

МИНИМИКРОСФЕРИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ — МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ (феномен «запаздывания» в отечественной панкреатологии)

Н.Б. Губергриц

Донецкий государственный медицинский университет

Ключевые слова: ферментные препараты, креон, хронический панкреатит, поджелудочная железа, панкреатическая недостаточность, панкреатическая боль.

«Прогресс, без усталости вертя колес сцепление, то движет что-нибудь, то давит под собой», — этот афоризм, принадлежащий Виктору Гюго, безусловно, универсален. Им можно проиллюстрировать множество сторон человеческой жизни и деятельности. Как нельзя лучше эта крылатая фраза отражает развитие панкреатологии и, в частности, ферментных препаратов. Действительно, еще в начале 80-х годов XX века, когда было создано третье поколение ферментных препаратов (микросферы, гранулы), «колесами» прогресса были «раздавлены» однооболочечные таблетированные ферментные препараты. А в конце 80-х гг. прошлого века и микросферы стали уходить в прошлое, потому что появились минимикросферические ферментные препараты, и прежде всего креон. Как известно, незыблемым законом является то, что прогресс движется от худшего к лучшему, тем более в сфере клинической фармакологии. Ведь каждый новый шаг тщательно проверяется и подтверждается доказательными исследованиями. Тем не менее и на пути прогресса периодически возникают эпизоды движения не вперед, а в сторону. Но это лишь временные моменты «торможения», которые вскоре преодолеваются наукой. На пути прогресса ферментных препаратов был такой эпизод движения в сторону — миф о недостаточной анальгетической активности минимикросферических ферментных препаратов при выраженной внешне-секреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ). В развитых странах Европы эту концепцию признали мифом, то есть не соответствующей действительности, уже к началу 90-х годов. К сожалению, в Украине «сработал» феномен «запаздывания», и отечественная панкреатология никак не может преодолеть этот миф.

Разберемся в ситуации подробно. Почему же произошло уклонение прогресса в сторону в 80-х годах XX века? Тогда была разработана концепция, объясняющая анальгетическое действие ферментных препаратов [34], которая заключалась в следующем. При поступлении в просвет двенадцатиперстной кишки (ДПК) ферментов собственной ПЖ или ферментов, содержащихся в препарате, они взаимодействуют с холецистокинин-релизинг-пептидом. Он продуцируется слизистой ДПК; причем, чем меньше ферментов ПЖ в просвете ДПК, тем большее количество релизинг-пептида продуцируется слизистой. Этот пептид

является частью механизма обратной связи (рис. 1а, б): при достаточном уровне панкреатических ферментов в ДПК релизинг-пептид инактивизируется ими, в результате меньше синтезируется холецистокинина, и синтез ферментов ПЖ не стимулируется. Если ферментов ПЖ в просвете ДПК недостаточно, то холецистокинин-релизинг-пептид не инактивизируется, происходит повышенная продукция холецистокинина, он поступает в кровь и стимулирует внешнюю секрецию ПЖ. В результате при наличии хронического панкреатита (ХП) усиливается аутолиз, повышается внутрипротоковое давление из-за увеличения объема секрета, и боль усиливается. Особенно интенсифицируются эти механизмы при приеме пищи, так как ее ингредиенты стимулируют выработку холецистокинин-релизинг-пептида, холецистокинина и, вслед за этим, внешнюю секрецию ПЖ. Если ввести в ДПК дополнительно ферменты, то внешняя секреция ПЖ по механизму обратной связи будет тормозиться, и боль стихнет (рис. 1).

Важно, что главную роль в инактивизации холецистокинин-релизинг-пептида играют протеазы, в частности, трипсин (уровень доказательности А) [11], поэтому для купирования боли следует выбирать препараты с высоким содержанием протеаз (рис. 1б). При поступлении протеаз ферментного препарата в ДПК через описанный выше механизм уменьшается продукция ферментов и объем панкреатического секрета, т. к. во «включении» обратной связи участвует и секретин-релизинг-пептид, регулирующий активизацию секретина, и, следовательно, влияющий на объем секрета ПЖ. В результате торможения внешней панкреатической секреции уменьшаются отек, растяжение капсулы и протоков ПЖ, аутолиз. Это и прямо способствует уменьшению боли, и косвенно — через улучшение кровотока ПЖ.

Теория обратной регуляции панкреатической секреции из ДПК была подтверждена и другими исследованиями, соответствующими уровню доказательности А и В [11, 16, 17, 19, 29, 35, 41].

Так как при поступлении пищи в ДПК у больных ХП усиливается боль, то необходимо немедленное включение механизма торможения панкреатической секреции для уменьшения этой боли. Иными словами, протеазы ферментного препарата должны поступать в ДПК одновременно с химусом, а не после него, когда боль утихнет самостоятельно. Сейчас необ-



Рис. 1. Механизмы усиления боли при приеме пищи (а) и купирования панкреатической боли при приеме ферментных препаратов (б) у больных ХП (ХЦК — холецистокинин)

ходимо объяснить, что условия одновременного поступления химуса и ферментного препарата в ДПК выполняется только тогда, если этот препарат минимикросферический. При приеме таблетированных препаратов развивается совершенно кардинальный негативный в отношении клинической эффективности феномен — асинхронизм эвакуации из желудка химуса и препарата.

