

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИМИ ФЕРМЕНТАМИ ПРИ БОЛЕВОЙ ФОРМЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА. ОБЗОР

N. S. Winstead¹, C. M. Wilcox²

¹ Клиника Ошнера и Медицинский научный центр Университета Тьюлейна, Новый Орлеан, штат Луизиана, США

² Университет Алабама-Бирмингем, Бирмингем, штат Алабама, США

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. — 2009. — Vol. 9. — P. 344–350.

Ключевые слова

хронический панкреатит, хроническая боль, панкреатические ферменты, купирование боли, доказательные исследования

Болевая форма хронического панкреатита (ХП) является сложной проблемой для врача и пациента. Заболеваемость среди взрослого населения составляет от 0,4 до 5,0%. Данное состояние описывается как периодически рецидивирующие приступы интенсивной боли в животе, в основном после еды, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. В результате экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ) часто имеет место значительная потеря массы тела и трофологическая недостаточность. Этиология ХП крайне разнообразна. Выделяют токсико-метаболические поражения ПЖ (при злоупотреблении алкоголем, приеме лекарственных препаратов, назначенных врачом, и при «самолечении», гиперкальциемии и гипертриглицеридемии), идиопатический ХП, генетически обусловленный, аутоиммунный, хронический рецидивирующий и обструктивный (при наличии стриктур, конкрементов в желчном пузыре или панкреатическом протоке) [15]. Однако в большинстве случаев у взрослых заболевание вызвано злоупотреблением алкоголя.

Ввиду множества возможных этиологических факторов болевой формы ХП в сочетании со склонностью многих пациентов с этим заболеванием к употреблению алкоголя (а, возможно, и злоупотреблению им) проведение клинических исследований в этой области затруднено. Кроме того, несколько противоречива и патофизиологическая основа боли при ХП. Известно множество патогенетических вариантов данного заболевания, однако в данной статье они не анализируются [9]; некоторые специалисты допускают, что боль при ХП может быть центральной генеза, а не быть связанной с воспалением самой ПЖ [18].

Было предположено, что экстракт ПЖ свиньи, назначенный пациентам с болевой формой ХП в качестве заместительной терапии, стимулирует рецепторы в проксимальном отделе тонкой кишки и запускает механизм отрицательной обратной связи, который подавляет собственную секрецию панкреатических ферментов, снижая давление в протоках, и тем самым, купируя боль [22, 33]. Однако следует отметить, что существуют и другие гипотетические патофизиологические механизмы боли, включающие периневральное воспаление и фиброз [7], избыточную холинергическую стимуляцию панкреатической секреции [23] и повышенную моторику толстой кишки вследствие мальабсорбции и стеатореи [20]. Из перечисленных выше вариантов на терапию панкреатическими ферментами потенциально будет реагировать только повышенная моторика толстой кишки вследствие мальабсорбции и стеатореи.

Опубликованные исследования и рекомендации

В 1998 г. в техническом обзоре, опубликованном Американской гастроэнтерологической ассоциацией (АГА), сообщалось, что «роль панкреатических ферментов в уменьшении боли при ХП ... остается неясной» [40]. Однако в этом же номере журнала «*Gastroenterology*» в заявлении о позиции АГА по вопросам лечения ХП рекомендуется назначение панкреатических ферментов при его болевой форме [6]. Также, если не возникает необходимость в инвазивном эндоскопическом лечении, для купирования боли не рекомендуется назначение наркотических препаратов из-за «риска развития лекарственной зависимости», несмотря на то, что алкоголики с хронической болью не имеют ни повышенного риска привыкания, ни проблем с применением наркотиков [16, 32]. Кроме того, в заявлениях ассоциации говорится о целесообразности рутинного анкетирования для исследования качества жизни (КЖ), хотя конкретных рекомендаций, какая должна быть анкета, в них нет.

Нами были изучены все статьи об исследованиях результатов терапии панкреатическими ферментами при болевой форме ХП, опубликованные в электронном медицинском издании «*PubMed*» с 1980 г. по настоящее время. При необходимости получения дополнительной информации мы обращались к авторам отобранных статей. Были проанализированы определения терминов «ХП», «панкреатит», «боль» и «панкреатические ферменты». Кроме того, произведена подборка соответствующих цитат из отобранных статей.

В целом были отобраны сообщения о девяти исследованиях (6 статей и 3 резюме), в которых для лечения боли при ХП назначалась терапия панкреатическими ферментами, при этом полученные результаты значительно варьировали (табл. 1) [1, 11, 20, 24, 31, 33, 34, 35, 39].

Недостатки опубликованных исследований

В опубликованных клинических исследованиях терапии панкреатическими ферментами для купирования боли при болевой форме ХП был выявлен ряд недостатков методики и схемы проведения исследований. Среди основных недостатков, выявленных в ходе анализа, можно назвать следующие: недостаточный анализ мощности исследований; использование различных средств для оценки боли или качества жизни, связанного со здоровьем; использование перекрестных моделей исследований; несопоставимость исследуемых клинических групп пациентов; применение панкреатических ферментов как с кислотоустойчивой оболочкой, так и без нее (последний вариант отмечен в 2-х исследованиях [24, 33]).

