

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ПАНЗИНОРМ ФОРТЕ-Н» У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ С ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: хронический панкреатит, «Панзинорм форте-Н», экзокринная недостаточность поджелудочной железы.

В структуре заболеваемости органов пищеварения хронический панкреатит (ХП), по мировым статистическим данным, составляет от 5,1 до 9%, а в структуре общей клинической практики — от 0,2 до 0,6%. За последние 30 лет заболеваемость ХП в мире возросла более чем в 2 раза. Таким образом, просматривается четкая тенденция к росту заболеваемости ХП. Ранние осложнения ХП развиваются в 30% случаев, поздние — в 70—85%. 20-летний анамнез повышает риск развития рака поджелудочной железы (ПЖ) в 5 раз. В течение 10 лет от ХП умирают 30% больных; 20 лет — более 50%, первичная инвалидизация больных достигает 15% [1, 2, 6]. В Украине подобных данных нет, однако известно, что больные ХП составляют 1/4 пациентов гастроэнтерологических кабинетов поликлиник, а в специализированных стационарах занимают до 12% коек.

Представленные данные свидетельствуют об актуальности данной проблемы, социальных аспектах рассматриваемой патологии, необходимости в изучении методов ранней диагностики и активного лечения ХП, решении вопросов его первичной и вторичной профилактики.

Существенным аспектом, определяющим клиническую ситуацию, а также помогающим правильно оценить результаты исследования и выбрать адекватную терапию, является состояние ферментопродуцирующей функции ПЖ. Именно данная функция при ХП нарушается в первую очередь. Длительно существующий панкреатит приводит к уменьшению выработки панкреатических ферментов ПЖ, что ведет к развитию целого ряда расстройств, в том числе пищеварения. В первую очередь нарушается переваривание жиров, поступающих с пищей. Поэтому панкреатические ферментные препараты являются базисным средством лечения и по сути выполняют роль заместительной терапии.

Как известно, обострения хронических панкреатитов, как правило, сопровождаются абдоминально-болевым синдромом. В настоящее время необходимость в использовании современных ферментных препаратов в комплексе лечения больных с обострением хронического панкреатита для купирования болевого синдрома не подвергается сомнению и включена наряду с диетическими рекомендациями, анти-

секреторными и болеутоляющими средствами в международные рекомендации по лечению данных пациентов.

Особо следует отметить, что болевой синдром у больных с обострением хронического панкреатита сопровождается снижением качества жизни пациентов. Доказано, что препараты, содержащие панкреатические ферменты, достаточно эффективны [3, 4, 5]. Это связано с тем, что ферментные препараты активизируются в двенадцатиперстной кишке — основном месте нейрогуморальной регуляции активности поджелудочной железы, и по механизму обратной связи, снижая внутрипротоковое давление в ПЖ, вызывающее болевой синдром, эффективно купируют боль.

Ферментные препараты ПЖ представляют собой лекарственные средства, основным компонентом которых является панкреатин, преимущественно животного происхождения, как в чистом виде, так и в комбинации с дополнительными компонентами (желчными кислотами, аминокислотами, гемицеллюлазой, диметиконом, адсорбентами и др.). Ферментные препараты представлены таблетированными или гранулированными формами панкреатина; с включением компонентов желчи; содержащие адсорбенты, диметикон и др.

Наибольшей универсальностью обладают ферментные средства первой из перечисленных групп, содержащие чистый панкреатин и не содержащие желчь (желчные кислоты) и другие компоненты с высоким содержанием липазы. К таким лекарственным средствам относится новый препарат, выпускаемый фармацевтической фирмой «KRKA» (Словения), «Панзинорм форте-Н». Одна таблетка его содержит свиной панкреатин с энзимной активностью, равной — липазы 20 000 ЕД Ph. Eur., амилазы 12 000 ЕД Ph. Eur., протеаз 900 ЕД Ph. Eur. Кроме того, в его состав входят вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, коллоидная двуокись кремния, магния стеарат, гипромеллоза, диоксид титана (E171), тальк, макроголь 6000, кармеллоза натрия и др. Высокое содержание ферментов, в первую очередь липазы, является наряду с наличием кислотоустойчивой оболочки, обязательным условием, предъявляемым к современ-