Обратимся к нормальной физиологии. На высоте пищеварения только частицы размером не более 1—2 мм пропускаются привратником в ДПК. В результате более крупные частицы химуса задерживаются в желудке, где подвергаются более длительной обработке (разжижение химуса, механическая обработка), пока не достигнут требуемого размера. Это — одно из условий эвакуации химуса в ДПК (уровень доказательности В) [21, 39]. Более плотные частицы, включая таблетки с энтеросолюбильной, но не кислоторастворимой оболочкой, размер которых не может быть существенно уменьшен в полости желудка, задерживаются в нем до межпищеварительного периода! И только тогда с помощью мигрирующего моторного комплекса эвакуируются из желудка, значительно запаздывая относительно химуса (уровень доказательности А) [12, 33, 38]. Для беспрепятственного прохождения через привратник вместе с химусом частицы (форма выпуска!) ферментного препарата должны быть минимикросферами — с оптимальным диаметром (1,4 ± 0,3) мм [21]. Хочу подчеркнуть, что речь идет об эвакуации из здорового желудка с нормальным диаметром привратника, а не из желудка со стенозированным привратником. Просто для осуществления нормального пищеварения в ДПК в нее должны поступать частицы размером не более 2 мм [9]. Исследованием S. Mundlos et al. с помощью дыхательного теста с холестерол-¹⁴С-октаноатом было показано, что при приеме препаратов с частицами 1,8—2,2 мм начало интрадуоденальной липолитической активности задерживается по сравнению с минимикросферами диаметром 1,0—1,2 мм до более чем 120 мин после приема изотопной метки (уровень доказательности А) [31] (рис. 2). Причем эффективность минимикросфер по сравнению с микросферами диаметром 1,8—2,0 мм увеличивается на 25% (уровень доказательности А) [27, 31].

Если есть существенная временная разница в эвакуации из желудка минимикросфер и микросфер, то тем более она есть в отношении минимикросфер и таблеток. И это также не гипотеза, а результаты доказательных исследований. Так, M.J. Bruno (1995) [10] в исследованиях на здоровых добровольцах с изотопом ¹⁷¹Er (эрбий), которым метили принимаемую пищу и ферментный препарат, убедительно показал наличие выраженного асинхронизма при одновременном приеме пробного завтрака и таблетированного ферментного препарата; и, наоборот, было продемонстрировано отсутствие этого асинхронизма при приеме минимикросферического препарата (уровень доказательности В) (рис. 3).

Правый столбик — пассаж таблетированного препарата и химуса (доброволец № 1); левый столбик — пассаж минимикросферического препарата и химуса (доброволец № 2). Через 25 мин после приема препарата и пробного завтрака у добровольца № 1 началась эвакуация химуса из желудка, но основная часть химуса и препарата находятся в желудке. Через 60 мин у добровольца № 1 виден четкий асинхронизм: химус в ДПК и тощей кишке, а препарат — в полости желудка. Через 120 мин в желудке — часть препарата, весь химус и часть препарата — в тонкой кишке. У добровольца № 2 через 25 мин эвакуация из желудка еще не началась; через 60 мин лишь небольшая часть химуса поступила в ДПК

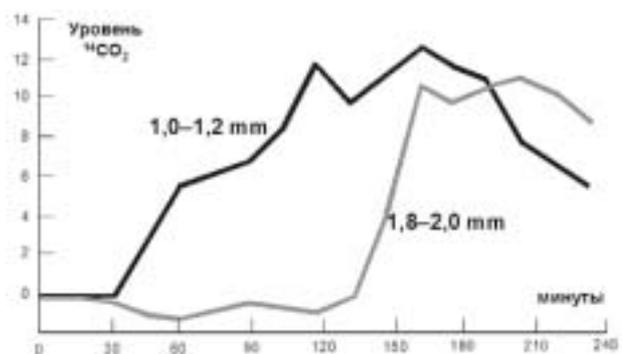


Рис. 2. Влияние размера микросфер панкреатина на скорость прохождения через привратник (по Mundlos S., 1991 [31])

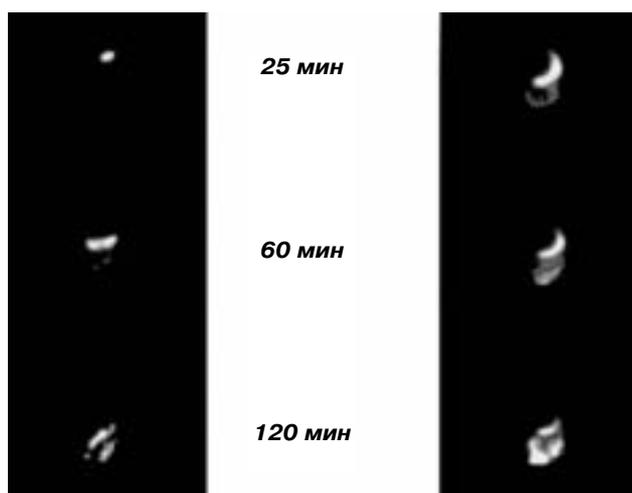


Рис. 3. Асинхронизм эвакуации из желудка и пассажа по тонкой кишке таблетированного ферментного препарата и химуса (исследование М.Ж. Bruno, 1995 с ^{171}Er [10])