В англоязычной литературе опубликованы результаты 9 клинических исследований с использованием панкреатических ферментов для лечения болевой формы ХП (6 статей и 3 резюме). В пяти из этих исследований [1, 11, 20, 31, 39] на фоне лечения не отмечено уменьшение боли, но во всех этих работах не сообщалось, проводился ли априорный анализ мощности, что повысило бы вероятность ошибки 2-го типа — возможно, было исследовано недостаточное для выявления значительного отличия количество пациентов. Несмотря на то, что в четырех из 9 опубликованных исследований [24, 33, 34, 35] отмечалось достоверное уменьшение боли при назначении панкреатических ферментов, в них также нет данных о проведении априорного анализа мощности исследования. Это не обязательно ошибка, но может указывать на недостаток в планировании проведения исследования. Во всех исследованиях сообщалось о выраженном ответе на плацебо.

Еще одним распространенным недостатком опубликованных исследований было то, что в них для систематической оценки качества жизни, связанного со здоровьем, не использовались утвержденные средства оценки, кроме двух работ [34, 35]. Оба эти исследования были опубликованы после заявления АГА, в котором говорится о необходимости учета при лечении ХП систематической оценки качества жизни, связанного со здоровьем. В результатах шести из 9 исследований проводилась оценка частоты применения резервной обезболивающей терапии при неэффективности исследуемого препарата [1, 11, 20, 24, 33, 39], что может оказаться полезным в клинической практике. Внешне такая оценка исследователей определенно правильна, но отсутствует систематическое обоснование такого утверждения. В одном из 9 исследований специалистами проводилась субъективная оценка боли у пациентов [24], что увеличило возможность отклонения [24] и несогласованности [38] результатов.

Также, в семи из 9 опубликованных клинических исследований использовалась перекрестная модель [1, 11, 20, 24, 31, 33, 39]. Перекрестные модели исследований удобны из-за их простоты, т. к. каждый пациент проводит контроль самостоятельно, а, кроме того, для них требуется меньшее количество пациентов. Однако в перекрестных моделях исследований существует целый ряд недостатков — эффект переноса, последовательность оценки и, особенно, исключение пациентов из исследования [13, 27]. Исключение пациентов из исследования встречалось не слишком часто, но эффект переноса несомненно имеется. Только в одном из опубликованных исследований был период «вымывания» препарата [24]. Так как патофизиология болевой формы ХП остается неясной, в исследованиях должны быть периоды «вымывания», чтобы в группах пациентов, получавших лекарственный препарат и плацебо (и наоборот), можно было вернуться к исходному уровню панкреатической секреции и боли. ХП — нередкая патология, поэтому в целом использование перекрестных схем исследования, возможно, является неправильным.

И, наконец, отбор пациентов в опубликованных исследованиях плохо описан и неоднороден, особенно в отношении интенсивной выборки по критерию «злоупотребление алкоголем», что может вводить в заблуждение. Одним из важнейших моментов в лечении пациентов с болевой и безболевой формой ХП является отказ от алкоголя [19]. При хорошем состоянии больного достичь отказа от алкоголя трудно, а при наличии хронической боли, как у пациентов с болевой формой ХП, отказ от алкоголя

особенно сложен. К сожалению, только в одной публикации упоминается попытка систематически заносить в протокол исследования сведения об употреблении или злоупотреблении пациентами алкоголем [31]. В настоящее время для оценки злоупотребления алкоголем имеется большое количество утвержденных опросников [30], а также недорогих биологических маркеров [36] активного употребления алкоголя. Вполне понятно, что в протоколе исследования для оценки отказа пациента от алкоголя может применяться как один из указанных методов, так и оба одновременно. Остается неясным, что делать с пациентами, которые продолжают употреблять алкоголь во время лечения или даже злоупотреблять им. В частности, нужно решить, можно ли их включать в заключительный анализ. В реальной жизни пациенты с болевой формой ХП вероятнее всего будут продолжать злоупотреблять алкоголем или же периодически употреблять его во время лечения. Чтобы исследование могло распространяться на всех больных, вероятно, в его протокол нужно включать и злоупотребляющих алкоголем пациентов, а не только тех, которые соответствуют определенному параметру исследования. Необходимо решить вопрос о включении лечения алкогольной зависимости в будущие стандартные схемы терапии ХП.

Обзор отдельных исследований

Первое исследование терапии панкреатическими ферментами было опубликовано G. Isaksson и I. Ihse в 1983 г. [24]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании проводили сравнение группы пациентов (19 больных), получавших гранулы Панкреона (препарата без кислотоустойчивой оболочки, зарегистрированного в Европе, но не в США), который назначали 5 раз в день, с группой, получавшей плацебо. Исследование проводилось по перекрестной схеме: после 1 недели лечения следовал 1-недельный период «вымывания»; затем группы, получавшие препарат и плацебо, менялись местами. У 18 пациентов данного исследования ХП был идиопатическим, а у одного больного — алкогольным. Было отмечено, что 3 пациента во время проведения исследования продолжали употреблять алкоголь. Авторы сообщали об «уменьшении боли на 30%» ($p < 0,05$), однако оценка боли по утвержденным шкалам не выполнялась. Также они сообщили об уменьшении частоты возникновения боли по результатам самооценки пациентов. Частота употребления наркотиков в группах не изменялась.

