



О.Я. Бабак, А.Е. Гриднев, В.М. Чернова

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

Новые подходы к терапии ферментными препаратами у больных с хроническим панкреатитом

Ключевые слова

Панкреатит, внешнесекреторная недостаточность, болевой синдром, «Панзинорм».

Проблема хронического панкреатита является одной из актуальных в современной гастроэнтерологии. Она затрагивает не только сугубо клинические, но и социальные и экономические аспекты оказания медицинской помощи этой категории пациентов [1, 5, 6, 8, 11].

Эпидемиологические исследования в данной области показывают, что распространенность хронического панкреатита (ХП) среди населения различных стран варьирует от 0, 2 до 0, 68 %, а среди больных гастроэнтерологического профиля достигает 6–9 %. Ежегодно у 8–10 человек на 100 тыс. населения регистрируют ХП. Распространенность заболевания в Европе составляет 25,0–26,4 случая на 100 тыс. населения, в России: среди взрослого населения — 27,4–50,0 на 100 тыс. населения, у детей — 9–25 случаев на 100 тыс. детского населения. Медико-социальная значимость проблемы ХП обусловлена его широким распространением среди трудоспособного населения (обычно ХП развивается в возрасте 35–50 лет), при этом инвалидизация при ХП достигает 15 % [1, 3, 5, 6, 11, 12].

Как известно, прогноз болезни определяется характером ее течения: частые атаки и обострения сопровождаются не только выраженным болевым синдромом, а и высоким риском развития осложнений. Со временем формируются условия для внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, которая трудно корригируется и прогрессирует (даже несмотря на проведение ферментной заместительной терапии), что неминуемо приводит к нарушениям нутритивного статуса пациентов, дистрофичес-

ким изменениям внутренних органов [1, 2, 4–6, 9, 11, 12].

Немаловажны в клиническом плане такие проявления ХП как боль и диспепсия, сопутствующие внешнесекреторной недостаточности вне выраженных обострений ХП. Это зачастую требует проведения лечебно-диагностических мероприятий и периодического врачебного контроля, а со стороны больного — постоянного соблюдения режима и диеты, приема ферментных препаратов [1, 2, 5, 6, 11]. Частое сочетание вышеуказанных клинических проявлений [3, 4, 7, 10] послужило основой для проведения исследования, целью которого было изучение эффективности оригинальной методики ферментной терапии, заключающейся в одновременном назначении разных фармакологических форм ферментных препаратов: таблетированной с высоким содержанием липазы и капсулированной (с микропеллетами).

Выбор такой комбинации основан на том, что согласно стандартам для купирования болевого синдрома применяют таблетированные ферментные препараты с высоким содержанием липазы, а для компенсации внешнесекреторной недостаточности — капсулированные ферментные препараты, содержащие микропеллеты или микрокапсулы (микропеллеты максимально эффективно смешиваются с пищей, тем самым устраняют недостаточность собственных ферментов поджелудочной железы) [1, 2, 4, 6, 7, 11]. Как правило, при ХП присутствуют все типичные симптомы болезни той или иной степени выраженности, то есть болевой синдром, если он до-

минирует, часто сопровождается хотя бы незначительной внешнесекреторной панкреатической недостаточностью, а выраженная недостаточность функции поджелудочной железы — болями ощущениями.

Как правило, пациентам с ХП назначают либо таблетированные, либо микрокапсульные (микрореллетные) формы ферментных препаратов.

Было высказано предположение, что для одновременного и максимально эффективного купирования болевого и диспепсического синдромов наиболее обоснованным может быть именно одновременное применение таблетированной и капсульно-микрореллетной форм.

Для подтверждения гипотезы проведено исследование таблетированной (ферментный препарат «Панзинорм форте 20 000») и капсулированной (микрореллетный ферментный препарат «Панзинорм 10 000») форм. Только препарат «Панзинорм», выпускаемый компанией KRKA (Ново Место, Словения), имеет и таблетированную, и микрореллетную формы выпуска.

«Панзинорм форте 20 000» — одна таблетка содержит панкреатин свиной с энзимной активностью: липазы 20 000 ЕД Ph. Eur., амилазы 12 000 ЕД Ph. Eur., протеазы 900 ЕД Ph. Eur.

