

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К НАЗНАЧЕНИЮ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: нарушение пищеварения, лечение, пищеварительные ферменты, фестал.

Заместительная ферментная терапия — необходимый элемент комплексного лечения многих заболеваний пищеварительного канала [1].

Пищеварительные ферменты обеспечивают нормальное расщепление и усвоение продуктов питания, которые исторически привычны для данной группы населения. Отклонение в химической структуре пищи, ее несоответствие естественному ферментному набору организма приводит к нарушению пищеварения.

Согласованность работы пищеварительного «конвейера» обеспечивается всем набором ферментов пищеварительного канала. Патология процессов пищеварения и всасывания являются наиболее распространенными синдромами в гастроэнтерологии. Их развитие обусловлено снижением продукции пищеварительных ферментов и желчных кислот или торможением их активности. Для проведения адекватной заместительной терапии необходимо определить уровень повреждений и степень утраты ферментативной функции того или иного органа.

В качестве основных факторов нарушения пищеварения выделяют следующие [3]:

1. Недостаточность полостного пищеварения, причинами которой являются:

- панкреатическая внешнесекреторная недостаточность при хроническом панкреатите, субтотальной панкреатэктомии, раке поджелудочной железы, муковисцидозе;

- инактивация пищеварительных ферментов и снижение активности энтерокиназы в кишке при гастродуодените, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, дисбиозе тонкой кишки;

- нарушение транзита кишечного содержимого и смешивание ферментов с пищевым химусом при синдроме раздраженного кишечника, состояниях после ваготомии и дренирующих операций, дуодено- и гастростазе, интестинальной псевдообструкции;

- снижение концентрации ферментов при постгастрэктомическом синдроме, дисбиозе тонкой кишки, состояниях после холецистэктомии;

- нарушение продукции холецистокинина, панкреозимина и секретина;

- дефицит желчных кислот в тонкой кишке при билиарной обструкции, гепатитах, первичном билиарном циррозе, патология терминального отдела тонкой кишки, лечение холестираминол;

- гастрогенная недостаточность при резекции желудка, гастрэктомии, атрофическом гастрите.

2. Нарушения пристеночного пищеварения развиваются вследствие:

- дисахаридазной недостаточности;

- в результате дистрофизации и гибели энтероцитов (болезнь Крона, глютенная энтеропатия, саркоидоз).

Наиболее тяжелые нарушения полостного пищеварения наблюдаются при заболеваниях поджелудочной железы, протекающих с ее внешнесекреторной недостаточностью. Панкреатическая недостаточность развивается в результате уменьшения функционирующей ткани поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом и опухоли поджелудочной железы. Нарушение внешнесекреторной функции ПЖ может также наблюдаться при снижении продукции панкреозимина, секретина и энтерокиназы в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Кроме того, снижение рН в просвете тонкой кишки ведет к инактивации энтерокиназы и панкреатических ферментов в ее полости. В свою очередь, активность энтерокиназы зависит от присутствия в полости кишечника желчных кислот, необходимых для переваривания жира. При отсутствии достаточного количества желчных кислот нарушается кишечное пищеварение [4, 12]. Панкреатическая недостаточность, вне зависимости от казуального фактора и патогенетических особенностей развития, приводит к нарушению процессов пищеварения и ограничивает усвоение пищи. В связи с этим состояние нарушенных переваривания и всасывания пищевых веществ — синдром мальдигестии/мальабсорбции — является показанием к назначению заместительной полиферментной терапии [6, 7].

Лечение больных с нарушением пищеварения должно базироваться на использовании правильно выбранного ферментного препарата, адекватной дозы и достаточной продолжительности его приема, соответствующей тяжести секреторных нарушений.

На фармацевтическом рынке существует множество полиферментных препаратов. Они отличаются друг от друга как дозой содержащихся в них пищеварительных ферментов, так и комбинацией компонентов, способом производства и формой выпуска.

Выбор пищеварительных ферментов должен основываться на следующих показателях:

- абсолютное и относительное содержание ферментов в препарате. Высокое содержание протеаз показано при снижении желудочной секреции и болевой форме хронического панкреатита; увеличение активности липазы (не менее 30 000 ЕД) необходимо

для проведения заместительной терапии при панкреатической недостаточности;

- наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком;
- размер таблетки или гранул, наполняющих капсулы (эвакуация препарата из желудка одновременно с пищей происходит в случае, если размер его частиц не превышает 2 мм);
- наличие желчных кислот в составе препарата (желчные кислоты улучшают переваривание липидов, увеличивают всасывание жирных кислот и холестерина, вызывают усиление панкреатической секреции, повышают сократительную функцию желчного пузыря, нормализуют биохимические свойства желчи).

Основным направлением в лечении больных с синдромами нарушенного пищеварения и всасывания является заместительная терапия ферментами, которые могут быть животного, растительного и микробного происхождения.

