



САВУСТЬЯНЕНКО А.В.

Кафедра фармакологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

## ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЗ КИШЕЧНОРАСТВОРIMОЙ ОБОЛОЧКИ: ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ЛИ ОНИ СЕГОДНЯ?

**Резюме. Введение.** Для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы рекомендована заместительная терапия высокодозовыми ферментными препаратами с кишечнорастворимой оболочкой. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности клинического применения более старых низкодозовых ферментных препаратов без кишечнорастворимой оболочки (в качестве референсного препарата служил Мезим® форте).

**Результаты.** Ряд анатомо-физиологических особенностей и активное применение средств, подавляющих желудочную секрецию — ингибиторов протонной помпы, антацидов (натрия бикарбоната), позволяют существенно повысить «выживаемость» панкреатических ферментов, не имеющих кишечнорастворимой оболочки, в желудочном соке и их доставку в двенадцатиперстную кишку. Данная лекарственная форма продолжает применяться для купирования болевого синдрома при хроническом панкреатите (препараты с кишечнорастворимой оболочкой неэффективны). Предложено использовать комбинацию обеих лекарственных форм — с кишечнорастворимой оболочкой и без нее — для более эффективной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы. При функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника с функциональной патологией поджелудочной железы, функциональная диспепсия) ферментные препараты без кишечнорастворимой оболочки ускоряли выздоровление пациентов. При воспалительных заболеваниях кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) и хронической обструктивной болезни легких данная лекарственная форма увеличивала длительность ремиссии, причем при заболеваниях кишечника — и качество жизни во время ремиссии. Ферментные препараты без кишечнорастворимой оболочки применялись и при ряде других заболеваний, сопровождающихся мальдигестией/мальабсорбией. Кроме того, их применяли для постепенного (мягкого) ухода от терапии высокодозовыми ферментными препаратами. Они также находят свое применение для коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы при легких перекусах и погрешностях в диете. Финансовые показатели продаж свидетельствуют о высокой востребованности низкодозовых ферментных препаратов без кишечнорастворимой оболочки (Мезим® форте).

**Выводы.** Низкодозовые ферментные препараты без кишечнорастворимой оболочки продолжают широко применяться в современной клинической практике.

**Ключевые слова:** ферментные препараты, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, Мезим® форте.

© Савустьяненко А.В., 2014

© «Гастроэнтерология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

## Введение

Современные протоколы лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЭНПЖ) предусматривают применение высоких доз ферментных препаратов. Это связано с желанием достичь в ходе лечения полноценного течения пищеварительных процессов. В физиологических условиях поджелудочная железа продуцирует 900 000 ЕД липазы в расчете на один прием пищи (здесь и далее под ЕД мы будем подразумевать единицы действия по Европейской фармакономе (Ph Eur)). Для адекватного переваривания жиров достаточно 10 % от этого количества фермента — то есть около 90 000 ЕД липазы. В реальных клинических условиях важно учитывать и то, что у больных с ЭНПЖ функция поджелудочной железы все же отчасти сохранена, плюс наблюдается компенсаторное увеличение секреции желудочной липазы, поэтому при назначении заместительной ферментной терапии лечение начинают, как правило, с 40 000–50 000 ЕД липазы. Лишь при неэффективности доза может быть увеличена до 90 000 ЕД липазы и крайне редко — свыше этого [1].

Таким образом, сегодня оптимальная терапия ЭНПЖ предусматривает назначение высоких доз экзогенных ферментных препаратов, и фармацевтическая промышленность предоставляет врачам такую возможность. Например, существуют лекарственные формы, содержащие 10 000, 20 000, 25 000 ЕД и более липазы. Они разработаны таким образом, чтобы высвобождать свое содержимое в тонком кишечнике (могут иметь несколько оболочек, но последняя, высвобождающая ферменты, растворяется только в просвете кишки).

В связи с таким положением дел у врачебной общественности возник закономерный вопрос: насколько актуально сегодня применение низкодозовых ферментных препаратов, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой? Имеются ли те особые условия и показания, когда данные препараты могут применяться, или эти препараты должны исчезнуть из клинического использования?

Чтобы ответить на этот вопрос, мы изучили клиническое применение подобных препаратов в современной практике и выявленные исследования/сообщения представили в настоящем обзоре. В качестве прототипного препарата был выбран препарат Мезим® форте, производимый немецкой фармацевтической компанией Berlin-Chemie AG (Menarini Group). Мезим® форте представляет собой таблетированную форму панкреатина (порошок поджелудочных желез свиней), которая не покрыта кишечнорастворимой оболочкой (то есть растворяется в желудке), с минимальной активностью липазы 3500 ЕД, амилазы 4200 ЕД, протеазы 250 ЕД.