«Панзинорм 10 000» — одна капсула содержит панкреатин свиной с энзимной активностью: липазы 10 000 ЕД Ph. Eur., амилазы 7200 ЕД Ph. Eur., протеазы 400 ЕД Ph. Eur., размеры микрореллет от 1,0 до 1,6 мм.

Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное неконтролируемое исследование эффективности и безопасности применения препаратов «Панзинорм форте 20 000» и «Панзинорм 10 000» у больных с верифицированным ХП. В исследование включали больных в возрасте от 30 до 75 лет с ХП (алкогольной, билиарной этиологии, идеопатический) с болевым синдромом и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, подписавших информированное согласие на проведение данного исследования.

Критериями исключения пациентов из исследования были: осложненные формы ХП, в том числе со стенозированием общего желчного протока; обострение ХП, протекающего как острый панкреатит; подозрение на развитие рака поджелудочной железы, а также тяжелая сопутствующая соматическая патология, почечная недостаточность, уровень креатинина более 1,5 мг%, повышенная чувствительность к свиному белку или любые другие состояния, которые могли повлиять на результаты исследования. В исследование не включали лиц женского

пола без адекватной контрацепции, а также беременных и кормящих грудью.

Диагноз ХП устанавливали на основании характерной клинической картины заболевания, данных анамнеза (наличие подтвержденной желчнокаменной болезни, холецистэктомии, указание на длительное чрезмерное употребление алкоголя), результатов УЗИ органов брюшной полости (изменение плотности ткани поджелудочной железы, наличие кальцификатов, внутривнутрипротоковых камней).

Было обследовано 100 (44 мужчины, 56 женщин) больных ХП различной этиологии. В соответствии с этиологическими особенностями алкогольный ХП диагностирован у 30 (30 %) пациентов, билиарный хронический панкреатит — у 56 (56 %), идиопатический — у 14 (14 %). Средний возраст обследованных больных составил $(49,7 \pm 11,4)$ года.

Обследование больных, включенных в клиническое исследование, проводили по утвержденной единой схеме в соответствии с действующими приказами и национальными стандартами МЗ Украины для пациентов с ХП. Ведущие клинические симптомы оценивались по 4-балльной шкале: 0 — отсутствие симптома, 1 — слабая степень выраженности, 2 — умеренная, 3 — сильная, 4 — очень сильная. Исследовали уровень амилазы в крови, проводили ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы с определением размеров, структуры органов, их эхоплотности, копрограмму. Оценку внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы проводили путем определения содержания эластазы-1 в кале, причем ее уровень от 200 до более чем 500 мкг/г кала расценивали как соответствующий норме, от 100 до 200 мкг/г кала — как экзокринную панкреатическую недостаточность средней и легкой степени, а уровень менее 100 мкг/г кала — как экзокринную панкреатическую недостаточность тяжелой степени.

Помимо основных клинико-инструментальных и лабораторных исследований проводили оценку качества жизни пациентов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Контрольные исследования осуществляли на следующий день после обращения, на 7-е и 14-е сутки от начала приема препаратов.

Все пациенты были информированы о целях, задачах исследования и добровольно дали согласие на участие в нем.

Эффективность лечения изучали на основании субъективной оценки выраженности основных клинических симптомов, содержания эластазы-1 в кале, нейтрального жира и жирных кислот в

копрограмме до лечения и после 2 нед лечения. В процессе исследования у больных регистрировали нежелательные эффекты лечения.

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

Все обследованные пациенты методом случайной выборки были разделены на три группы. Пациенты первой группы (50 больных) получали комбинированную терапию («Панзинорм форте 20 000» за 30 мин до еды по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 7 суток + «Панзинорм 10 000» во время еды по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 14 суток). Больным второй группы (25 больных) назначали препарат «Панзинорм форте 20 000» по 1 таблетке 3 раза в сутки. В третьей группе (25 больных) назначали «Панзинорм 10 000» по 1 капсуле 3 раза в сутки. Курс лечения всех пациентов составлял 14 суток. Группы пациентов были сопоставимы по длительности заболевания, соотношению полов и среднему возрасту.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований выявлено, что «Панзинорм форте 20 000» и «Панзинорм 10 000» оказывали положительное влияние на динамику основных клинических симптомов у обследованных больных.