В 1984 г. J. Staff et al. [33] сообщили о двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании панкреатических ферментов, не имеющих кислотоустойчивой оболочки, целью которого была оценка боли и определение панкреатической секреции на фоне заместительной терапии. Для этого исследования методом случайной выборки были отобраны 20 пациентов — по 10 больных с алкогольным и идиопатическим ХП. Кроме того, пациентов распределили по группам, в зависимости от степени экзокринной недостаточности ПЖ. Пациенты получали Илозим 4 раза в день или плацебо в течение 30 дней, а затем группы менялись местами без периода «вымывания». В целом оценка по шкале боли не сообщалась, но при приеме панкреатических ферментов отмечено значительное улучшение у больных с панкреатической недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Не вполне понятно, был ли этот анализ подгрупп запланированным или случайным.

В 1986 г. H. Halgreen et al. [20] сообщили и о своем опыте применения панкреатических ферментов, покрытых кислотоустойчивой оболочкой, сравнивая их с

плацебо. В двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование было включено 20 пациентов. Этиологическими факторами ХП в данном исследовании были алкоголь (11 больных), идиопатический ХП (4 больных), камни желчного пузыря (3 пациента), гиперпаратиреозидизм (1 пациент) и гиперлипидемия (1 пациент). У девяти из 20 больных была стеаторея. Пациенты получали Панкреазу по 2 капсулы во время основных приемов пищи и по 1 капсуле при «перекусах». Оценка боли проводилась после каждого приема пищи и каждый раз, когда требовался прием анальгетиков. В подгруппе больных, получавших панкреатические ферменты, не отмечено изменений анализируемых показателей, по сравнению с больными, получавшими плацебо. Кроме того, сравнивали подгруппы пациентов со стеатореей и без нее. В данных подгруппах анализ также не выявил отличий.

В 1991 г. M. Larvin et al. [11] опубликовали результаты исследования, в котором сравнивали Креон, назначавшийся 3 раза в день, с плацебо. Исследование было рандомизированным контролируемым перекрестным; продолжительность его в каждой подгруппе составила 4 недели без периода «вымывания». В исследование было включено 78 пациентов, 65 из которых полностью прошли протокол. У 29 мужчин и 7 женщин в анамнезе было злоупотребление алкоголем. При оценке боли большей эффективности Креона по сравнению с плацебо не отмечено.

В 1992 г. D. Campbell et al. [1] представили результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого перекрестного исследования, длившегося 4 недели, в котором сравнивали эффект препаратов панкреатических ферментов с кислотоустойчивой оболочкой, назначавшихся 4 раза в день, с эффектом плацебо. Периода «вымывания» в исследовании не было. Достоверных отличий между группами не отмечалось.

В 1992 г. J. Mössner et al. [39] опубликовали свой опыт назначения панкреатических ферментов с кислотоустойчивой оболочкой. Они провели многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое перекрестное исследование, в котором сравнивали препараты панкреатических ферментов в оболочке с плацебо. Группы пациентов в течение 2 недель получали ферменты или плацебо, а затем менялись местами без периода «вымывания». В исследование было включено 47 пациентов, 43 из них полностью прошли протокол. В отличие от других исследований включались пациенты и с ХП, и с «возможным рецидивом острого панкреатита». Этиология ХП не была описана. Достоверных различий между группами не отмечено. Несмотря на то, что основной целью исследования было медикаментозное лечение боли, эти данные подробно не освещены.

В 1995 г. A. Malesci et al. [31] опубликовали отчет о двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, где сравнивали панкреатические ферменты с кислотоустойчивой оболочкой и плацебо. В исследование вошло 26 пациентов, 22 из которых полностью прошли протокол, 2 были прооперированы и 2 не ответили на терапию и были исключены из анализа. У 15 пациентов был алкогольный, у 10 — идиопатический, у 1 — наследственный ХП. Пациентов с выраженной стеатореей или значительными изменениями протоков по данным эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии в исследование не включали. Пациенты каждой группы получали лечение в течение 4 месяцев. Важно отметить, что во время исследования 4 пациента ежедневно употребляли алкоголь, а 2 — изредка. При анализе результатов отличий между группами не отмечено.

В 2003 г. L. Czako et al. [34] опубликовали результаты проспективного многоцентрового observationalного исследования заместительной терапии панкреатическими ферментами с кислотоустойчивой оболочкой. В исследование вошло 75 пациентов, 70 из которых полностью завершили протокол. Больных разделили на 2 группы — пациентов с впервые установленным диагнозом ХП и давно им болеющих (в среднем 3,4 года). В группе с впервые выявленным заболеванием у 22 больных ХП был алкогольный, а у 9 — невыясненной этиологии; в группе давно болеющих у 28 и у 9 пациентов соответственно. Поскольку это исследование было observationalным, сравнение не проводилось, и контрольной группы не было. При анализе полученных результатов отмечено значительное уменьшение боли у больных обеих групп ($p=0,001$ и $p=0,008$ соответственно).