## «Выживаемость» ферментов в желудочно-кишечном тракте

Основную угрозу для «выживаемости» панкреатических ферментов после перорального приема представляют пепсин желудка, расщепляющий белки (ферменты — это тоже белки), и pH желудка, в кислой среде которого происходит необратимая инактивация ферментов.

Зашитить ферменты от влияния пепсина и от части от воздействия pH помогают естественные анатомо-

физиологические особенности желудочно-кишечного тракта [2].

Первый механизм такой защиты связан с вероятностным принципом. Если содержимое желудка представить в виде шариков, то поступившая пища и частично переваренная пища будут соответствовать шарикам размером 1 и 1/2 дюйма, а панкреатические ферменты и пепсин — шарикам размером 1/4 дюйма. Вероятность того, что пепсин «обнаружит» более крупные молекулы пищи, гораздо выше, чем вероятность того, что он связается и разрушит более мелкие молекулы панкреатических ферментов. По этой же причине одни молекулы пепсина не перевариваются другие (пепсин не переваривает сам себя).

Второй механизм связан с тем, что не покрытые кишечной оболочкой панкреатические ферменты начинают переваривать пищу задолго до того, как они окажутся в своем физиологическом месте в тонком кишечнике. Процесс переваривания начинается в верхней части желудка, где пища может находиться до 1 ч, прежде чем она смешается с желудочным соком. Соответственно, все это время панкреатические ферменты оказываются защищенными от воздействия пепсина и pH. Доктор Edward Howell называет описанный процесс pre-digestion («предпищеварение»). К примеру, амилаза, попадающая со слюной в желудок, продолжает переваривать пищу в ходе «предпищеварения» и затем до инактивации пепсином и pH. Специалисты оценили, что благодаря этому 40 % крахмала, потребленного с пищей, оказывается переваренным еще до того, как он поступит в малый кишечник. По-видимому, так же работают и панкреатические ферменты, принятые в виде лекарственных средств.

Наконец, естественную защиту для ферментных препаратов от низких значений pH желудка обеспечивает принятая пища, поскольку она выполняет роль своеобразной буферной системы, смешающей кислую среду желудка в более щелочную сторону.

В дополнение к естественным анатомо-физиологическим особенностям врач может активно смешать pH желудка в более щелочную сторону за счет применения средств, подавляющих желудочную секрецию. При этом должны быть выбраны оптимальные препараты, поскольку они должны увеличивать pH желудка до уровня > 4.

В одном из исследований [3], посвященных поиску таких препаратов, таблетки с ферментами, не имеющие кишечнорастворимой оболочки, были назначены в высокой дозе — 30 000 ЕД на прием пищи — для терапии ЭНПЖ. Лечение проводили только ферментами, а также их комбинацией с натрия бикарбонатом (натрия гидрокарбонатом), алюминия гидроксидом, магния-алюминия гидроксидом, кальция карбонатом и циметидином (рис. 1). При введении только ферментных препаратов выраженность стеатогеи уменьшалась с 73 до 29 г/24 ч. Однако при сочетанном назначении с натрия бикарбонатом и алюминия гидроксидом наблюдавший эффект был более высоким (соответственно 16,6 г/24 ч, p = 0,08, и 18,4 г/24 ч, p = 0,029). Ни магния-алюминия гидроксид (36,3 г/24 ч, p = 0,22), ни кальция карбонат (39,0 г/24 ч, p = 0,029) не повышали эффективность лечения ферментами, а, напротив, ухудшили выраженность стеатогеи.

Это было связано с тем, что ионы кальция и магния образовывали с высвобождающимися жирными кислотами плохо растворимые мыла, которые не всасывались и выводились с калом, и кроме того, вызывали проприптиацию солей желчных кислот, нарушая эмульгацию жиров и, соответственно, их переваривание [4]. Циметидин не оказывал влияния на выраженность стеатореи ( $32,1 \text{ г}/24 \text{ ч}$ ,  $p > 0,3$ ).