(сравните с тем же временем после приема препарата и завтрака у добровольца № 1, у которого четко видно «раздвоение» локализации изотопа); Через 120 мин у добровольца № 2 и препарат, и химус — в тонкой кишке, асинхронизма нет. Разница начала эвакуации из желудка у двух добровольцев связана с индивидуальными особенностями.

I. Ihse et al. (1980) [22] доказали в исследовании, соответствующем уровню В, что при приеме таблетированных ферментных препаратов не происходит увеличения содержания панкреатических ферментов в дуоденальном аспирате в течение 2 ч после приема пробного завтрака. Аналогично этому таблетированные препараты с таниновой оболочкой, то есть защищенные от низкого рН и пепсина, также не способствовали изменению уровня ферментов ПЖ в дуоденальном содержимом. С другой стороны, уменьшение размеров лекарственной формы препаратов даже до размера гранул (гранулы Rankreon) способствовали значительному увеличению содержания в просвете ДПК амилазы, липазы, фосфолипазы и трипсина. То есть, было доказано, что именно уменьшение частиц ферментного препарата имеет принципиальное значение для обеспечения эвакуации препарата из желудка вместе с химусом, тогда как таблетированные формы задерживаются в желудке (в исследовании и таблетированные, и гранулированные препараты имели кислотоустойчивую оболочку). Аналогичные данные, подтверждающие значение размера лекарственной формы ферментного препарата проведены J.H. Meyer et al. (1985) [15]. Еще раз подчеркиваем, что результаты исследования касаются здоровых добровольцев, то есть людей, не имеющих стеноза привратника.

Асинхронизм пассажа химуса и таблеток с энтеросолюбильной оболочкой по пищеварительному тракту может быть таким выраженным, что они могут выходить интактными с калом из-за своей «невостремленности» (уровень доказательности В) [18, 30]. Еще один миф о возможности выхода с калом минимикросфер не выдерживает никакой критики, так как

они очень хорошо смешиваются с химусом и «отдают» ему ферменты всей своей поверхностью (а площадь соприкосновения минимикросфер с химусом огромна). Этот миф не подтвержден ни одним исследованием. Возможно, при обнаружении мелких белых структур в кале следует обратиться к паразитологу, а не пенять на выход минимикросфер?!

После подробного разбора важности малого размера минимикросфер для предотвращения асинхронизма и для обеспечения хорошего смешивания химуса с препаратом, контактирования с ним максимальной площадью панкреатина, вернемся к мифу о недостаточной анальгетической активности минимикросферических ферментных препаратов при выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Теоретической основой этого мифа явились следующие предпосылки (рис. 4). Так как минимикросферические препараты, в частности креон, имеют энтеросолюбильную оболочку, которая быстро растворяется при рН 5,5—6,0 (нормальная рН просвета ДПК), то в случае закисления дуоденального просвета при панкреатической недостаточности из-за снижения продукции ПЖ гидрокарбонатов, оболочка растворится ниже. Таким образом, ферменты «раскроются» не в ДПК и, следовательно, не будут контактировать с ее слизистой. В результате не будут включаться тормозные влияния, описанные выше, и боль уменьшаться тоже не будет. В связи с этим для купирования боли были разработаны безоболочечные таблетированные препараты, чтобы обеспечить в 100% случаев контакт ферментов с дуоденальной слизистой, независимо от рН в просвете ДПК. Это такие препараты, как виоказе 8 (480 ед. FIP протеаз), виоказе 16 (960 ед. FIP протеаз), кузим (480 ед. FIP протеаз), котазим (480 ед. FIP протеаз). Эти препараты, созданные специально для купирования панкреатической боли, ни в Украине, ни в Российской Федерации не зарегистрированы. В нашей стране зарегистрированы только те таблетированные препараты, которые имеют такую же энтеросолюбильную оболочку, что и минимикросферы креона. Но при этом эти таблетированные препараты имеют кардинальный негативный признак, описанный выше, — асинхронизм. А ведь мы уже доказали, что для купирования боли необходимы тормозные влияния на ПЖ в тот же момент, что и стимулирующие влияния химуса. Это может быть обеспечено только минимикросферическими препаратами. Почему же для купирования боли были созданы именно таблетированные безоболочечные препараты, а не минимикросферические безоболочечные препараты? Потому что безоболочечные минимикросферы, безусловно, инактивизировались бы в желудке, несмотря на антисекреторную защиту (уж очень мал их размер). Безоболочечные же таблетки в сопровождении антисекреторных средств все же сохраняют часть активности ферментов, доходя до ДПК. Все вышеперечисленные безоболочечные таблетированные препараты доказали свою эффективность в купировании панкреатической боли.