S. Kahl et al. [35] опубликовали результаты наблюдения большого числа пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом. Они отметили уменьшение интенсивности боли и улучшение качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов, получавших лечение. Однако лечебная тактика в работе подробно не описана.

В 1997 г. A. Brown et al. [14] опубликовали результаты мета-анализа опубликованных исследований и пришли к выводу об отсутствии значительного эффекта панкреатических ферментов в плане купирования боли при болевой форме ХП. Учитывая неоднородность результатов измерений в опубликованных работах, данный мета-анализ был сфокусирован на предпочтении пациентами ферментных препаратов или плацебо. Авторы признают, что это могло повлиять на конечные результаты их исследования.

Цели дальнейших исследований

Очевидно, что опубликованные в настоящее время результаты исследований не дают четкого ответа на вопрос о том, является ли полезным назначение панкреатических ферментов при болевой форме ХП. Действительно, эффекты панкреатических ферментов без кислотоустойчивой оболочки, рекомендованные в стандартах лечения, изучались в малом количестве исследований. Тем не менее, становится понятным, как должны быть построены будущие исследования.

Во-первых, у включенных в клинические исследования по оценке эффектов панкреатических ферментов пациентов необходимо устанавливать этиологию ХП по предложенной B. Etemad и D.C. Whitcomb классификации [15]; кроме того, необходимо проводить скрининг в плане злоупотребления алкоголем. Это улучшит возможность обобщения результатов любого исследования. Также желательно классифицировать пациентов по морфологическим изменениям, встречающимся при панкреатите (т. е. наличию расширенных протоков, «болезни малых протоков», кальцификации, стриктур). Это также повлияет на возможность обобщения результатов.

Во-вторых, систематическая оценка качества жизни, связанного со здоровьем, должна проводиться до начала лечения и с регулярными интервалами в ходе всего исследования. Качество жизни, связанное со здоровьем, у пациентов с ХП прежде всего зависит от боли, однако важна оценка и других факторов [21]. Для оценки боли целесообразно применять общепринятые средства оценки — «Краткая анкета для оценки интенсивности боли» [10]. «Анкета для оценки боли» McGill [29] или другие. Нужно отметить, что для ХП разработана специальная анкета (опросник QLQ-PAN(CP)28), содержащая дополнительные вопросы, касающиеся ПЖ, использование которой будет полезно при изучении результатов лечения

[26]. Скрининг пациентов в плане постоянного употребления алкоголя и злоупотребления им должен проводиться либо с помощью общепринятых методов оценки, либо с помощью существующих биологических маркеров или с использованием обоих методов одновременно. Как уже говорилось, необходимо рассмотреть вопрос о включении во все стандартные схемы лечения панкреатита лечение алкогольной зависимости.

В-третьих, должен проводиться априорный анализ мощности исследования, в котором показатель ответа на плацебо составит не менее 25% [8], а, возможно, и выше. Традиционно, достоверность положительного влияния терапии оценивается при улучшении показателя на 20% по сравнению с плацебо, что требует больших размеров выборки исследования (около 125 пациентов). Такую крупную выборку пациентов можно получить в специализированном медицинском центре или в многоцентровом исследовании.

В-четвертых, поскольку перекрестные схемы исследования неидеальны по причинам, о которых говорилось выше, целесообразнее проводить рандомизированные плацебо-контролируемые исследования. Избегать применения наркотических анальгетиков в некоторых случаях также нецелесообразно, а, возможно, и неэтично. Назначение наркотических препаратов для облегчения боли необходимо и в группах, получающих активное лечение, и в группах, получающих плацебо. Различные дозировки наркотического средства и частота его применения могут изменить результаты исследования и/или стать отдельным пунктом исследования.

И, наконец, для определения идентичности результатов лечения панкреатическими ферментами болевой формы ХП различной этиологии необходимо проводить множественный анализ. В дальнейшем это поможет обобщить результаты исследований этого заболевания. Все же, нужно оценить пользу анализа таких подгрупп из-за возникающей необходимости в увеличении размеров выборки.

Рекомендации для клиницистов

На основании опубликованных исследований авторы рекомендуют врачам учитывать некоторые пояснения, касающиеся применения панкреатических ферментов при болевой форме ХП:

- Боль должна оцениваться стандартизованным и воспроизводимым методом до начала исследования лечебного эффекта панкреатических ферментов, например, с помощью такого простого метода, как использование широко применяющейся визуально-аналоговой шкалы длиной 10 см для оценки интенсивности боли, а заполнение анкеты занимает у пациента всего несколько секунд.

- Исследования лечебного эффекта панкреатических ферментов без кислотоустойчивой оболочки при одновременном назначении препаратов, подавляющих желудочную секрецию, должны быть ограничены во времени до 6 недель; в этот момент пациент должен заполнить еще одну анкету для оценки интенсивности боли. По данным современной литературы можно сказать, что такое назначение не приносит большой пользы ни одной группе пациентов, однако можно предположить, что оно может быть более эффективным у женщин с неалкогольным ХП.