Алюминия гидроксид, попадая в желудок, образует гель. Это ведет к увеличению желудочного и кишечного содержимого, а также разбавлению панкреатических ферментов ниже минимального 10% уровня, необходимого для переваривания пищи [6]. Из всего вышеизложенного следует, что наиболее оптимальным антацидом, который необходимо применять с ферментными препаратами поджелудочной железы, следует признать натрия бикарбонат. В статье 2014 г. предлагается использовать следующие дозы натрия бикарбоната: по 1 таблетке 650 мг во время приема ферментных препаратов, не имеющих кишечнорастворимой оболочки (то есть по 1 таблетке 2–3 раза в день с ферментами во время приема пищи), а также по 1 таблетке спустя 1 и 2 ч после каждого приема пищи [5].

В отношении блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (ранитидина, фамотидина, циметидина) были полу-

чены противоречивые результаты: в одних исследованиях была продемонстрирована их эффективность, в других нет. Кроме того, было показано [5], что назначение этой группы препаратов уменьшает секрецию соляной кислоты всего на 50%, что удерживает pH желудка около 2. Однако, как указывалось выше, для сохранения активности панкреатических ферментов необходимо удерживать pH  $> 4$ .

В связи с этим вместо блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов более правильно использовать ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол и др.). Например, омепразол в дозе 20 мг угнетает секрецию соляной кислоты на 90%, что позволяет удерживать pH на уровне 3–4. Назначение этого же препарата в дозе 40 мг снижает секрецию соляной кислоты на 99%, что позволяет достичь pH около 6. Поскольку в этом случае достигается целевой уровень pH, при назначении ферментных препаратов поджелудочной железы рекомендуется назначать омепразол в дозе 40 мг/сутки [5].

Заканчивая данный раздел, хотелось бы напомнить врачам, что низкодозовые препараты легко превращаются в среднедозовые или даже высокодозовые при назначении нескольких таблеток на однократный прием. Например, имеются сообщения о применении 2 таблеток Мезим® форте на один прием [7] и т.д.

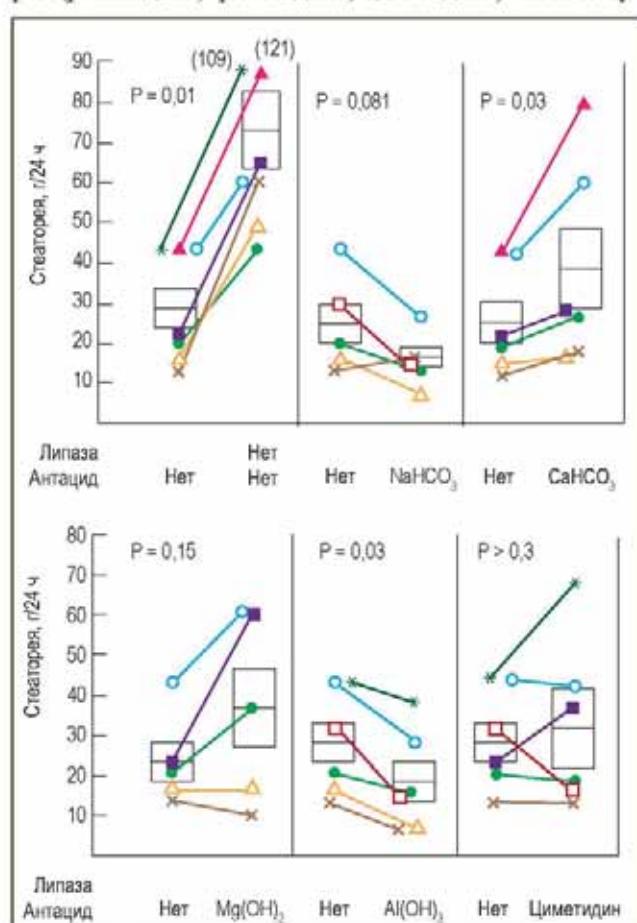
Особый интерес представляет исследование [8], в котором было продемонстрировано, что реальное содержание ферментов в препаратах примерно в 2 раза выше, чем указано на упаковке [8]. То есть если, например, Мезим® форте имеет минимальную активность липазы на уровне 3500 ЕД, то в соответствии с результатами процитированной работы мы вправе ожидать, что реальная активность липазы будет около 7000 ЕД.