Например, двумя плацебоконтролируемыми исследованиями (уровень доказательности В) была показана эффективность безоболочечных ферментных препаратов в уменьшении болевого синдрома при

ХП [25, 37]. Причем в этих исследованиях было показано, что анальгетический эффект безоболочечных ферментных препаратов реализуется преимущественно в отношении постоянной, а не рецидивирующей боли, у пациентов без расширения протоков ПЖ и при отсутствии стеатореи, а у имеющих лишь легкую или средней тяжести панкреатическую недостаточность, преимущественно у пациентов молодого возраста, женского пола. Менее эффективным было лечение при алкогольной этиологии заболевания. Эти данные были подтверждены метаанализом результатов 6 рандомизированных исследований (уровень доказательности А) [13]. В связи с тем, что боль купировалась не у всех категорий пациентов, эффективность безоболочечных ферментных препаратов отмечалась только у 45—60% больных. Еще раз отмечаем, что речь идет о препаратах, не зарегистрированных в Украине, и распространять данные вышперечисленных исследований на оболочечные таблетированные препараты, которые представлены на фармацевтическом рынке нашей страны, ни в коем случае нельзя. К сожалению, нередко на конференциях, в публикациях из термина «безоболочечные таблетированные препараты» удаляется слово «безоболочечные», а результаты доказательных исследований прилагаются лишь к понятию «таблетированные препараты». Это в корне неправильно, так как оболочечные и безоболочечные таблетированные препараты существенно отличаются между собой по фармакодинамическим свойствам и клиническому эффекту. Как раз относительно оболочечных таблетированных препаратов никаких доказательных исследований (уровней А или В) по купированию панкреатической боли не проводилось, а следовательно, и декларирование их эффективности в этом отношении не имеет никаких оснований.

С другой стороны, опубликованы результаты рандомизированного исследования, данные которого указывают на статистически достоверное уменьшение болевого синдрома у больных ХП при приеме двухоболочечного микросферического препарата (уровень доказательности В). Следует отметить, что больные сами регулировали дозу препарата, выбирая такую, которая приводила к снижению интенсивности боли [39]. Оказалось, что больные принимали для купирования боли 480—960 Ед. F.I.P. протеаз на прием, то есть достаточно 1—2 капсул креона 10 000 или 1 капсулы креона 25 000 (при необходимости возможен прием и большей дозы, например, разовая доза 2—3 капсулы). Важно отметить, что такое лечение было эффективным и у больных с тяжелой панкреатической недостаточностью, и при алкогольной этиологии ХП, как при болезни «малых», так и «больших» протоков, эффективность не зависела от пола и возраста больных, была отчетливой и при постоянной, и при рецидивирующей боли.

Возникает противоречие между теоретической предпосылкой, обосновывающей неэффективность микросферических препаратов при выраженной панкреатической недостаточности (рис. 4), и данными доказательного исследования, показавшего как раз эффективность этих препаратов при тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Где же ошибка? На самом деле правильной является и

теоретическая предпосылка, и результаты клинического исследования. Дело в том, что при тяжелой панкреатической недостаточности зона максимального полостного и пристеночного пищеварения смещается из ДПК в более дистальные отделы тонкой кишки, что приводит к нарушению ее моторной и секреторной функции (уровень доказательности А и В) (рис. 5) [14, 20, 23, 24, 28]. Параллельно дистально смещается и максимально значимая зона регуляции панкреатической секреции в те же дистальные отделы тонкой кишки. Приобретает существенное значение кишечная фаза секреции ПЖ и, конкретно, илеоколональная подфаза этой секреции. Получается, что растворение оболочки минимикросфер при тяжелой панкреатической недостаточности не в ДПК, а в дистальных отделах тонкой кишки как раз очень уместно. Минимикросферы, смешавшись с химусом, «доходят» с ним до подвздошной кишки и здесь начинают работать, влияя не на дуоденальную фазу, а на илеоколональную подфазу панкреатической секреции (уровень доказательности А) [9, 26]. Таким образом, при нормальной pH в ДПК минимикросферические ферментные препараты включаются в известный ранее механизм обратного торможения секреции ПЖ, а при закислении дуоденального просвета (тяжелая панкреатическая недостаточность) спускаются с химусом дистально и уменьшают выраженность боли через влияние на илеоколональные механизмы секреции ПЖ. Смещение функционально значимой зоны регуляции панкреатической секреции дистальнее и уменьшение болевого синдрома при ХП в условиях недостаточности ПЖ под влиянием микротаблетированного ферментного препарата показано также исследованиями В.Т. Ивашкина с соавт. (2001) [3] (уровень доказательности В).

Важно, что минимикросферические препараты не только участвуют в торможении панкреатической секреции из дистальных отделов подвздошной кишки, но и при пассаже по тонкой кишке вместе с химусом способствуют уменьшению объема содержимого, достигающего этих дистальных отделов (уровень доказательности А и В) [14, 20, 23, 24, 28].