- В США панкреатические ферменты без кислотоустойчивой оболочки, как правило, выпускаются в виде таблеток, содержащих 16 000 Ед. FIP липазы и по 60 000 Ед. FIP амилазы и протеазы (Viokase® 16 и генерики). Рекомендованная доза при болевой форме ХП составляет

не менее 12 таблеток в день, которые разделяются в зависимости от приемов пищи (прим. ред. — в настоящее время рекомендуется не менее 8 таблеток на прием [37, 41]). В исследованиях, подтверждающих эффективность безоболочечных ферментных препаратов в уменьшении болевого синдрома, было показано, что обратная связь реализуется преимущественно в отношении постоянной, а не рецидивирующей боли, у пациентов без расширения протоков ПЖ и при отсутствии стеатореи, т. е. у больных, имеющих лишь легкую панкреатическую недостаточность или даже сохраненную секрецию ПЖ, у молодых пациентов, преимущественно у женщин. Менее эффективным было лечение при алкогольной этиологии заболевания. Уменьшение боли достигалось лишь у 45% больных [14]. Вероятно, тем, что ферментные препараты способствуют уменьшению панкреатической боли менее, чем у половины больных, и обусловлено то, что в современные стандарты лечения болевого ХП они не входят [25] или предлагается их назначать *ex juvantibus* при отсутствии эффекта от других методов уменьшения боли [42]. В настоящее время FDA одобрен только один безоболочечный ферментный препарат — Виоказе).

- Если врач стационара видит, что пациенту в схему лечения болевой формы ХП следует добавить наркотические анальгетики, то необходимое количество таблеток он должен определять ежедневно при оценке состояния пациента во время обхода.

- У постоянно злоупотребляющих алкоголем пациентов необходимо решить вопрос об алкогольной реабилитации, которую нужно провести до начала назначения панкреатических ферментов. Это можно сделать, распечатав и передав пациенту расписание встреч местного «Общества анонимных Алкоголиков»; такую информацию можно найти в сети Интернет на веб-сайте <http://www.alcoholics-anonymous.org>.

- Поскольку только 1 исследование показало значительное уменьшение боли при назначении панкреатических ферментов с кислотоустойчивой оболочкой [34], мы не рекомендуем применять их при болевой форме ХП, однако в отдельных случаях из этого правила можно делать исключение (прим. ред. — такие препараты могут быть эффективны при боли, связанной с панкреатической недостаточностью).

Прим. ред. — данная статья опубликована в 2009 г. В журнале «Вестник Клуба Панкреатологов» она публикуется для того, чтобы ознакомить врачей с исследованиями, проведенными по проблеме купирования боли при ХП с помощью ферментных препаратов. В настоящее время в связи с недоказанностью противоболевого эффекта ферментных препаратов при ХП, противоречивыми результатами исследований эти средства, в соответствии с международными стандартами, вообще не рекомендуются для купирования боли при ХП [25, 28]. Если врач принимает решение назначить ферментные препараты без кислотоустойчивой оболочки для купирования боли при ХП *ex juvantibus*, то они должны назначаться в высокой дозе, и их прием должен сопровождаться мощной кислотосупрессией для сохранения активности ферментов в кислой среде желудка [17].

Перевод Л. А. Ярошенко,
редактирование к. мед. н. доц. О. А. Голубова,
д. мед. н. проф. Н. Б. Губергриц

Терапия панкреатическими ферментами у пациентов с болевой формой ХП

Статья	Дизайн исследования	Продолжительность	Число пациентов, п (М/Ж)	Панкреатические ферменты с/без оболочки	Ингибирование желудочной секреции	Суточная доза ферментов	Оценка боли	Результаты
J. Slaff et al. [33]	Моноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	60 дней, 30 дней в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	20 (9/11)	без оболочки	нет	192000 USP* липазы, 720000 USP амилазы, 720000 USP протеаз	Оценка по шкале боли в баллах от 1 до 4; необходимость в применении анальгетиков	Уменьшение боли у 9 пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести заболевания ($p < 0,01$)
H. Halgreen et al. [20]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	4 недели, 2 недели в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	20 (12/8)	с оболочкой	нет	32000 USP липазы, 160000 USP амилазы, 200000 USP протеаз	Использование визуальной аналоговой шкалы (до 10 см); необходимость в применении анальгетиков; подсчет количества болевых приступов	Не указано
G. Isaksson et al. [24]	Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	3 недели, 1 неделя в каждой подгруппе с периодом «вымывания» продолжительностью 1 неделя	19 (11/8)	без оболочки	нет	Гранулы Панкреона 7,5 мл 5 раз в день	Использование визуальной аналоговой шкалы (до 10 см); необходимость в применении анальгетиков	Уменьшение боли по мнению пациента ($p < 0,01$) и по мнению специалиста ($p < 0,05$)
M. Larvin et al. [11]	Моноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	4 недели, 2 недели в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	65 (40/25)	с оболочкой	нет	96000 USP липазы, 448200 USP амилазы, 337500 USP протеаз	Оценка интенсивности боли; оценка частоты болевых приступов; необходимость в применении анальгетиков; оценка предпочтений пациента	Не указано
D. Campbell et al. [5]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	8 недель, 4 недели в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	52 (не указано)	с оболочкой	нет	96000 USP липазы, 448200 USP амилазы, 337500 USP протеаз	Оценка по шкале боли; необходимость в применении анальгетиков	Не указано
J. Mössner et al. [39]	Моноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	4 недели, 2 недели в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	47 (41/6)	с оболочкой	нет	200000 USP липазы, 747000 USP амилазы, 625000 USP протеаз	Ведение дневника боли; необходимость в применении анальгетиков	Не указано
A. Malesci et al. [31]	Моноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с перекрестом групп	8 месяцев, 4 месяца в каждой подгруппе, без периода «вымывания»	26 (не указано)	с оболочкой	нет	208000 USP липазы, 697120 USP амилазы, 390000 USP протеаз	Использование визуальной аналоговой шкалы (до 10 см); оценка в сантиметрах, умноженных на количество часов, в течение которых беспокоила боль	Не указано