До лечения все пациенты предъявляли жалобы на болевой и диспепсический синдромы умеренной интенсивности (в среднем от 1,7 до 2,3 балла) (рис. 1).

На 7-е сутки от начала лечения болевой синдром купирован у $(32 \pm 6,5)$ % пациентов первой, $(20 \pm 6,8)$ % — второй и $(12 \pm 6,4)$ % — третьей группы. Пациенты, у которых сохранялся дискомфорт и болевые ощущения, отметили значительное снижение их интенсивности (1,4; 1,6; 1,9 балла соответственно в первой, второй и третьей группах). Обращает на себя внимание, что в 1-й группе по сравнению с 3-й было достоверно большее количество пациентов с полностью купированным болевым синдромом ($p < 0,05$) (рис. 1, 2).

К концу курса лечения болевой синдром сохранился у $(24 \pm 8,5)$ % пациентов третьей группы

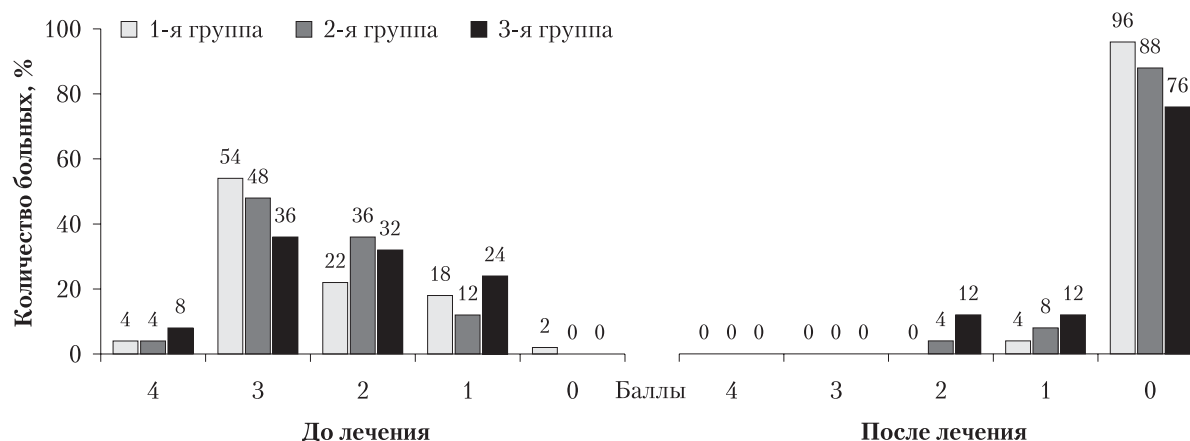


Рис. 1. Динамика субъективной оценки болевого синдрома

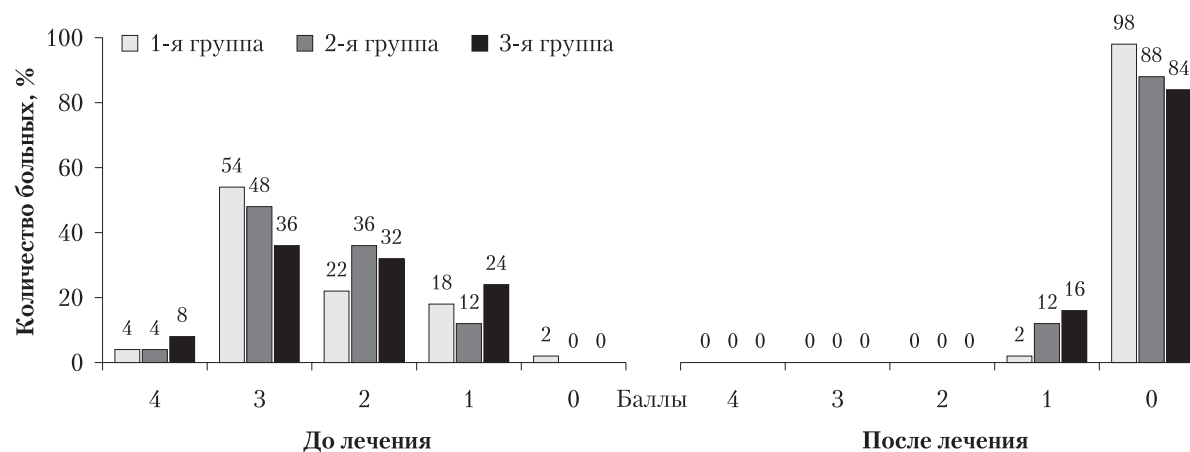


Рис. 2. Динамика объективной оценки выраженности болевого синдрома

(1,5 балла), у (4 ± 2,77) % – першої і (12 ± 6,5) % – другої групи (0,7 і 1,0 балл відповідно).