Таблетка с энтеросолюбильной оболочкой также, безусловно, при тяжелой панкреатической недостаточности дойдет до дистальных отделов подвздошной кишки, но значительно позднее химуса. И, значит, ее влияние на илеоколональную подфазу панкреатической секреции будет осуществляться в межпищеварительный период, а не на пике стимуляции ПЖ и боли. Из-за неизбежного асинхронизма увеличение активности ферментов в предлагаемых нам «новых» или «обновленных» однооболочечных таблетированных препаратах не имеет принципиального основания, так как эти ферменты не смогут полностью реализовать себя.

Эффективность креона в купировании панкреатической боли складывается также и из других компонентов. Так, известно, что панкреатическая боль может быть проявлением внешнесекреторной недостаточности ПЖ [1]. А ведь креон — «золотой стандарт» купирования любых проявлений этой недостаточности (уровень доказательности А) [36].

Вклад в эффективность креона при панкреатической боли вносит и коррекция с помощью этого пре-

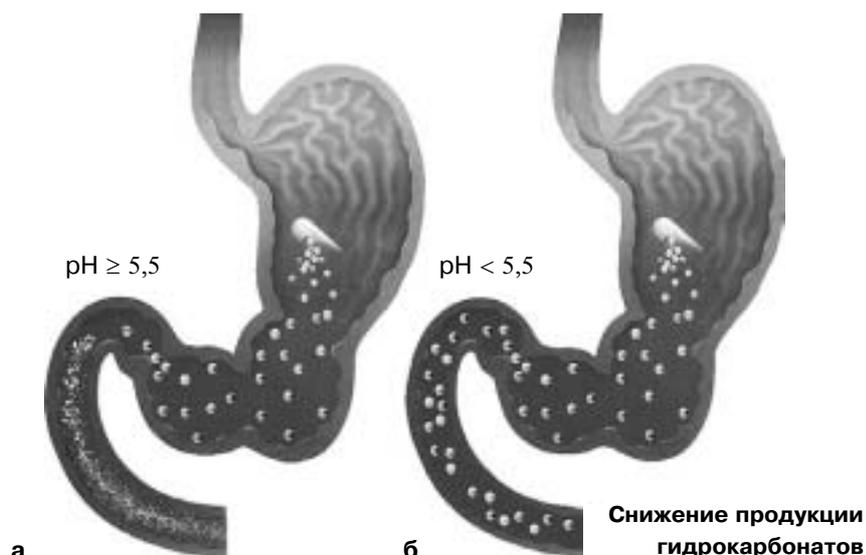


Рис. 4. Растворение энтеросолюбивой оболочки минимикросфер креона в ДПК при сохранении продукции гидрокарбонатов ПЖ (а).

При снижении продукции гидрокарбонатов ПЖ (тяжелая панкреатическая недостаточность) оболочка минимикросфер креона растворяется в дистальных отделах тонкой кишки (б)

парата так называемого энтеропанкреатического синдрома. При внешнесекреторной недостаточности ПЖ достаточно легко присоединяется вторичный энтерит, синдром избыточного бактериального роста, увеличивается адгезия бактерий к эпителию тонкой кишки, что способствует его повреждению и торможению регенерации [4]. В результате к панкреатическим болям присоединяются схваткообразные боли в мезогастрии, типичные для энтерита, а также дистензионные боли, связанные с метеоризмом и растяжением стенки кишки. При назначении минимикросферических ферментных препаратов становится значительно менее выраженным или ликвидируется энтеропанкреатический синдром, нормализуется состав кишечной флоры, улучшаются результаты лечения кишечными антисептиками (уровень доказательности В) [4]. Показано, что при ХП применение панкреатина уменьшает время кишечного транзита и практически нормализует моторику кишки (уровень доказательности В) [32]. Таким образом, и боли, связанные с энтеритом, метеоризмом у больных ХП при назначении креона также уменьшаются.

Еще в лаборатории И.П. Павлова было показано, что существует физиологический дуоденогастральный рефлюкс для начального переваривания жира [2]. В связи с этим панкреатическая недостаточность приводит к уменьшению степени гидролиза жира в желудке и ДПК из-за дефицита липазы. Это приводит к замедлению эвакуации из желудка и ДПК. Вообще, мальдигестия, как правило, замедляет эвакуации желудочного содержимого в тонкую кишку и скорость транспорта по ней химуса [5]. Лечение креоном увеличивает скорость эвакуации из желудка трех видов тестовых завтраков (белкового, жирового и углеводного). В связи с этим уменьшаются не только боль, тяжесть в эпигастрии из-за растяжения стенок желудка, но и диспепсия (уровень доказательности А) [4, 5, 8].

Существуют и другие механизмы купирования панкреатической боли микросферическими, минимикросферическими, микроаблетированными ферментными препаратами: уменьшение «уклонения» ферментов в кровь (уровень доказательности В и С) [3, 6, 7]; снижение уровня в крови провоспалительных (IL-8, TNF- α) и увеличение содержания противовоспалительного (IL-10) цитокинов; снижение показателей TGF- β крови; улучшение сонографической картины ПЖ (уровень доказательности В) [6]. То есть, лечение креоном способствует не только уменьшению боли, но и уменьшению выраженности самого панкреатита. Важнейшим результатом исследований И.В. Маева [6] является уменьшение содержания в крови TGF- β при лечении креоном. Эти данные указывают на перспективы возможного уменьшения темпов фиброза ПЖ у больных ХП.

