движения по двенадцатиперстной и тонкой кишке, в результате чего снижается эффективность заместительной ферментной терапии.

По мнению профессора Э.П. Яковенко, одним из оптимальных препаратов для лечения экзокринной недостаточности является Эрмиталь (панкреатин). Попадая в желудок, желатиновая капсула препарата быстро растворяется, и содержащиеся в ней микропланкетки размером 1,6–1,8 мм равномерно перемешиваются с химусом. При этом благодаря наличию энтеросолюбивых оболочек микропланкетки не теряют своей активности в желудке и равномерно вместе с пищей поступают в двенадцатиперстную и тонкую кишку, обеспечивая нормальное внутриполостное пищеварение в кишечнике (рис.).

Препарат Эрмиталь выпускается в трех дозировках (10 000, 25 000,

36 000 МЕ), что позволяет врачу учитывать степень ферментной недостаточности и другие особенности больного, влияющие на пищеварение, при подборе терапии, более того, при необходимости с разными приемами пищи пациент может принимать Эрмиталь в различных дозах (табл. 3).

В заключение профессор Э.П. Яковенко дала несколько рекомендаций по медикаментозной терапии нарушений пищеварения. Докладчик отметила, что при назначении антибиотиков для лечения СИБР следует отдавать предпочтение не всасывающимся в ЖКТ препаратам (Альфа нормикс, нифуроксазид), так как они не создают дополнительной нагрузки на печень и эффективно борются с избытком бактерий в кишечнике. Многокомпонентная схема терапии хронического панкреатита, включающая в себя ингибиторы протонной помпы, антибиотики, анальгетики и ферментные препараты, необходима только в начале лечения. По мере достижения ремиссии от большинства лекарственных средств можно будет постепенно отказываться, оставив только ферментный препарат Эрмиталь, который позволит при соблюдении диеты продлить период ремиссии и замедлить прогрессирование заболевания.

Заключение

Коррекция нарушений пищеварения является одной из наиболее актуальных и непростых задач для терапевтов и гастроэнтерологов, поскольку не на все звенья их патогенеза врачи могут повлиять напрямую. Наличие на рынке таких безопасных и эффективных препаратов, как Эрмиталь, позволяет существенно повысить качество жизни больных, нуждающихся в заместительной ферментной терапии, так как лечение с использованием данного препарата максимально точно воспроизводит естественную экзокринную функцию здоровой поджелудочной железы. ☺