Умеренная болезненность через 7 суток сохранялась у 19 (19 %) пациентов, у 45 (45 %) – была выражена слабо, у 36 (36 %) – при пальпации живота не определялась. Через 14 суток после начала курса лечения болезненность при пальпации живота определялась у 8 (8 %) пациентов, причем лишь у 2 она была умеренной интенсивности, у 6 – имела место чувствительность при пальпации живота. У остальных пациентов болезненность при пальпации живота не определялась (92 %), что свидетельствовало о положительной динамике лечения исследуемыми препаратами и уменьшении интенсивности абдоминально-болевого синдрома и болезненности живота при его пальпации (см. рис. 1, 2).

При оценке диспепсического синдрома в 1-й группе отмечено наибольшее количество пациентов с полным исчезновением диспепсических симптомов ((34 ± 6,7) %) (p < 0,01 по сравнению со 2-й группой). У пациентов, продолжавших предъявлять жалобы на тошноту, вздутие живота и диарею, выявлена аналогичная тенденция: наи-

меньшую интенсивность этих симптомов (1,3 балла) наблюдали в 1-й группе, тогда как во 2-й и 3-й группах она составила 1,8 и 1,5 балла соответственно (таблица).

Выраженность отрыжки к моменту окончания терапии также значительно уменьшилась: слабо выраженная отрыжка отмечалась лишь у 7 (7 %) пациентов. Диспепсические жалобы сохранились после лечения у (32 ± 9,3) % пациентов второй, у (20 ± 8,0) % – третьей и у (12 ± 4,6) % – первой группы. Их наименьшая интенсивность зафиксирована у пациентов первой группы (0,4 балла), во второй и третьей она составила 1,1 и 0,7 балла соответственно (см. таблицу).

Проведенное наблюдение за пациентами показало, что у больных первой группы на фоне терапии, включавшей одномоментное назначение таблетированной и микропеллетной форм «Панзинорма», положительная динамика клинической симптоматики появлялась быстрее и была более выражена по сравнению со второй и третьей группами, получавшими монотерапию (рис. 3)

При копрологическом исследовании у всех пациентов были выявлены изменения, характер-

Таблиця. Динаміка диспепсического синдрому (по шкалі ВАШ)

Симптом	Баллы	1-я группа (n = 50)		2-я группа (n = 25)		3-я группа (n = 25)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Тошнота	4	2 (4 %)	–	1 (4 %)	–	1 (4 %)	–
	3	7 (14 %)	–	4 (16 %)	–	–	–
	2	11 (22 %)	1 (2 %)	4 (16 %)	–	10 (40 %)	3 (12 %)
	1	16 (32 %)	2 (4 %)	11 (22 %)	2 (8 %)	13 (52 %)	3 (12 %)
	0	14 (28 %)	48 (96 %)	5 (10 %)	22 (88 %)	1 (4 %)	19 (76 %)
Вздутие и урчание живота	4	2 (4 %)	–	1 (4 %)	–	2 (8 %)	–
	3	27 (54 %)	–	12 (48 %)	–	9 (36 %)	–
	2	11 (22 %)	–	9 (36 %)	–	8 (32 %)	–
	1	9 (18 %)	1 (2 %)	3 (12 %)	3 (12 %)	6 (24 %)	4 (16 %)
	0	1 (2 %)	49 (98 %)	–	22 (88 %)	–	21 (84 %)
Диарея	4	3 (6 %)	–	1 (4 %)	–	1 (4 %)	–
	3	4 (8 %)	–	3 (12 %)	1 (4 %)	3 (12 %)	1 (4 %)
	2	19 (38 %)	3 (6 %)	4 (16 %)	4 (16 %)	7 (28 %)	3 (12 %)
	1	16 (32 %)	11 (22 %)	9 (36 %)	5 (20 %)	7 (28 %)	12 (48 %)
	0	8 (16 %)	36 (72 %)	8 (32 %)	15 (60 %)	7 (28 %)	9 (36 %)
Отрыжка воздухом	4	–	–	1 (4 %)	–	1 (4 %)	–
	3	5 (10 %)	–	2 (8 %)	–	3 (12 %)	–
	2	13 (26 %)	–	4 (16 %)	–	7 (28 %)	–
	1	16 (32 %)	1 (2 %)	9 (36 %)	4 (16 %)	8 (32 %)	2 (16 %)
	0	16 (32 %)	49 (98 %)	9 (36 %)	21 (84 %)	6 (24 %)	23 (92 %)