Таким образом, креон осуществляет анальгетический эффект в отношении панкреатической боли благодаря целому ряду механизмов (рис. 6). Для безоболочечных таблетированных ферментных препаратов доказан только один механизм анальгетического эффекта — торможение внешней секреции ПЖ, но только у 45–60% больных [13]. Для оболочечных таблетированных ферментных препаратов ни один из механизмов анальгетического действия не доказан в исследовании, уровень доказательности которого превышал бы уровень С. И это не случайно. Ведь прогресс ушел вперед, и благодаря новым технологиям были созданы высокоэффективные новые поколения ферментных препаратов — минимикросферические (креон). Эти препараты стали охватывать больше патогенетических вариантов панкреатической боли, оставляя позади своих предшественников.

В своей статье я вынуждена была делать ссылки на достаточно давние литературные источники, ведь речь шла о феномене «запаздывания». В современ-

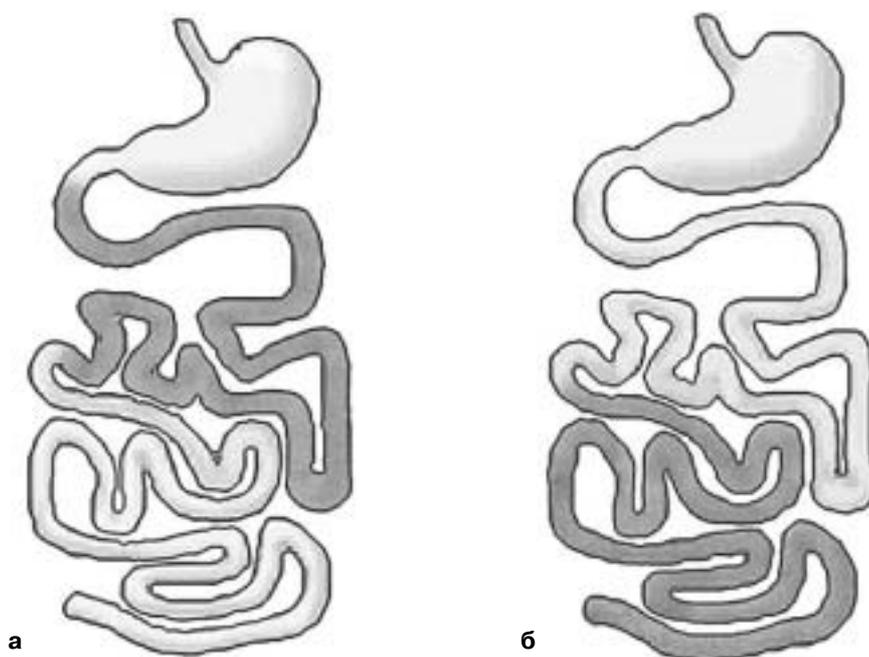


Рис. 5. Зона максимума пищеварения и всасывания при сохраненной внешней секреции ПЖ (а). Смещение зоны максимального пищеварения в дистальные отделы тонкой кишки при выраженной панкреатической недостаточности (б)

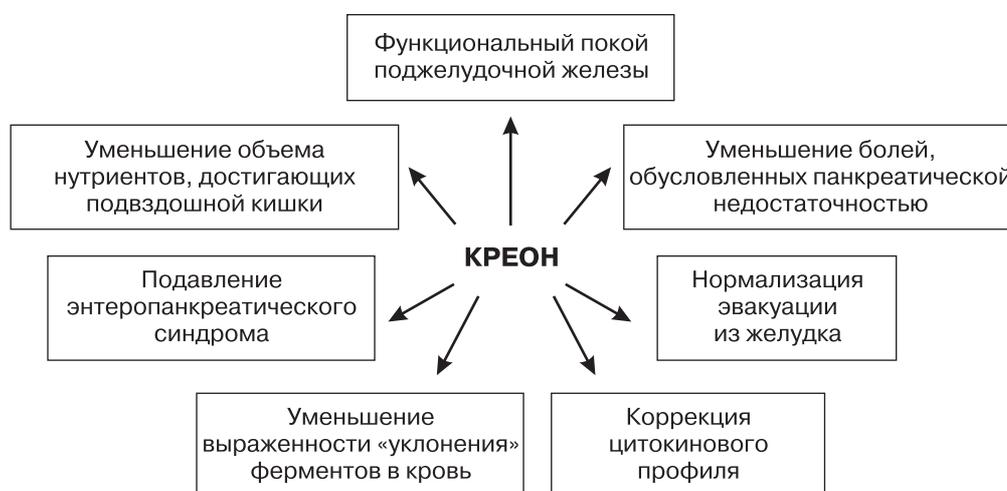


Рис. 6. Механизмы анальгетической активности креона

ной литературе по панкреатологии вопросы, затронутые в статье, практически не рассматриваются, так как они давно решены. Однооболочечные таблетированные препараты в странах Западной Европы, США, Канаде используются лишь при передании, для купирования диспепсии. Для лечения ХП они не используются. Да и количество зарегистрированных

в этих странах однооболочечных таблетированных препаратов минимизировано. Многие привычные для нас названия удивляют зарубежных гастроэнтерологов и панкреатологов, некоторые из них с трудом вспоминают, что такие препараты были в 50—60-х годах. Не пора ли и нам излечиться от феномена «запаздывания» в панкреатологии?!