L. Czako et al. [34]	Проспективное многоцентровое наблюдательное исследование без плацебо	Средняя продолжительность не указана	Группа 1: пациенты с впервые диагностированным ХП — 31 (29/2). Группа 2: пациенты с давно установленным заболеванием (средняя продолжительность 3,4 года) — 39 (37/2)	с оболочкой	нет	Без экзокринной недостаточности: 30000 USP липазы, 99600 USP амилазы, 112500 USP протеаз. С экзокринной недостаточностью: 75000 USP липазы, 224100 USP амилазы, 187500 USP протеаз	Анкета для оценки качества жизни при онкологических заболеваниях (EORTC QLQ-C30) с двумя дополнительными вопросами, касающимися стеатореи	Уменьшение боли в обеих группах
S. Kahl et al. [35]	Проспективное моноцентровое наблюдательное исследование без плацебо	Средняя продолжительность не указана	231 (не указано)	без оболочки	Не указано	Не указано	Анкета для оценки качества жизни при онкологических заболеваниях (EORTC QLQ-C30) и анкета PAN-26 с дополнительными вопросами, касающимися ЖК	Уменьшение боли (p<0,01)

Примечание: * USP — единицы Фармакопеи США (United States Pharmacopeia).

Прим. ред.: активность ферментных препаратов оценивают по активности липазы в стандартных международных единицах, принятых Международной федерацией фармацевтики — Ед. FIP (Federation International Pharmaceutical Unit) или в единицах Европейской фармакопеи — Ед. Ph. Eur. (Pharmacopeia of Europe). Причем, эти единицы идентичны, и в них оценивают также активность протеаз и амилазы. Липазная активность 1 мг сухого панкреатина колеблется от 17 до 40 и выше Ед. FIP [1, 2, 3, 4]. Ниже приводим соотношения активности ферментов при оценке их в Ед. FIP, Ед. Ph. Eur., Ед. BP (British Pharmacopeia) и Ед. USP [12]:

Амилаза 1 Ед. Ph. Eur. = 1 Ед. FIP = 1 Ед. BP - 4,15 Ед. USP

Липаза 1 Ед. Ph. Eur. = 1 Ед. FIP = 1 Ед. BP - 1 Ед. USP

Протеаза 1 Ед. Ph. Eur. = 1 Ед. FIP = 1 Ед. BP - 62,50 Ед. USP

Обращаем внимание, что дозы протеаз, которые содержатся в ферментных препаратах, использованных в исследованиях, составляли от 1800 Ед. FIP до 11520 Ед. FIP. Следовательно, при желании назначить тот безоболочечный ферментный препарат, который зарегистрирован в Украине, понадобится от 7,2 до 46,08 таблеток в сутки (в соответствии с исследованиями, указанными в таблице; а в настоящее время рекомендуются еще более высокие дозы безоболочечных ферментных препаратов — см. в тексте). Кроме того, придется сопровождать этот препарат ингибиторами протонной помпы для предотвращения полной активации ферментов в кислой среде желудка.