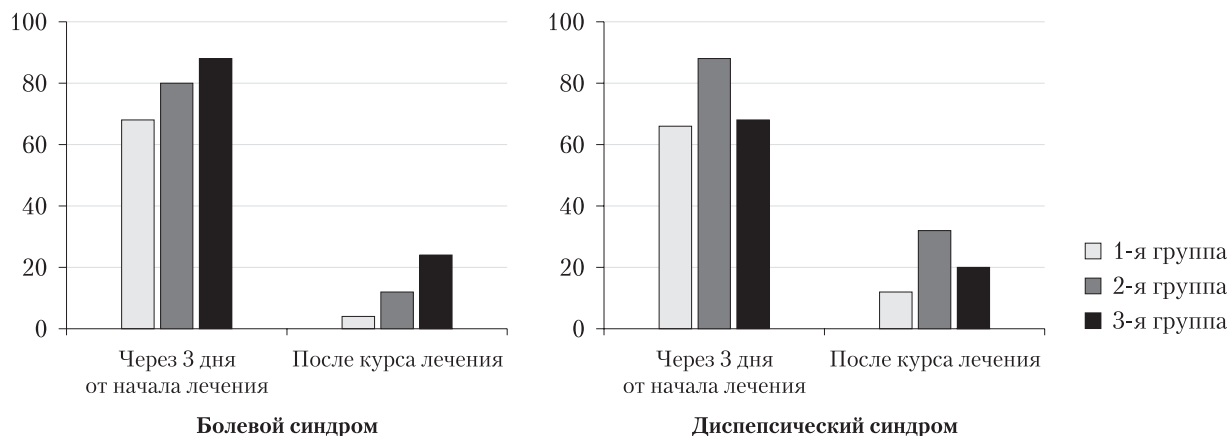


Рис. 3. Количество пациентов с болевым и диспепсическим синдромами в динамике лечения

ные для нарушенной экзокринной функции поджелудочной железы. В динамике лечения отмечено существенное изменение содержания нейтрального жира в кале: к концу лечения лишь у 6 (6 %) пациентов регистрировался этот симптом. Динамика креатореи характеризовалась уменьшением количества пациентов, имевших мышечные волокна без исчерченности, с 32 (64 %) до 4 (8 %) к концу курса лечения в первой группе пациентов, с 14 (56 %) до 5 (20 %) — во второй группе и с 17 (52 %) до 2 (8 %) — в третьей группе. Амилорея в конце курса терапии отмечена у 4 (4 %) пациентов (рис. 4).

У обследованных больных до лечения уровень эластазы-1 в кале находился в интервале от минимального (менее 20 мкг/г) до максимального (более 500 мкг/г) значения. В среднем содержание эластазы-1 составило $(136,72 \pm 13,43)$ мкг/г, то есть существенно отличалось от нормальных значений. У 36 (36 %) больных экзокринная функция поджелудочной железы находилась в пределах нормальных значений, у 42 (42 %) — диагностирована легкая или умеренная степень экзокринной недостаточности поджелудочной

железы и у 22 (22 %) — имела место тяжелая степень нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Среднее содержание эластазы-1 к 7-м суткам терапии «Панзинормом форте 20 000» и «Панзинормом 10 000» составило $(172,4 \pm 11,2)$ мкг/г, к 14-м — $(224,7 \pm 12,5)$ мкг/г, причем достоверно значимое улучшение данного показателя наблюдали в первой группе, где пациенты получали одновременно оба препарата.