ным ферментным средствам, поскольку при внешне-секреторной недостаточности ПЖ в первую очередь нарушается переваривание жиров. Одновременно данная концентрация ферментов в одной таблетке позволяет купировать болевой синдром, обусловленный повышением давления в протоковой системе ПЖ, а также создает благоприятные условия для поддержания высокого комплаенса, так как нет необходимости принимать много таблеток сразу.

В Институте терапии им. Л.Т. Малой АМНУ проведено открытое несравнительное неконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата «Панзинорм форте-Н» (производства КРКА, Словения) у больных ХП.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения «Панзинорма форте-Н» в качестве заместительной ферментной терапии экзокринной недостаточности ПЖ и купирования болевого синдрома у больных ХП.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с протоколом, разработанным компанией КРКА.

Критериями включения в исследование были: пациенты обоих полов в возрасте 30—75 лет с алкогольным или билиарным ХП с синдромами абдоминальной боли и/или диспепсическими расстройствами; информированное согласие пациента на проведение данного исследования.

Диагноз ХП устанавливали на основании характерной клинической картины заболевания, данных анамнеза (наличие подтвержденной желчнокаменной болезни, холецистэктомии, указание на длительное чрезмерное употребление алкоголя), результатов данных УЗИ органов брюшной полости (изменение плотности ткани ПЖ, кальцификаты, внутривисцеральные камни).

Критерии исключения из исследования: осложненное течение ХП (стенозирование общего желчного протока, острый панкреатит, обострение ХП, клинически протекающего как острый); подозрение на развитие рака ПЖ; почечная недостаточность с уровнем креатинина в сыворотке свыше 1,5 мг%; третья стадия сердечной недостаточности, острая сердечная недостаточность; терминальная фаза любого заболевания; повышенная чувствительность к свинине; беременность и кормление грудью.

В исследование включено 50 пациентов в возрасте от 35 до 60 лет, средний возраст — $(44,8 \pm 7,5)$ года. Среди обследованных было 23 мужчины, 27 женщин. Из них соответственно этиологическим особенностям алкогольный ХП был диагностирован у 15 (30%), билиарный — у 28 (56%), идиопатический — у 7 (14%).

Схема обследования пациентов включала комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с утвержденным МЗ Украины протоколом. Ведущие клинические синдромы оценивали по четырехбалльной шкале: 0 — отсутствие симптома, 1 — слабая степень выраженности, 2 — умеренная, 3 — сильная, 4 — очень сильная. Анализировали показатели амилазы крови; проводили копрологическое исследование; ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, включающее определение разме-

ров, структуры органов, их эхоплотности, определяли уровни эластазы-1 в кале.

Всех больных лечили по стандартной схеме, включающей 1 таблетку «Панзинорма форте-Н» 4 раза в 1 сут во время еды (не разжевывая, с достаточным количеством воды) в течение 3 нед. Препарат назначали всем пациентам с продолжительностью заболевания от 1 года и более 20 лет и с длительностью клинических проявлений от 1 мес до 1 г.

Контрольные исследования осуществляли до назначения препарата, через 10 сут его приема и после окончания курса терапии.

Математическая обработка результатов проведена на IBM PCAT с использованием пакета прикладных программ для обработки медико-биологической информации. Достоверность различий определяли с помощью Т-критерия Стьюдента.

Все пациенты информированы о целях, задачах и содержании исследования и добровольно согласились участвовать в нем. Эффективность «Панзинорма форте-Н» изучали на основании субъективной оценки выраженности основных клинических симптомов, симптомов диспепсии, а также содержания эластазы-1 в кале, нейтрального жира и жирных кислот в копрограмме до и после 3 нед лечения. В процессе исследования у больных регистрировали нежелательные эффекты.