Ферментные средства можно разделить на 3 группы, различающиеся по составу, а следовательно, и механизму действия:

- таблетированные препараты, содержащие панкреатин или пищеварительные ферменты растительного происхождения;
- препараты, в состав которых входят, кроме панкреатина, компоненты желчи;
- препараты, выпускаемые в виде капсул, содержащих микрогранулы панкреатина с энтеросолюбильной оболочкой.

Иногда в состав ферментных препаратов включают адсорбенты (симетикон или диметикон).

Универсальным средством нормализации пищеварения в пищевом канале при всех видах расстройств являются препараты первой группы. Ферментные препараты (ФП), содержащие панкреатин (панкреатин, мезим форте 3500, мезим форте 10 000, пангрол 20 000), имеют в составе протеазы, амилазу, липазу. Они эффективны в качестве заместительной терапии для коррекции экскреторной недостаточности поджелудочной железы, а также для купирования болевого синдрома при хроническом панкреатите (ХП). Боль при ХП под влиянием ФП уменьшается вследствие разрушения протеазами секретирующихся в просвет двенадцатиперстной кишки регуляторных белков — рилизинг-пептидов секретина и холецистокинина. При этом тормозится секреторная функция поджелудочной железы. Снижается давление в протоках, уменьшаются ишемия органа, напряжение капсулы, в результате чего подавляется болевой синдром.

Формируется мнение, согласно которому таблетированные ФП с высоким содержанием липазы эффективны в большей степени для угнетения внешне-секреторной функции поджелудочной железы у больных ХП с ее легкой и умеренной экзокринной недостаточностью и преобладанием болевого синдрома в клинической картине [8, 10, 15].

Пищеварительные ферменты растительного (нигедаза) и грибкового (ораз, солизим, сомиллаза) происхождения обладают высокой кислотоустойчивостью растительной и грибковой липаз. Они сохраняют активность при значительно более широком, чем жи-

вотные ферменты, диапазоне рН — от 3,0 до 9,0. Известно, что активность ФП в значительной степени модулируется интрадуоденальным рН и характером моторики тонкой кишки, обеспечивающей оптимальный по длительности контакт ферментов с пищевым химусом. При снижении рН в двенадцатиперстной кишке менее 4 происходит необратимая инактивация липазы, менее 3,5 — трипсина. При рН менее 5 наблюдается преципитация солей желчных кислот, сопровождающаяся нарушением эмульгирования жиров, уменьшением количества мицелл желчных и жирных кислот и снижением их всасывания. Преимущество липазы микробного происхождения — отсутствие необходимости в ее активации желчными кислотами. Однако экспериментально доказано, что бактериальная липаза в 75 раз менее эффективна, чем свиная [14].

ФП первой группы не влияют на моторику пищевого канала, секрецию желчи, функцию желчевыводящих путей.

Вторая группа ФП — желчесодержащие препараты, наиболее эффективным из которых является фестал.

Препараты с компонентами желчи показаны при:

- расстройствах желудочной секреции (гипо- и анацидный хронический гастрит, состояния после резекции желудка);
- гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей и солюбилизации жира (желчные кислоты и соли повышают сократительную функцию желчного пузыря, нормализуют биохимические свойства желчи);
- при синдроме раздраженной толстой кишки с нарушением двигательной функции и тонуса ее (компоненты желчи усиливают моторику кишечника и способствуют разрешению запора, гемицеллюлоза улучшает переваривание растительной пищи);
- купировании диспепсических симптомов после переиздания.

После оперативных вмешательств на желудке довольно часто развивается синдром мальабсорбции. Причины его возникновения следующие [13]:

- снижение продукции соляной кислоты и пепсина;
- нарушение перемешивания химуса и его механической обработки;
- нарушение фракционного поступления химуса в тонкую кишку;
- ускорение пассажа по тонкой кишке;
- снижение эндогенной стимуляции панкреатической стимуляции;
- асинхронность поступления панкреатического сока, желчи и химуса в тонкую кишку.

Желчные кислоты повышают сократительную функцию желчного пузыря, способствуют выработке холецистокинина и поэтому оказывают холеретическое и холекинетическое действие, стимулируют панкреатическую секрецию, активируют панкреатические ферменты в ДПК, усиливают кишечную перистальтику.

Фестал содержит ферменты в сильноконцентрированной форме. Драже покрыты защитной оболочкой, растворяющейся только в тонкой кишке, так что ферменты защищены от разрушения кислотой желудочного сока. Одно драже содержит 6000 ЕД панкреатической липазы, 192 мг панкреатина с ферментативной активностью, 4500 ЕД панкреатической ами-

лазы, 300 ЕД протеазы, 50 мг гемицеллюлазы, 25 мг экстракта желчи.