Полученные данные свидетельствуют об эффективном устранении ферментной недостаточности поджелудочной железы у обследованных пациентов на фоне приема «Панзинорма форте 20 000» и «Панзинорма 10 000».

Эхосоноскопически на фоне одновременного приема «Панзинорма форте 20 000» и «Панзинорма 10 000» была выявлена положительная динамика в виде снижения эхоплотности ткани поджелудочной железы, а также уменьшения стаза желчи.

После проведения курсового лечения у всех больных отмечено достоверное улучшение самочувствия (рис. 5).

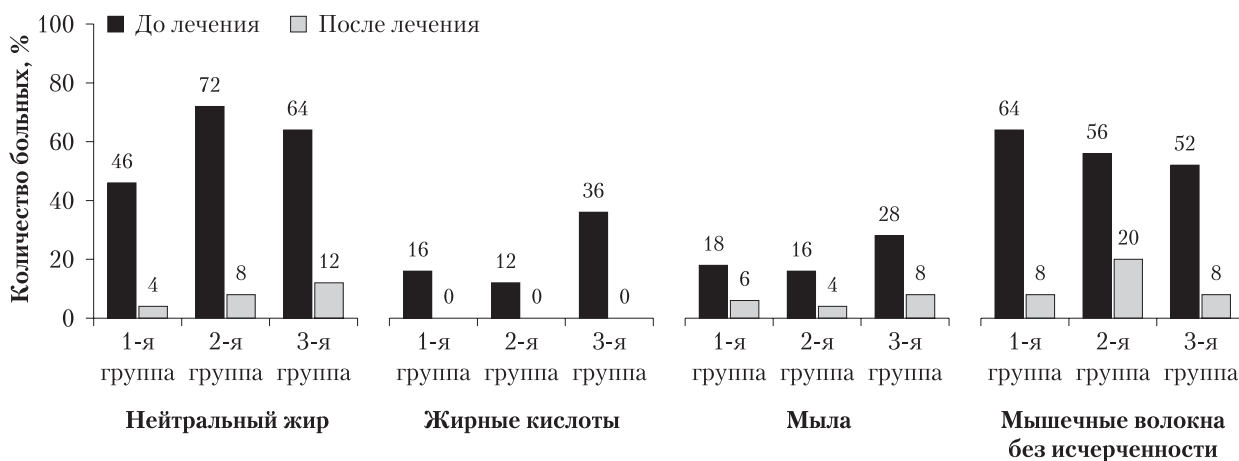


Рис. 4. Динамика копрологических показателей в динамике лечения

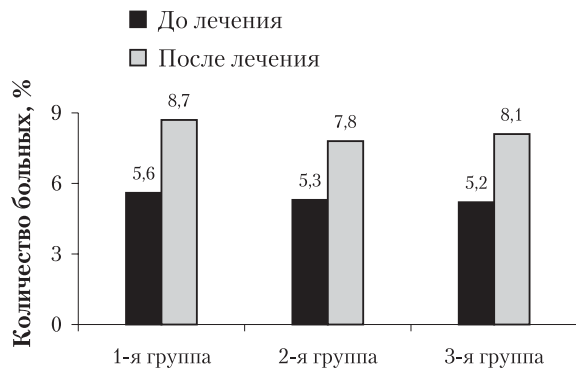


Рис. 5. Динаміка показателів якості життя у обстежуваних хворих до і після лікування (по шкалі ВАШ)

Различия достоверны для всех групп ($p < 0,05$).

Проведение заместительной терапии способствовало улучшению качества жизни по сравнению с исходными величинами ($p \leq 0,05$). В первой группе наиболее высокий прирост отмечен по показателям жизнеспособности и ролевого эмоционального функционирования, которые к концу исследования достигли значений здоровых лиц.

Переносимость препарата как отличную отметили 63 % пациентов, как хорошую — 34 % и как удовлетворительную — 3 %. Побочных явлений ни пациентами, ни медицинским персоналом отмечено не было. Ухудшения показате-

лей клинико-лабораторных и биохимических тестов не выявлено.