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Панкреатическая боль: как помочь больному.— К.: Экспресс, 2004.— 176 с.
2. Ивашкин В.Т. Иван Петрович Павлов. К 100-летию прижизнения Нобелевской премии. Актовая речь.— М.: М-Вест, 2004.— 72 с.
3. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой при хроническом панкреатите // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2001.— № 5.— С. 15—19.
4. Коротько Г.Ф. Секретция поджелудочной железы.— М.: Триада-Х, 2002.— 224 с.
5. Коротько Г.Ф., Пылёва Е.Г. Эвакуаторная деятельность гастродуоденального комплекса и её энзимокоррекция при жёлчнокаменной болезни и после холецистэктомии // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2003.— № 6.— С. 38—43.
6. Маев И., Кучерявый Ю. Дозозависимая терапия полиферментными препаратами // Врач.— 2003.— № 12.— С. 1—4.
7. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. Динамика болевого абдоминального синдрома при хроническом рецидивирующем панкреатите на фоне терапии микросферическим и таблетированным панкреатином // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.— 2004.— № 2—3.— С. 9—10.
8. Пылёва Е.Г. Функциональные последствия и реабилитация больных желчнокаменной болезнью, перенёсших лапароскопическую холецистэктомию : Автореф. дисс. ...канд. мед. наук, 03.00.13 — физиология; 14.00.05 — внутренние болезни.— Краснодар, 2004.— 22 с.
9. Advances in pancreatic disease: molecular biology, diagnosis and treatment / C.G. Dervenis (ed.).— Stuttgart et al.: 1996.— 401 p.
10. Bruno M.J. Exocrine Pancreatic Insufficiency: Efficacy of Enzyme Replacement Therapy.— Amsterdam: Thesis Publishers, 1995.— 167 p.
11. Cholecystokinin mediates feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in rats / D.S. Louie, D. May, P. Miller, C. Owyang // Am. J. Physiol.— 1986.— Vol. 250.— P. G252—G259.
12. Code C.F., Schlegel J.F. The gastrointestinal interdigestive housekeeper: Motor correlates of the interdigestive myoelectric complex of the dog / E.E. Daniel (ed.) Proc. 4th Int. Symp. on GI Motility.— Vancouver : Mitchell Press, 1973.— P. 631—634.
13. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: A meta-analysis / A. Brown, M. Hughes, S. Tenner, P.A. Banks // Am. J. Gastroenterol.— 1997.— Vol. 92.— P. 2032—2035.
14. Effect of infusion of nutrient solutions into the ileum on gastrointestinal transit and plasma levels of neurotensin and enteroglucan / N.W. Read, A. McFarlane, R.J. Kinsman et al // Gastroenterology.— 1984.— Vol. 86.— P. 274—280.
15. Effect on size and density on canine gastric emptying of non-digestive solids / J.H. Meyer, J. Dressman, A.S. Fink, G. Amidon // Gastroenterol.— 1985.— Vol. 89.— P. 805—813.
16. Effect of trypsin inhibitor from soybeans (Bowman-Birk) on the secretory activity of the human pancreas / I.E. Liener, R.L. Goodale, A. Deshmukh et al // Gastroenterology.— 1988.— Vol. 94.— P. 419—427.
17. Feedback regulation of basal pancreatic secretion in humans / A. Yasui, Y. Nimura, N. Hayakawa et al // Pancreas.— 1988.— Vol. 3.— P. 681—687.
18. Graham D.Y. Enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency in men. Relation between in vitro enzyme activities and in vivo potency in commercial pancreatic extracts // N. Engl. J. Med.— 1977.— Vol. 296.— P. 1316—1317.
19. High plasma cholecystokinin levels in patients with chronic pancreatitis having abdominal pain / A. Funakoshi, I. Nakano, H. Shiezaki et al // Am. J. Gastroenterol.— 1986.— Vol. 81.— P. 1174—1178.
20. Human pancreatic secretion and intestinal motility: Effects of ileal nutrient perfusion / P. Layer, S. Peschel, T. Schlesinger, H. Goebell // Am. J. Physiol.— 1990.— Vol. 258.— P. G196—G201.
21. Human postprandial gastric emptying of 1—3 millimeter spheres / J.H. Meyer, J. Elashoff, V. Porter-Fink et al // Gastroenterology.— 1988.— Vol. 94.— P. 1315—1325.
22. Ihse I., Lilja P., Lundquist I. Intestinal concentrations of pancreatic enzymes following pancreatic replacement therapy // Scand. J. Gastroenterol.— 1980.— Vol. 15.— P. 137—144.
23. The ileal break-inhibition of jejunal motility after ileal rat perfusion in man / R.C. Spiller, I.F. Trotman, B.E. Higgins et al // Gut.— 1984.— Vol. 25.— P. 365—374.