Результаты и их обсуждение

Было выявлено, что «Панзинорм форте-Н» положительно влияет на динамику основных клинических симптомов у больных ХП.

Через 10 сут от начала терапии умеренно выраженную боль отмечали 34 пациента (68%), слабую — 6 (12%). Спустя 3 нед у 72% пациентов болевой синдром купировался, тогда как слабая боль продолжала беспокоить 28% (14 пациентов).

Умеренная болезненность через 10 сут сохранилась у 18%, у 64% она была выражена слабо и у 9 пациентов (18%) — не было. Через 21 сут у 80% больных болезненность при пальпации живота не определялась, а у 18% она была слабой интенсивности и только в 2% случаев — умеренно выраженной (табл. 1). Очевидно, что на фоне лечения снизилась выраженность абдоминально-болевого синдрома и болезненности живота при пальпации.

При оценке диспепсического синдрома у больных ХП на фоне терапии препаратом «Панзинорм форте-Н» наблюдалась следующая динамика (табл. 2): слабая тошнота через 10 сут сохранялась у 38% больных, умеренно выраженная — у 2%. У 30 пациентов (60%) данный симптом не регистрировали. Через 21 сут 96% обследованных не жаловались на тошноту. Выраженность отрыжки к моменту окончания терапии значительно уменьшилась (10% случаев слабой ее выраженности).

Вздутие живота к 10-м суткам лечения заметно снизилось: слабую выраженность симптома отмечали 60% больных, умеренно выраженную — 36%. Спустя 3 нед терапии у 48% пациентов данный симптом не наблюдался. Частота и выраженность диареи имели также положительную динамику в виде нормализации стула к 21-м суткам терапии у 98% больных.

Таблиця 1. Динаміка болювого синдрому у больних ХП

Симптом	Балл	Исходные данные	Через 10 сут	Через 21 сут
Боль в верхних отделах живота	4	1 (2)	—	—
	3	10 (20)	—	—
	2	33 (66)	10 (20)	—
	1	5 (10)	34 (68)	14 (28)
	0	1 (2)	6 (12)	36 (72)
Болезненность при пальпации	4	8 (16)	—	—
	3	2 (4)	—	—
	2	21 (42)	9 (18)	1 (2)
	1	19 (38)	32 (64)	9 (18)
	0	—	9 (18)	40 (80)

Примечание. Здесь и далее в скобках приведено количество пациентов в процентах.

Таблиця 2. Динаміка диспепсического синдрому у больних ХП

Симптом	Балл	Исходные данные	Через 10 сут	Через 21 сут
Тошнота	4	2 (4)	—	—
	3	4 (8)	—	—
	2	17 (34)	1 (2)	—
	1	25 (50)	19 (38)	2 (4)
	0	2 (4)	30 (60)	48 (96)
Отрыжка	4	—	—	—
	3	3 (6)	—	—
	2	13 (26)	1 (2)	—
	1	24 (48)	10 (20)	5 (10)
	0	10 (20)	39 (78)	45 (90)
Вздутие живота	4	—	—	—
	3	19 (38)	—	—
	2	28 (56)	18 (36)	—
	1	—	30 (60)	36 (72)
	0	3 (6)	2 (4)	24 (48)
Диарея	4	2 (4)	—	—
	3	10 (20)	—	—
	2	25 (50)	10 (20)	—
	1	3 (6)	12 (24)	1 (2)
	0	10 (20)	28 (56)	49 (98)

Сонографически на фоне приема «Панзинорма форте-Н» выявлена тенденция к уменьшению количества случаев усиления эхоплотности печени с 96 исходно до 64% к 21-м суткам, а также уменьшение стаза желчи, размеров желчного пузыря и ПЖ почти в 2 раза к моменту окончания терапии.