Выводы

Из трех исследуемых схем именно применение параллельной терапии ферментными препаратами в сравнении с другими схемами лечения позволило достичь статистически достоверно ($p < 0,05$) более выраженного и быстрого уменьшения интенсивности болевого и диспепсического синдромов на фоне нормализации внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Одновременное применение двух препаратов с различной лекарственной формой (в виде таблеток — «Панзинорм форте 20 000» за 30 мин до еды и в виде капсул с микропеллетами — «Панзинорм 10 000» во время еды) достаточно эффективно и безопасно. Об этом свидетельствует положительный клинический эффект и отсутствие побочных действий на фоне хорошей переносимости лечения. Предложенная схема терапии «Панзинормом форте 20 000» и «Панзинормом 10 000» существенно улучшала качество жизни обследованных пациентов.

Полученные данные позволяют рекомендовать именно одновременный прием препаратов «Панзинорм форте 20 000» и «Панзинорм 10 000» при ХП для устранения болевого синдрома и коррекции панкреатической недостаточности.

Список литературы

1. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— Т. 16, № 6.— С. 79–86.
2. Волкова Н.Н. Роль коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы препаратами Панзинорм® форте-Н (Pancreatin) при хроническом панкреатите с позиции медицины, основанной на доказательствах // Русск. мед. журн.— 2008.— Т. 10, № 2, приложение «Болезни органов пищеварения».— С. 56–61.
3. Иванов Ю.В., Соловьев Н.А., Пастухов А.И. и др. Особенности комплексного лечения больных с болевой формой хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— С. 54–58.
4. Ковалева К.А. Ферментные препараты в гастроэнтерологической практике // Русск. мед. журн.— 2008.— Т. 10, № 2, приложение «Болезни органов пищеварения».— С. 76–79.
5. Коганова К.А. Хронический панкреатит и методы коррекции экзокринной недостаточности // Русск. мед. журн.— 2009.— Т. 17, № 5.— С. 328–331.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: в 2-х т.— М.: Медицина, 2008.— Т. 2.— 558 с.
7. Пахомова И.Г., Успенский Ю.П. Хронический панкреатит и ферментативная терапия: одна группа препаратов — разные механизмы патогенетического действия // Русск. мед. журн.— 2010.— Т. 18, № 5.— С. 301–308.
8. Сереброва С.Ю. Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению // Русск. мед. журн.— 2008.— Т. 10, № 2, приложение «Болезни органов пищеварения».— С. 30–35.
9. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Пахомова И.Г. Терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом // Consilium Medicum.— 2007.— Т. 1, № 5.— С. 16–20.
10. Шифрин О.С. Ферментные препараты в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита и умеренными нарушениями внешнесекреторной функции поджелудочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— № 4.— С. 55–59.
11. Conwell D., Banks P. Chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol.— 2008.— Vol. 24 (5).— P. 586–590.
12. Czako L., Hegyi H., Rakonczay J.Z. et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance // Pancreatol.— 2009.— Vol. 9 (4).— P. 351–359.

О.Я. Бабак, О.Є. Гріднев, В.М. Чернова

Нові підходи до терапії ферментними препаратами у хворих із хронічним панкреатитом

Наведено результати апробування оригінальної схеми терапії хронічного панкреатиту, яка передбачає одночасне застосування таблетованих та капсульованих (з мікропелетами) форм ферментних препаратів («Панзинорм форте 20 000», «Панзинорм 10 000») для ефективного купірування основних клінічних симптомів захворювання. Доведено вірогідне підвищення клінічної ефективності при використанні цієї оригінальної схеми при лікуванні хронічного панкреатиту порівняно із застосуванням таблетованих та капсульованих (з мікропелетами) препаратів поодиноці або по черзі. Запропонована схема лікування може бути рекомендована для використання у клінічній практиці.

O.Ya. Babak, A.Ye. Gridnev, V.M. Chernova

The new approaches to the therapy with enzymatic preparations in patients with chronic pancreatitis

The article presents the results of the approbation of original scheme for chronic pancreatitis therapy with the simultaneous use of tablets and capsulated (with micropellets) forms of enzymatic preparations (Panzynorm forte 20 000, Panzynorm 10 000) for the effective removal of the main clinical symptoms. The reliable increase of the clinical efficacy has been proved at the use of this original scheme in the treatment of chronic pancreatitis versus the isolated or stepwise use of the tablets and capsulated preparations. The suggested scheme of treatment may be recommended in clinical practices.

Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України»
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а
Тел. (57) 370-20-24. E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 12 лютого 2011 р.