Содержащиеся в фестале гемицеллюлаза и желчные кислоты способствуют:

- уменьшению явлений диспепсии;
- уменьшению ощущения тяжести в правом подреберье;
- налаживанию эвакуации химуса из верхних отделов пищевого канала;
- устранению запора, дуоденостаза, метеоризма.

Фестал принимают по 1—3 драже во время или сразу после еды 3—4 раза в сутки. Курс лечения — 2 мес.

Препараты, содержащие желчь, противопоказаны больным хроническими гепатитами, циррозом печени, так как желчные кислоты по энтерогепатическому пути поступают в печень, где подвергаются метаболизму. Они повышают осмотическое давление кишечного содержимого, причем в условиях кишечной микробной контаминации происходит деконъюгация желчных кислот с развитием осмотической и секреторной диареи. Деконъюгированные желчные кислоты повреждают слизистую оболочку пищевого канала [2, 5, 9, 11]. Поэтому они противопоказаны также при выраженном обострении хронического панкреатита, язвенной болезни, дуодено-гастрального рефлюкса, эрозиях слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [10, 13].

В гастроэнтерологическом отделении 2-й городской больницы г. Харькова было обследовано 22 больных (18 женщин и 4 мужчин) с дискинезией желчного пузыря и желчевыводящих путей в сочетании с дискинезией двенадцатиперстной кишки (I группа) и 24 больных (16 женщин и 8 мужчин) с синдромом раздраженного кишечника с запором (II группа).

Комплексная терапия сочетанных билиарно-дуоденальных дискинезий включала фестал (по 2 драже 3 раза в 1 сут) и мотилиум (по 1 таблетке 3 раза в 1 сут). Курс лечения составил 2 нед. Из физиотерапевтических средств использовали амплипульс на область желчного пузыря и двенадцатиперстной кишки.

Диагноз верифицирован на основании клинических, лабораторных, рентгенологических и эндоскопических данных. Проводили многомоментное дуоденальное зондирование с биохимическим исследованием желчи. Прицельно выбирали больных с большим, вялым, плохо сокращающимся желчным пузырем, с наличием замазкоподобной желчи и выраженным желчным осадком.

Критерием эффективности лечения являлись, помимо субъективного улучшения состояния больных, данные УЗИ органов брюшной полости с использованием желчегонного завтрака. В динамике лечения оценивали коэффициент двигательной-эвакуаторной функции желчного пузыря, определяли, исчез или уменьшился желчный осадок.

Комплексное использование фестала и мотилиума в сочетании с физиотерапевтическими методами оказалось эффективным у 92% больных (из 22), страдающих билиарно-дуоденальными дискинезиями.

Больным с синдромом раздраженного кишечника с запором проводили комплексное клинко-лабораторное обследование до и после лечения. Изучали характер и длительность болевого синдрома, наличие диспепсических явлений, изменений аппетита и массы тела. Проводили копрологическое исследование, УЗИ органов брюшной полости, ирригоскопию и ректороманоскопию.

Фестал назначали в сочетании с дицетелом и пищевыми волокнами. Дозы фестала назначали индивидуально в соответствии с потерей массы тела, объемом и консистенцией кала, выраженностью метеоризма. Назначали от 6 до 9 драже в 1 сут. Курс лечения — от 2 до 3 нед. Критерии эффективности терапии: нормализация стула, исчезновение или существенное уменьшение диспепсического синдрома, прибавка массы тела.

Терапия с использованием фестала позволила добиться существенного клинического улучшения с нормализацией стула, исчезновением ноющей боли по ходу кишечника и метеоризма, стабилизацией массы тела у 19 пациентов (86,4%), у 3 больных — после четырехнедельного курса лечения.

Третья группа — ФП нового поколения в виде микротаблеток (панцитрат) и микросфер (креон 10 000 и креон 25 000 МЕ активности липазы соответственно), диаметр которых не превышает 2 мм. Микросферы имеют специальное защитное энтеросолюбильное покрытие, устойчивы к действию желудочного сока, не разрушаются в желудке и начинают растворяться в двенадцатиперстной кишке, где в норме и начинают действовать ферменты поджелудочной железы.

Дозы препаратов зависят от степени панкреатической недостаточности и желанья больного соблюдать диету. Чтобы обеспечить нормальный процесс пищеварения при ХП с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы при полноценном питании, нужно назначать по 20 000 — 30 000 ЕД липазы с каждым приемом пищи.

Побочные эффекты ферментной терапии могут возникать при длительном приеме очень больших доз капсулированных ферментов — более 50 000 ЕД липазы на 1 кг массы тела в 1 сут. Наиболее опасный из них — фиброз терминальной части подвздошной и правых отделов ободочной кишки.