Основной показатель панкреатической недостаточности, который оценивали по содержанию нейтрального жира в кале, значительно изменился: если к 10-м суткам терапии «Панзинормом форте-Н» у 12 пациентов (24%) по сравнению с 19 (38%) исходно был снижен этот показатель, то к 21-м суткам лишь у 2 пациентов отмечался этот симптом. Жирные кислоты в кале к окончанию курса терапии не определялись. Динамика синдрома креатореи характеризовалась уменьшением количества пациентов, имевших мышечные волокна без исчерченности, с 28 (56%) до 6 (12%) к 3-й недели терапии. Симптом амилореи в исходе терапии отмечался у 1 (2%) пациента (табл. 3).

Изменения в динамике копрологических показателей свидетельствовали об улучшении экзокринной функции поджелудочной железы на фоне терапии «Панзинормом форте-Н»

При сравнении уровней амилазы в крови и моче на фоне терапии «Панзинормом форте-Н» выявили достоверное снижение этого показателя в сравнении с исходным: с $(92,3 \pm 18,9)$ до $(80,2 \pm 14,8)$ ед. ч / л и с $(350,2 \pm 24,5)$ до $(242,6 \pm 25,3)$ ед. ч / л ($P < 0,05$) соответственно. Это свидетельствовало о снижении секреторной активности поджелудочной железы и косвенно — об уменьшении степени активности ее воспаления.

Оценку внешнесекреторных нарушений ПЖ путем определения уровня эластазы-1 в кале, проводили в соответствии с рекомендациями производителя по ее значениям: уровни от 200 до > 500 мкг/г кала рассматривали как соответствующие норме; от 100 до 200 мкг/г кала — как экзокринная панкреатическая недостаточность средней и легкой степени; менее 100 мкг/г кала — как экзокринная панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

У больных ХП исходно содержание эластазы в кале колебалось от минимального (менее 15 мкг/г) до максимального (более 500 мкг/г). В среднем содержание эластазы-1 составило $(148,33 \pm 12,28)$ мкг/г, то есть значительно отличалось от нормального распределения. У 10 больных (20%) экзокринная функция ПЖ соответствовала нормальной, у 17 человек (34%) выявлена легкая или умеренная и у 23 — тяжелая степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы (46%) (рис. 1).

Среднее содержание эластазы-1 составило $(166,8 \pm 10,5)$ мкг/г к 10-м суткам терапии «Панзинормом форте-Н» и достигло $(215,3 \pm 12,9)$ мкг/г к 21-м суткам лечения.

Следует отметить, что к концу 3-й недели лечения у 32 (64%) пациентов значения эластазы-1 в кале, соответствовали норме, а легкая или умеренная экзокринная недостаточность отмечена у 18 пациентов (36%).

Эти данные свидетельствуют об эффективном устранении ферментной недостаточности ПЖ у пациентов на фоне приема «Панзинорма форте-Н».

Наряду с клинико-инструментальными и лабораторными показателями оценивали качество жизни

Таблиця 3. Динамика копрологических показателей больных ХП

Симптом	Исходные данные	Через 10 сут	Через 21 сут
Содержание нейтрального жира	19 (38)	12 (24)	2 (4)
Мышечные волокна без исчерченности	28 (56)	20 (40)	6 (12)
Жирные кислоты	12 (24)	6 (12)	—
Мыла	9 (18)	7 (14)	1 (2)

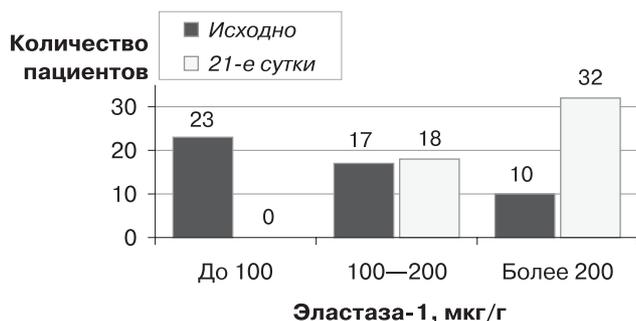


Рис. 1. Динамика распределения больных по уровню эластазы-1 в кале на фоне терапии «Панзинормом форте-Н»