Литература

- Охлобыстин А. В. Лечение хронического панкреатита / А. В. Охлобыстин // Клин. фармакол. и тер. — 1999. — № 5. — С. 55–59.
- Охлобыстин А. В. Ферментные препараты при консервативном лечении хронического панкреатита / А. В. Охлобыстин, Н. Баярмаа // Тер. арх. — 1998. — № 10. — С. 86–88.
- Пчелинцев М. В. Препараты панкреатических ферментов, критерии выбора врачом общей практики / М. В. Пчелинцев // Новые СПб врач. ведомости. — 2001. — № 1. — С. 63–66.
- Яковенко Э. П. Ферментные препараты в клинической практике / Э. П. Яковенко // Клин. фармакол. и тер. — 1998. — № 1. — С. 17–20.
- Alcoholic and idiopathic patients with painful chronic pancreatitis do not experience suppression of CCK levels or pain relief following treatment with enteric-coated Pancreatin / D. Campbell, I. Jadunandan, C. Curington [et al.] // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. A259.
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement: treatment of pain in chronic pancreatitis [the official recommendations of the American Gastroenterological Association] // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 763–764.
- Analysis of nerves in chronic pancreatitis / D. E. Bockman, M. Buchler, P. Malfertheiner, H. G. Beger // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 94. — P. 1459–1469.
- Beecher H. K. The powerful placebo / H. K. Beecher // J. Am. Med. Assoc. — 1955. — Vol. 159. — P. 1602–1606.
- Chronic pancreatitis: evolving paradigms / R. Talukdar, N. Saikia, D. K. Singal, R. Tandon // Pancreatol. — 2006. — Vol. 6. — P. 440–449.
- Cleeland C. S. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory / C. S. Cleeland, K. M. Ryan // Ann. Acad. Med. Singapore. — 1994. — Vol. 23. — P. 129–138.
- Creon (enteric coated Pancreatin microspheres) for the treatment of pain in chronic pancreatitis: a double-blind randomised placebo-controlled crossover study / M. Larvin, M. J. McMahon, W. E. G. Thomas // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 100. — P. A283.
- Creon / Ed. M. A. Rudmann. — Hannover (Germany) : Solvay Pharmaceuticals GmbH, 2000. — 84 p.

13. Designing clinical research : an epidemiologic approach / S. B. Hulley, S. R. Cummings, W. S. Browner [et al.]. — 3rd ed. — Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2006. — P. 384.
14. 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.
15. Etemad B. Chronic pancreatitis : diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
16. Fishbain D. A. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients / D. A. Fishbain, H. L. Rosomoff, R. S. Rosomoff // *Clin. J. Pain.* — 1992. — Vol. 8. — P. 77–85.
17. Forsmark C. E. Management of chronic pancreatitis / C. E. Forsmark // *Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 144, No 6. — P. 1282–1291.
18. Fregni F. Pain in chronic pancreatitis: a salutogenic mechanism or a maladaptive brain response? / F. Fregni, A. Pascual-Leone, S. D. Freedman // *Pancreatol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 411–422.
19. Gullo L. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis / L. Gullo, L. Barbara, G. Labo // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 95. — P. 1063–1068.
20. Halgreen H. Symptomatic effect of pancreatic enzymotherapy in patients with chronic pancreatitis / H. Halgreen, N. T. Pedersen, H. Worning // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 21. — P. 104–108.
21. Health-related quality of life in chronic pancreatitis: a psychometric assessment / M. Wehler, U. Reulbach, R. Nichterlein [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 1083–1089.
22. Ihse I. Trypsin as a regulator of pancreatic secretion in the rat / I. Ihse, P. Lilja, I. Lundquist // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1979. — Vol. 14. — P. 873–880.
23. Interaction of the cholinergic system and cholecystokinin in the regulation of endogenous and exogenous stimulation of pancreatic secretion in humans / G. Adler, C. Beglinger, U. Braun [et al.] // *Gastroenterology.* — 1991. — Vol. 100. — P. 537–543.
24. Isaksson G. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis / G. Isaksson, I. Ihse // *Dig. Dis. Sci.* — 1983. — Vol. 28. — P. 97–102.
25. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42, Suppl. 6. — P. S381–406.
26. Johnson C. D. Quality of life after surgery for chronic pancreatitis / C. D. Johnson, D. Fitzsimmons // *Pancreatol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 497–498.
27. Lagakos S. W. Clinical trials and rare diseases / S. W. Lagakos // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 2455–2456.
28. Management of pancreatic exocrine insufficiency : Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A. V. Biankin, M. R. Oliver [et al.] // *Med. J. Aust.* — 2010. — Vol. 193, No 8. — P. 461–467.
29. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods / R. Melzack // *Pain.* — 1975. — Vol. 1. — P. 277–299.
30. Midanik L. The validity of self-reported alcohol consumption and alcohol problems: a literature review / L. Midanik // *Br. J. Addict.* — 1982. — Vol. 77. — P. 357–382.
31. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis / A. Malesci, E. Gaia, A. Fioretta [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 392–398.
32. Prescription opiate abuse in chronic pain patients: clinical criteria, incidence, and predictors / C. Chabal, M. K. Erjavec, L. Jacobson [et al.] // *Clin. J. Pain.* — 1997. — Vol. 13. — P. 150–155.
33. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion / J. Slaff, D. Jacobson, C. R. Tillman, C. Curington, P. Toskes // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 87. — P. 44–52.
34. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis / L. Czako, T. Takacs, P. Hegyi [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 597–603.
35. Quality of life in patients with chronic pancreatitis after medical treatment / S. Kahl, S. Zimmermann, A. Leodolter [et al.] // *Pancreatol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 129–199.
36. Sharpe P. C. Biochemical markers of alcohol abuse / P. C. Sharpe, R. McBride, G. P. Archbold // *QJM: An Intern. J. Med.* — 1996. — Vol. 89. — P. 137–144.
37. Singh V. V. Medical therapy for chronic pancreatitis pain / V. V. Singh, P. P. Toskes // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2003. — Vol. 5, No 2. — P. 110–116.
38. The influence of discordance in pain assessment on the functional status of patients with chronic nonmalignant pain / M. Panda, L. J. Staton, I. Chen [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* — 2006. — Vol. 332. — P. 18–23.
39. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis : results of a prospective placebo-controlled multicenter trial / J. Mössner, R. Secknus, J. Meyer [et al.] // *Digestion.* — 1992. — Vol. 53. — P. 54–66.
40. Warshaw A. L. AGA technical review : treatment of pain in chronic pancreatitis / A. L. Warshaw, P. A. Banks, C. Fernandez-DelCastillo // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 765–776.
41. The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Ed. H. G. Beger [et al.]. — Malden [et al.] : Blackwell Publishing, 2008. — 1006 p.
42. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis : part 2 (treatment) / E. de-Madaria, A. Abad-González, J. R. Aparicio [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13, No 1. — P. 18–28.