Таким образом, дифференцированный подход к назначению полиферментных препаратов является главным условием эффективности терапии, способной обеспечить функционирование пищеварительно-транспортного «конвейера». Назначение заместительной терапии ферментными препаратами требует четких критериев и продуманного выбора препарата, обоснованной суточной дозировки и оптимальных сроков курсового лечения.

Прием комплексных ферментных препаратов, содержащих желчь, гемицеллюлозу, патогенетически обоснован при ряде заболеваний органов пищеварения и занимает заслуженные позиции в арсенале ферментных препаратов.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Быков В.А., Демина Н.Б. Катаева Н.Н. и др. Ферментные препараты, применяемые при недостаточности процессов пищеварения // Хим.-фарм. журн.— М., 2000.— Т. 34, № 3.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания // Леч. врач.— 2001.— № 5—6.— С. 48—52.
3. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология.— Донецк, ООО «Лебедь», 2000.— 412 с.
4. Джозеф М. Хендерсон. Патология органов пищеварения.— М.: BINOM publishers; СПб: Невский диалект, 1999.— 283 с.
5. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И., Мирзоева Л.А. Адекватная ферментная терапия синдромов нарушенного пищеварения // Научно-практический журнал: «Проблемы медицинской науки та освіти».— 2003.— № 2.— С. 77—81.
6. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никитина Н.Ю., Силиверстова Т.Р. Современная ферментная терапия хронического панкреатита // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1997.— № 7 (5).— С. 109—111.
7. Кокуева О.В. Лечение хронического панкреатита.— Краснодар, 2000.— С. 48.
8. Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищеварительных ферментов // Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.— 2001.— № 2.— С. 34—38.
9. Пчелинцев М.В. Препараты панкреатических ферментов, критерии выбора врачом общей практики / Новые СПб врач. ведомости.— 2001.— № 1.— С. 63—66.
10. Старостин Б.Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита // Медлайн экспресс.— 2003.— № 9 (116).— С. 4—10.
11. Яковенко Э.П. Ферментные препараты в клинической практике // Клин. фармакол. и терап.— 1998.— № 1.— С. 17—20.
12. Braganza I.M. The pathogenesis of chronic pancreatitis // Q. J. Med.— 1996.— 89.— P. 243—250.
13. Riley S.A., March M.N. Maldigestion and malabsorption. // Steisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management/ 6th ed. W.B. Saunders company, 1998.
14. Ventrucci M., Gullo L., Costa P.L. et al. Relation between pancreatic lipase and steatorrhoea in pancreatic disease // Ital. J. Gastroenterol.— 1980.— Vol. 12.— P. 76—78.
15. Warsaw A.L., Banks P., Fernandes-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis // Gastroenterology.— N 45.— P. 765—776.

ДИФЕРЕНЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ ФЕРМЕНТНИХ ПРЕПАРАТІВ

Т.Д. Звягинцева, І.І. Шаргород

У разі захворювання органів травлення, яке супроводжується порушенням процесів травлення й усмоктування, рекомендують суворе диференційоване призначення поліферментних препаратів. Ферментні препарати, що містять жовчні кислоти (фестал), рекомендують при розладах шлункової секреції, гіпомоторної дискинезії жовчовивідних шляхів і солюбілізації жиру, у разі синдрому роздратованого кишечника із закрепами, купірування диспептичних симптомів після переїдання.

Використання 6 драже фесталу на добу в комплексній терапії хворих з біліарно-дуоденальними дискинезіями виявилось ефективним у 92% хворих. При синдромі роздратованого кишечника із закрепами призначення 6—9 драже фесталу на добу сприяє зникненню клінічної симптоматики захворювання і відновленню евакуаторно-моторних функцій у 86,4% хворих.

Прийом комплексного ферментного препарату фестал, що містить жовч, геміцелюлозу патогенетично обґрунтовано й економічно вигідно.

DIFFERENTIAL APPROACHES TO ADMINISTRATION OF ENZYMATIC PREPARATIONS

T.D. Zvyagintseva, I.I. Shargorod

A strictly differentiated approach to administration of poly-enzymatic preparations is recommended at digestive diseases accompanying with disturbances of digestion and absorption processes. Enzymatic preparations, containing bile acids (festal) are recommended at gastric secretion disturbances, hypomotor biliary dyskinesia and fat solubilization, at irritated bowel syndrome with constipations, for dyspepsia symptoms relief after overeating.

The use of festal in a dose of 6 dragee/daily in the complex therapy of patients with biliary-duodenal dyskinesia appeared to be effective in 92% of patients. In patients with irritated bowel syndrome with constipations administration of festal in a dose of 6—9 dragee/daily promoted to the removal of clinical symptoms and recovery of evacuation and motor functions in 86.4% of patients.

Administration of the complex enzymatic preparation festal, containing bile and hemicellulose is pathogenetically substantiated and cost-effective.