### Применение ферментных препаратов без кишечнорастворимой оболочки в режимах основной терапии

#### Болевой синдром при хроническом панкреатите

В физиологических условиях существует механизм обратной связи, обеспечивающий регуляцию секреции ферментов поджелудочной железы. После приема пищи в просвет двенадцатиперстной кишки секретируется холецистокинин-рилизинг-фактор (LCRF), который стимулирует клетки этой же кишки и заставляет их высвобождать в кровь холецистокинин. Последний поступает в поджелудочную железу и стимулирует высвобождение из нее пищеварительных ферментов. Если высвобождаемый уровень трипсина достаточен, то он разрушает LCRF, и высвобождение пищеварительных ферментов прекращается (рис. 2) [9–11].

При хроническом панкреатите, как известно, наблюдается дефицит пищеварительных ферментов. Из-за того, что трипсин не разрушает LCRF, наблюдается гиперпродукция холецистокинина и избыточная стимуляция поджелудочной железы, что приводит к развитию болевого синдрома. Когда мы вводим препараты поджелудочной железы извне, поступающий трипсин разрушает LCRF, и боль исчезает (рис. 2) [10, 11].



**Рисунок 1. Влияние антацидов и  $H_2$ -блокатора циметидина на эффективность липазы (30 000 ЕД/прием пищи), назначенной для лечения стеатореи при экзокринной недостаточности поджелудочной железы [3, 5, с изм.]**

И вот здесь важно помнить об одном очень важном моменте. Был выполнен метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность панкреатических ферментов по сравнению с плацебо в лечении абдоминальной боли при хроническом панкреатите. В результате оказалось, что положительный лечебный эффект отсутствует. Когда стали разбираться более детально, оказалось, что из этих 6 исследований два включали ферментные препараты без кишечнорастворимой оболочки, и они эффективно устранили панкреатическую боль. Четыре исследования включали ферментные препараты с кишечнорастворимой оболочкой, и ни в одном из них не был обнаружен положительный лечебный эффект [13].

Таким образом, был сделан вывод о том, что болевой синдром при панкреатите может быть устранен только ферментными препаратами, не имеющими кишечнорастворимой оболочки. Этому феномену было найдено следующее объяснение. В двенадцатиперстную кишку из желудка попадает некоторое количество соляной кислоты, что занижает значение pH в ней. Поэтому ферментные препараты, имеющие кишечнорастворимую оболочку, не могут высвободить свои ферменты в этом отделе тонкого кишечника. Оболочка будет растворяться при более щелочных значениях pH в дистальном отделе тощей кишки, подвздошной кишки или даже в толстом кишечнике. Поскольку трипсин не попадает в двенадцатиперстную кишку, LCRF не разрушается, и болевой синдром сохраняется. Лишь ферментные препараты без кишечнорастворимой оболочки начинают действовать непосредственно в двенадцатиперстной

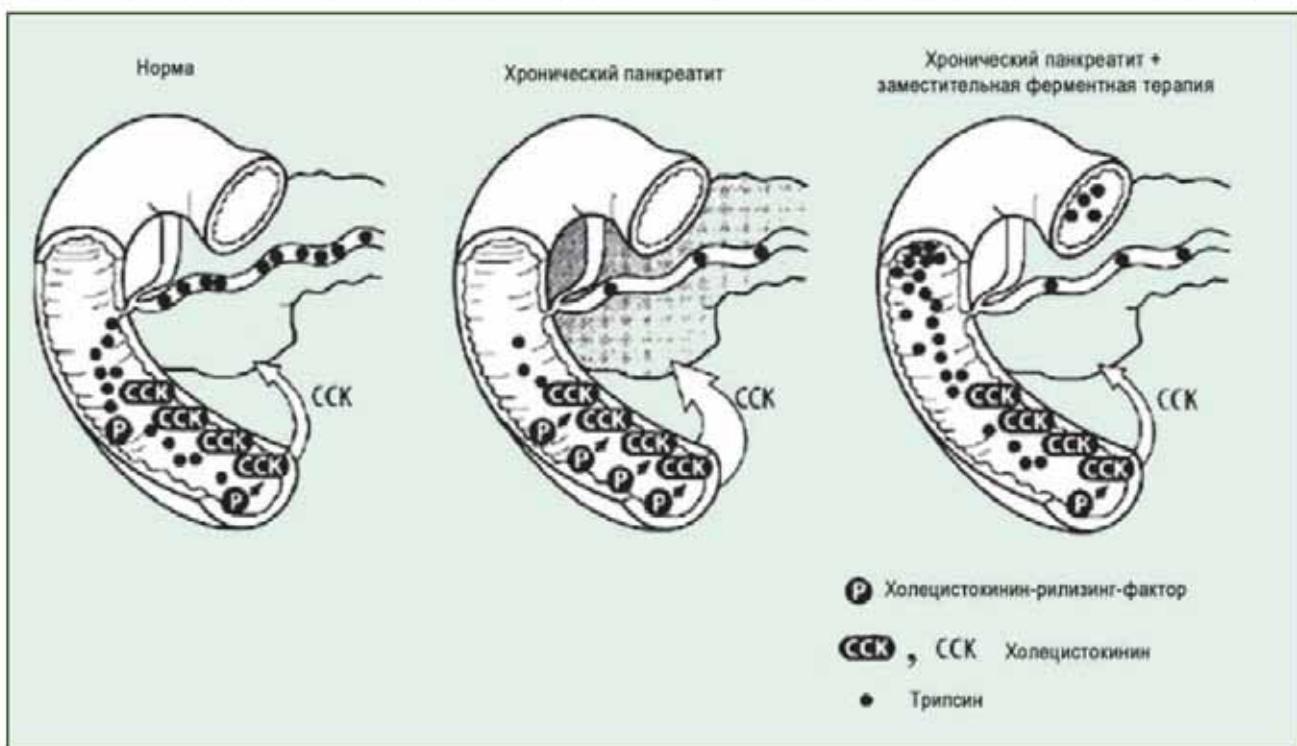
кишке, эффективно устранив болевой синдром при панкреатите [14].