больных с помощью шкалы MOS SF 36 на фоне терапии. Исходно среднее значение качества жизни по шкале физического функционирования (ФФ) составило 50 баллов, через 10 сут показатель равнялся 60 баллам, а спустя 21 сут — 70 баллов. Среднее значение качества жизни по «шкале боли» до лечения соответствовало 50 баллам, на 10-е сут — 69, на 21-е сутки — 71 (рис. 2).

Качество жизни по шкале ролевого физического функционирования (РФФ) при поступлении составило 20 баллов, через 10 сут лечения — 35 и на 21-е сутки — 55 баллов. По шкале общего здоровья ка-

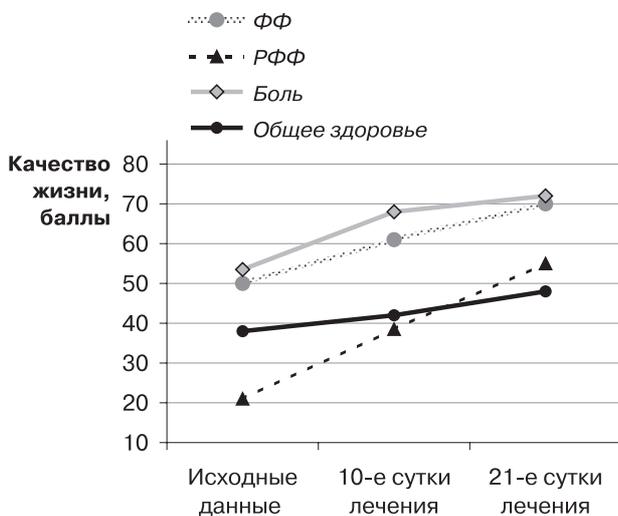


Рис. 2. Качество жизни в динамике лечения по шкале MOS SF 36

чество жизни составило соответственно 38, 44, 46 баллов (см. рис. 3). Среднее значение качества жизни по шкале жизнеспособности в ходе лечения возросло от 30 до 48 баллов. Отмечено улучшение качества жизни по шкале социального функционирования (СФ) от 50 до 65 баллов. По шкале ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) среднее значение качества жизни с исходного, оцененного в 36 баллов, возросло к 10-м суткам до 48 баллов и к 21-м — до 60 баллов. Средний показатель качества жизни по шкале психического здоровья составил соответственно 42, 48, 55 баллов (рис. 3).

В целом сравнение изучаемых параметров позволяет предполагать улучшение качества жизни больных ХП на фоне терапии «Панзинормом форте-Н».

Эффективность препарата «Панзинорм форте-Н», определяемая на основании субъективных ощущений больных и динамики объективных клиничко-лабораторных и инструментальных критериев, отмечена в среднем в 3,8 балла по четырехбалльной шкале. Действие препарата «Панзинорм форте-Н» как хорошее отметили — 45 больных, удовлетворительное — 5. Ухудшения показателей клиничко-лабораторных тестов и биохимических тестов не выявлено.

Переносимость препарата 22 больных отметили как хорошую, 26 — как отличную, 2 — как удовлетворительную.