24. The ileum and carbohydrate mediated feedback regulation of postprandial pancreaticobiliary secretion in normal humans / N.K. Jain, M. Boivin, A.R. Zinsmeister, E.P. DiMaggio // Pancreas.— 1991.— Vol. 6.— P. 495—505.
25. Isaksson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci.— 1983.— Vol. 28, No 2.— P. 97—102.
26. Johnson C.D., Imrie C.W. Pancreatic Disease : Basic Science and clinical management.— London et al. Springer, 2004.— 490 p.
27. Kuhnelt P., Mundlos S., Adler G. Einfluß der Pelletgröße eines Pankreasenzympräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität (The size of enteric-coated microspheres influences the intraduodenal lipolytic activity) // Z. Gastroenterol.— 1991.— Vol. 29.— P. 417—421.
28. Layer P., Schlesinger T., Goebell H. Modulation of periodic interdigestive gastrointestinal motor and pancreatic function by the ileum // Pancreas.— 1993.— Vol. 8.— P. 426—432.
29. Lu L., Louie D., Owyang C. A cholecystokinin releasing peptide mediates feedback regulation of pancreatic secretion // Am. J. Physiol.— 1989.— Vol. 256.— P. G430—G435.
30. Meyer J. The ins and outs of oral pancreatic enzymes // N. Engl. J. Med.— 1977.— Vol. 296.— P. 1347—1348.
31. Mundlos S., Kuhnelt P., Adler G. Monitoring enzyme replacement treatment in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl breath test // Gut.— 1991.— Vol. 31.— P. 1324—1328.
32. Nordgaard I., Rumessen J.J., Gudmand-Hoyer E. Assimilation of wheat starch in patients with chronic pancreatitis. Positive effect of enzyme replacement // Scand. J. Gastroenterol.— 1992.— Vol. 27, No 5.— P. 412—416.
33. Oroileal transit of slow release 5-ASA / H. Goebell, U. Klotz, B. Nehlsen, P. Layer // Gut.— 1993.— Vol. 34.— P. 669—675.
34. Owyang C., Louie D.S., Tatum D. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion: Suppression of cholecystokinin release by trypsin // J. Clin. Invest.— 1986.— Vol. 77.— P. 2042—2047.
35. Owyang C. Neurohormonal control of the exocrine pancreas // Curr. Opin. Gastroenterol.— 1993.— Vol. 9.— P. 747—751.
36. The Pancreas / Ed. H.G. Beger et al.— Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998.— Vol. 1.— 885 p.
37. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion / J. Slaff, D. Jacobson, C.R. Tillman et al // Gastroenterol.— 1984.— Vol. 87, No 1.— P. 44—52.
38. Schlegel J.F., Code C.F. The gastric peristalsis of the interdigestive housekeeper / G. Vantrappen (ed.) Proc. 5th Int. Symp. on GI Motility.— Leuven : Typoff Press, 1975.— P. 321.
39. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency / O.J. Ramo, P.A. Puolakkainen, L. Seppala, T.M. Schroder // Scand. J. Gastroenterol.— 1989.— Vol. 24.— P. 688—692.
40. Size of liver particles emptied from the human stomach / G.H. Meyer, H. Ohashi, D. Jehn, J.B. Thomson // Gastroenterology.— 1981.— Vol. 80.— P. 1489—1496.
41. Slaff J., Wolfe M., Toskes P.P. Elevated fasting cholecystokinin levels in pancreatic exocrine impairment: evidence to support feedback regulation // J. Lab. Clin. Med.— 1985.— Vol. 105.— P. 282—285.

**МІНІМІКРОСФЕРИЧНІ ФЕРМЕНТНІ ПРЕПАРАТИ –
МІФИ ТА РЕАЛЬНІСТЬ, ЯКА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ
(феномен «запізнювання» у вітчизняній панкреатології)**

Н.Б. Губергриц

У статті проведено докладний огляд терапевтичних можливостей мінімікросферичних ферментних препаратів у порівнянні з таблетованими препаратами. Показано переваги креону перед таблетованими засобами, описані механізми його анальгетичного ефекту. Особливу увагу приділено асинхронізму пасажу хімусу і таблетованих препаратів.

**MINIMICROSPHERIC ENZYMATIC PREPARATIONS –
MYTHS AND EVIDENCE-BASED REALITY
(«delay» phenomenon in the domestic pancreatology)**

N.B. Gubergrits

The article presents a detailed overview of minimicrospheric enzymatic preparations' therapeutic capability in comparison to tablet preparations. Advantages of Creon preparation over the tablets have been shown, mechanisms of Creon analgesic effect have been described. Special attention is paid to asynchronicity of passage of chymus and tablet enzymatic preparations..