Ожидается, что эффективность будет более высокой на более ранних стадиях хронического панкреатита, у женщин, при идиопатическом (неалкогольном) хроническом панкреатите [15].

Для лечения болевого синдрома при хроническом панкреатите рекомендуется принимать ферментные препараты без кишечнорастворимой оболочки в дозе 25 000–50 000 ЕД протеазы по Фармакопее СНГ (что соответствует 400–800 ЕД по Европейской фармакопее, 2–3 таблетки Мезим® форте) на каждый прием пищи в течение 6–8 недель. Если наблюдается положительный эффект, лечение рекомендуется продолжить до 6 месяцев. Спустя этот период терапия может быть прекращена. При этом примерно у половины пациентов рецидива боли не будет, а у другой половины она снова возникнет. Эта подгруппа будет нуждаться в постоянном приеме ферментных препаратов [10, 16].

#### **Комбинированная терапия с ферментными препаратами, имеющими кишечнорастворимую оболочку, при экзокринной недостаточности поджелудочной железы**

Выше было описано, что ферментные препараты без кишечнорастворимой оболочки начинают действовать в самом проксимальном отделе тонкого кишечника — в двенадцатиперстной кишке, однако их «выживаемость» снижена при прохождении через желудок. Важным детерминирующим фактором является скорость опорожнения желудка — чем она выше, тем



**Рисунок 2. Состояние механизма обратной связи, контролирующего секрецию панкреатических ферментов, в норме, при хроническом панкреатите и на фоне проведения заместительной ферментной терапии [10, 12, с изм.]**

большее количество ферментов попадает в двенадцатиперстную кишку [17].

Ферменты в составе препаратов с защитной оболочкой, растворяющейся в кишечнике, хорошо сохраняются в желудке и в полном объеме доставляются в тонкий кишечник. Однако из-за того, что соляная кислота желудка подкисляет pH в двенадцатиперстной кишке, защитная оболочка не может здесь раствориться. В результате ферменты высвобождаются более дистально — в дистальном отделе тощей кишки, в подвздошной кишке или даже в толстом кишечнике.

Чтобы нивелировать недостатки обеих лекарственных форм и усилить лечебный эффект при ЭНПЖ, было предложено назначать комбинированную терапию этими препаратами. Данный подход получил физиологическое обоснование и в настоящее время ожидает клинической апробации. Для повышения эффективности данной схемы лечения ее также можно дополнять назначением ингибиторов протонной помпы (например, омепразола 40 мг/сут) и/или антацидных средств (натрия бикарбоната 650 мг по 1 таблетке во время каждого приема пищи и спустя 1 и 2 ч после него) [5].