В одном случае на 8-е сутки отмечена аллергическая реакция в виде транзиторной крапивницы на разгибательных поверхностях кистей, не требовав-

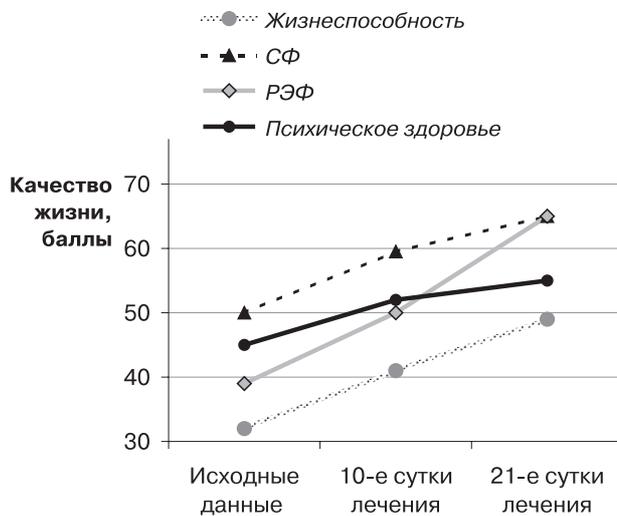


Рис. 3. Качество жизни в динамике лечения по шкале MOS SF 36

шая лечения и не приведшая к прекращению терапии, поскольку исчезла через 24 ч. Других аллергических реакций и побочных явлений ни пациентами, ни медицинским персоналом не отмечено.

Таким образом, «Панзинорм форте-Н» является эффективным и безопасным средством для лечения больных ХП, сопровождающегося внешнесекреторной недостаточностью ПЖ. Терапия с использованием «Панзинорма форте-Н» позволяет достичь статистически достоверного уменьшения выраженности основных проявлений заболевания — болевого и диспепсического синдромов. Препарат благоприят-

но воздействует на показатели экзокринной функции поджелудочной железы — эластазу-1 кала, амилазу крови и мочи, улучшает показатели копрограммы.

На фоне терапии «Панзинормом форте-Н» улучшилось качество жизни пациентов.

Достижение клинического улучшения, подтвержденного статистически достоверным уменьшением выраженности основных проявлений заболевания, в сочетании с улучшением качества жизни у подавляющего большинства больных и низкой частотой побочных эффектов свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата «Панзинорм форте-Н» у больных с ХП.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта.— М.: М-Вести, 2001.
2. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация // Фарматека.— 2007.— № 2.— С. 53—56.
3. Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю., Ивашкин В.Т. Клиническое применение пензитола при хроническом панкреатите // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2004.— № 1.— С. 32—34.

4. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клин. мед.— 2001.— № 9.— С. 15—20.

5. Omary M.B., Lugea A., Lowe A.W., Pandol S.J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases // J. Clin. Invest.— 2007.— N 117 (1).— P. 50 — 59.

6. Shek F.W., Benyon R.C., Walker F.M., McCrudden R.P. Expression of transforming growth factor- β 1 by pancreatic stellate cells and its implications for matrix secretion and turnover in chronic pancreatitis // Am. J. Pathol.— 2002.— N 160.— P. 1787—1798.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «ПАНЗИНОРМ ФОРТЕ-Н» У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ З ЕКЗОКРИННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

О.Я. Бабак, О.В. Колесникова

У статті наведено результати клінічного дослідження, проведеного з метою вивчення ефективності «Панзинорма форте-Н» у хворих з екзокринною недостатністю підшлункової залози. Отримані дані свідчать про те, що «Панзинорм форте-Н» є ефективним і безпечним, позитивно впливає на стан екзокринної функції підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит, підвищує якість життя цієї категорії пацієнтів.

THE EXPERIENCE OF THE USE OF PANZYNOFORM FORTE-N PREPARATION IN PATIENTS WITH EXOCRINE INSUFFICIENCY OF PANCREAS

O.Ya. Babak, E.V. Kolesnikova

The article present the results of the clinical investigation, purposed on the research of the efficiency of Panzynorm forte-N in patients with exocrine insufficiency of pancreas. The findings testify that treatment of Panzynorm forte-N is effective and safe, it has positive effects on the state of pancreas exocrine function in patients with chronic pancreatitis, and improves quality of life of this category of patients.