УДК 616.37-002.2-085.355(047)

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ
ПАНКРЕАТИЧЕСКИМИ ФЕРМЕНТАМИ
ПРИ БОЛЕВОЙ ФОРМЕ ХРОНИЧЕСКОГО
ПАНКРЕАТИТА. ОБЗОР**N. S. Winstead¹, C. M. Wilcox²¹Клиника Ошнера и Медицинский научный
центр Университета Тюлелена, Новый
Орлеан, штат Луизиана, США²Университет Алабама-Бирмингем,
Бирмингем, штат Алабама, СШАСтатья опубликована в журнале
Pancreatology. — 2009. — Vol. 9. — P. 344–350.

УДК 616.37-002.2-085.355(047)

**КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕРАПІЇ
ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ ПРИ
БОЛЬОВІЙ ФОРМІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ.
ОГЛЯД**N. S. Winstead¹, C. M. Wilcox²¹Клініка Ошнера та Медичний науковий
центр університету Тюлелен, Новий Орлеан,
штат Луїзіана, США²Університет Алабама-Бірінгем, Бірінгем,
штат Алабама, СШАСтаття опублікована в журналі
Pancreatology. — 2009. — Vol. 9. — P. 344–350.**CLINICAL TRIALS OF PANCREATIC ENZYME
REPLACEMENT FOR PAINFUL CHRONIC
PANCREATITIS — A REVIEW**N. S. Winstead¹, C. M. Wilcox²¹Ochsner Clinic Foundation and Tulane
University Health Sciences Center,
New Orleans, La., USA²University of Alabama-Birmingham,
Birmingham, Ala., USAArticle was published in journal
Pancreatology. — 2009. — Vol. 9. — P. 344–350.**Ключевые слова:** хронический панкреатит,
хроническая боль, панкреатические
ферменты, купирование боли, доказательные
исследования

Болевая форма хронического панкреатита является проблемой для врача и пациента. В ходе заболевания многим пациентам в определенный момент их *juvantibus* назначают терапию панкреатическими ферментами, но остается неясным, каким будет результат такого пробного назначения и все ли пациенты должны получать панкреатические ферменты *ex juvantibus*. Нами были изучены все статьи об исследованиях назначения панкреатических ферментов при болевой форме хронического панкреатита, опубликованные в электронном медицинском издании «PubMed» с 1980 г. по настоящее время. Нами также было проведено исследование ссылок в отобранных для исследования статьях. При необходимости получения дополнительной информации мы обращались к авторам отобранных статей. В этих работах проводилась оценка схемы проведения исследования, отклонения, интенсивности боли и стандартные схемы ее лечения. Результаты полностью описаны.

Ключові слова: хронічний панкреатит,
хронічний біль, панкреатичні ферменти,
купірування болю, доказові дослідження

Больова форма хронічного панкреатиту є складним завданням для лікаря і пацієнта. У ході захворювання багатьом пацієнтам у певний час їх *juvantibus* призначають терапію панкреатичними ферментами, але залишається неясним, яким буде результат такого пробного призначення і чи всі пацієнти повинні отримувати панкреатичні ферменти *ex juvantibus*. Нами були вивчені всі статті про дослідження призначення панкреатичних ферментів при больовій формі хронічного панкреатиту, опубліковані в електронному медичному виданні «PubMed» з 1980 р. по теперішній час. Нами також було проведено вивчення посилань у відібраних для дослідження статтях. При необхідності отримання додаткової інформації ми зверталися до авторів відібраних статей. У цих роботах проводилася оцінка схеми проведення дослідження, відхилення, інтенсивності болю і стандартні схеми його лікування. Результати повністю описані.

Key words: chronic pancreatitis, chronic pain,
pancreatic enzymes, pain reduction, evi-
dence-based research

Painful chronic pancreatitis is a challenging problem for clinicians and patients. Many patients receive a therapeutic trial of pancreatic enzyme supplementation at some point in the course of their disease, but it is unclear what the expected outcome of such a trial should be and whether or not all patients should receive a trial of pancreatic enzymes. We searched PubMed for all studies of pancreatic enzyme supplementation for painful chronic pancreatitis from 1980 to the present. We also searched the references of identified manuscripts and requested additional information from study authors when necessary. Manuscripts were assessed for study design, bias, pain assessment, and pain management protocol. The results are described in full.