### **Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта: синдром раздраженного кишечника с функциональной патологией поджелудочной железы, функциональная диспепсия**

Было выполнено исследование, в ходе которого пациентам с синдромом раздраженной кишки и функциональной патологией поджелудочной железы в дополнение к стандартной терапии назначали Мезим® форте по 1 таблетке 3 раза в день в течение 21 дня. Контрольная группа принимала только стандартную терапию. В результате было выяснено, что на фоне приема Мезим® форте у больных быстрее исчезали диспептические расстройства: на  $2,1 \pm 0,3$  дня раньше нормализовался стул, на  $3,2 \pm 0,5$  дня быстрее исчезал метеоризм. Была отмечена нормализация ферментативного статуса — уровень активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови снижался до нормальных значений. Это свидетельствует о нормализации барьерной функции слизистой оболочки кишечника, поскольку представленные данные указывают на снижение всасывания этих ферментов с апикальной поверхности микроворсинок шеточной каймы энтероцитов в кровь. Был ликвидирован амилолитический дисбаланс: до лечения активность общей амилазы в сыворотке крови не отличалась от нормы, однако менялся состав ее фракций за счет снижения активности панкреатической амилазы и повышения активности амилазы слюны; на фоне лечения активность фракций выравнивалась до нормальных цифр. Все перечисленное приводило к улучшению качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника. Была отмечена тенденция к повышению до нормальных уровней удельного веса облигатных бактерий — бифидобактерий, лактобактерий, эшерихий, энтерококков. При этом частота высеваемости факультативных бактерий — энтеробактера, стафи-

лококков, протея — снижалась до нормальных значений [18].

В другом исследовании пациентам с постприандиальным дистресс-синдромом и сочетанным вариантом функциональной диспепсии (постприандиальный дистресс-синдром + эпигастральная боль) в дополнение к стандартной терапии был назначен Мезим® форте по 1 таблетке 3 раза в день в начале приема пищи в течение 4 недель. Группа контроля получала только стандартную терапию. В результате было обнаружено, что улучшение состояния, уменьшение тяжести в эпигастрии после еды у пациентов, получавших Мезим® форте, отмечалось достоверно раньше, чем в группе контроля. У этих пациентов уже к  $12,3 \pm 2,1$  дня терапии было выявлено значительное снижение интенсивности жалоб и улучшение общего самочувствия, тогда как у пациентов контрольной группы уменьшение жалоб было зафиксировано на  $6,2 \pm 1,2$  дня позднее ( $p < 0,05$ ). При проведении повторного УЗИ желудка с питьевой нагрузкой у пациентов, получавших Мезим® форте, отмечено достоверное снижение висцеральной гиперчувствительности и тенденция к нормализации аккомодационной функции желудка. У больных контрольной группы на фоне тенденции к нормализации сенсорной функции желудка показатели аккомодации практически не изменились. Несколько улучшилась эвакуаторная функция желудка у пациентов обеих групп (что может быть связано с использованием прокинетика в составе стандартной терапии). Авторы сообщают о том, что клиническая эффективность лечения в первой группе больных, в которой, кроме стандартной терапии, применяли Мезим® форте, оказалась статистически значимо выше, чем во второй группе ( $p < 0,05$ ) [19].

### **Ступенчатая ферментотерапия воспалительных заболеваний кишечника: неспецифического язвенного колита, болезни Крона**

В следующем исследовании больным с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона в дополнение к стандартной терапии были назначены:

- пангрол 20 000 с момента начала лечения до достижения клинической ремиссии;
- затем Мезим® форте 10 000 в течение 30 дней;
- далее Мезим® форте 30 дней.

Все препараты назначали по 1 таблетке во время еды при каждом приеме пищи.

В результате было выяснено, что на вероятность достижения ремиссии ступенчатая ферментная терапия практически не влияла, но достоверно продлевала период ремиссии при ее достижении. Средняя длительность ремиссии у пациентов, получавших ступенчатую ферментотерапию, составила  $14,7 \pm 1,2$  месяца, в контрольной группе —  $10,8 \pm 0,9$  месяца ( $p < 0,05$ ; рис. 3). На фоне обострения воспалительных заболеваний кишечника качество жизни пациентов, получавших и не получавших в рамках комплексного лечения ступенчатую ферментную терапию, достоверно не различалось, но уже в первый месяц ремиссии наблюдалась тенденция к повышению качества жизни больных, получавших ферментные препараты, а к третьяму месяцу эта тенденция достигла уровня статистической достовер-

ности и сохранялась в течение всего периода наблюдения длительностью 12 месяцев [20, 21].

### **Другие заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся мальдигестией/мальабсорбией**

Имеются сообщения о том, что Мезим® форте целесообразно применять в комплексной терапии при хроническом гастрите с секреторной недостаточностью, хроническом холецистите, дисбактериозе кишечника, постгастрорезекционных состояниях, которые протекают с минимальными или умеренными проявлениями синдрома мальдигестии/мальабсорбции [22].

### **Постепенный уход от терапии высокодозовыми ферментными препаратами**

В клинической практике многие врачи после курса лечения высокодозовыми ферментными препаратами сначала переводят пациентов на низкодозовые ферментные препараты, а затем прекращают лечение (если это позволяет состояние больного) [23].

### **Хроническая обструктивная болезнь легких**

Больным с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в дополнение к стандартной терапии был назначен Мезим® форте по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней. Контрольная группа получала только стандартную терапию. В результате исследования было обнаружено, что у пациентов, получавших ферментный препарат, наблюдалась тенденция к увеличению длительности ремиссии (контроль —  $67,3 \pm 8,9$  дня, Мезим® форте —  $82,5 \pm 9,1$  дня,  $p > 0,1$ ). По-видимому, это было связано с эффективной коррекцией метаболической активности аэробной и анаэробной микрофлоры кишечника в данной группе пациентов, которая была нарушена из-за развития ХОБЛ. Дело в том, что использование ферментных препаратов позволяет нормализовать полостное, пристеночное и внутриклеточное пищеварение, а также оптимизировать состав химуса, что создает благоприятные условия для колонизации нормальной микрофлоры в толстом кишечнике. Бактерии расщепля-

ют белки и мукополисахариды с образованием одного из метаболитов — короткоцепочных жирных кислот (КЖК). Последние всасываются в системный кровоток и оказывают положительное влияние на состояние бронхолегочной системы. Как и следовало ожидать, в цитируемом исследовании в группе больных, получавших Мезим® форте, уровень КЖК увеличивался и достигал нормальных значений [24].

### **Эпизодическое применение ферментных препаратов без кишечнорастворимой оболочки**

#### **Легкий перекус**

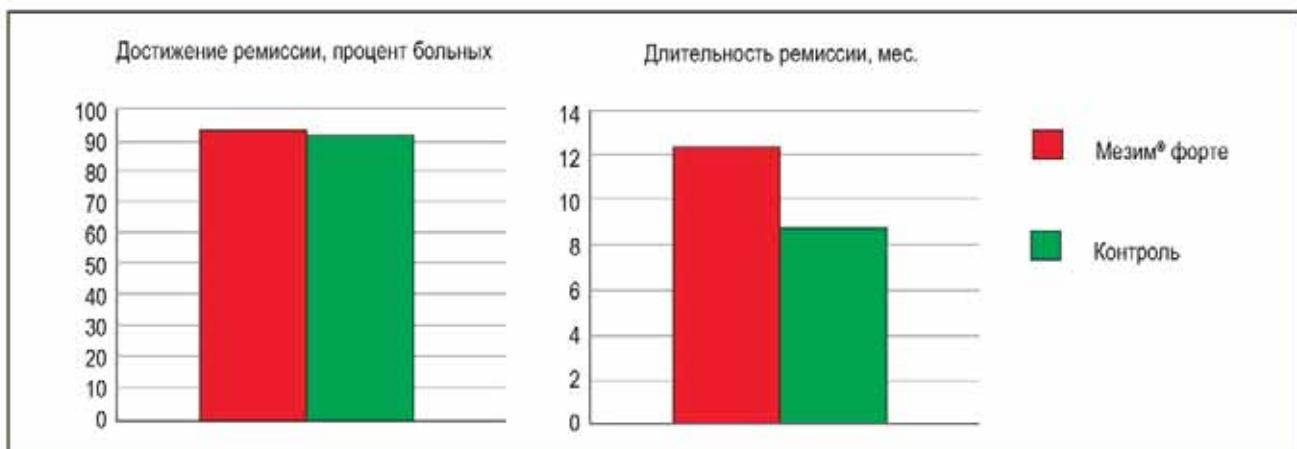
В течение дня помимо основных приемов пищи пациент может прибегать к легким перекусам. Выше мы упоминали о том, что во время основного приема пиши пациентам с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы необходимо назначать высокие дозы липазы на уровне 40 000–50 000 ЕД. В то же время при легких перекусах эта доза должна быть снижена и может составлять 5000–25 000 ЕД липазы [25].

#### **Погрешности в диете**

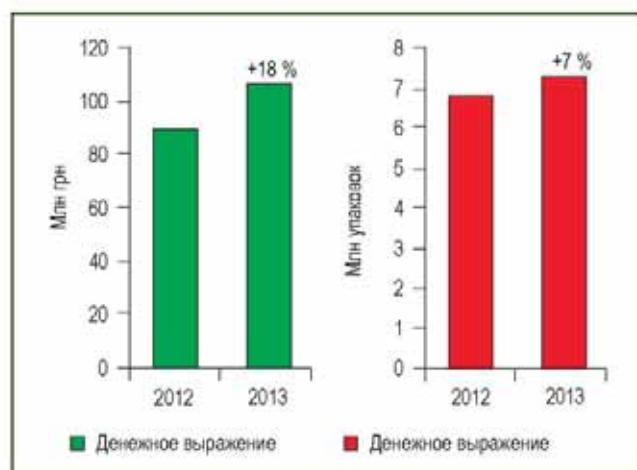
К сожалению, пациенты склонны нарушать рекомендованную им диету: они переедают и/или употребляют жирную, жареную, острую пищу, алкоголь. В этих случаях также могут быть назначены ферментные препараты без кишечнорастворимой оболочки в дозах, сходных с теми, которые были рекомендованы при легких перекусах [26–28].

### **Финансовые показатели как отражение эффективности ферментных препаратов без кишечнорастворимой оболочки**

Помимо клинических данных не менее важным и достаточно надежным показателем эффективности ферментных препаратов без кишечнорастворимой оболочки является уровень их продаж. Здесь все достаточно просто: если препарат неэффективен, его покупать не будут. Если



**Рисунок 3. Эффективность ступенчатой ферментотерапии, назначенной при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона в дополнение к базисной терапии [21, с изм.]**



**Рисунок 4. Объем продаж бренда Мезим® форте в денежном и натуральном выражении по показателю MAT (сентябрь 2012 – август 2013 г.) с указанием темпов прироста по сравнению с аналогичным периодом 2011–2012 гг. [29]**

препарат дает положительный лечебный эффект, то уровень продаж его будет расти. На рис. 4 видно, что объем продаж препарата Мезим® форте является высоким и продолжает расти [29].

## Заключение

Несмотря на появление на фармацевтическом рынке высокодозовых ферментных препаратов поджелудочной железы с кишечнорастворимой оболочкой, их более ранние низкодозовые аналоги без кишечнорастворимой оболочки продолжают эффективно использоваться при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта и некоторых других систем.

## Список литературы

1. Forsmark C.E. Management of chronic pancreatitis / C.E. Forsmark // Gastroenterology. — 2013. — V. 144, № 6. — P. 1282-1291.
2. Harrison D. Gastric Survivability of Enzymes / D. Harrison // NEC White Paper. — www.nationalenzyme.com
3. Graham D.Y. Pancreatic enzyme replacement: the effect of antacids or cimetidine / D.Y. Graham // Dig. Dis. Sci. — 1982. — V. 27, 6. — V. 485-490.
4. Graham D.Y. Mechanism of increase in steatorrhea with calcium and magnesium in exocrine pancreatic insufficiency: an animal model / D.Y. Graham, J.W. Sackman // Gastroenterology. — 1982. — V. 83, №. 3. — V. 638-644.
5. Trang T. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century / T. Trang, J. Chan, D.Y. Graham / World Journal of Gastroenterology. — 2014. — article in press.
6. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency / P.T. Regan, J.R. Malagelada, E.P. DiMagno et al. // N. Engl. J. Med. — 1977. — V. 297, № 16. — P. 854-858.
7. Закревська О.В. Оптимізація лікування гострого та вторинного гіперферментного хронічного панкреатиту / О.В. Закревська, Е.В. Зигало // Новости медицины и фармации. — 2012. — № 6(404). — С. 30-31.
8. Egberts J.H. What is the dose of lipolytic activity that corrects human pancreatic steatorrhea? / J.H. Egberts, E.P. DiMagno // Gastroenterology. — 2000. — V. 118, № 4(Part I). — P. A420.
9. Luminal CCK-releasing factor stimulates CCK release from human intestinal endocrine and STC-1 cells / Y. Wang, V. Prpic, G.M. Green et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2002. — V. 282, № 1. — P. G16-G22.
10. Pongprasobchai S. Pancreatic Enzymes: Appropriate Use in Clinical Practice / S. Pongprasobchai // Thai. J. Gastroenterol. — 2005. — V. 6, № 3. — P. 158-166.
11. Gachago C. Pain management in chronic pancreatitis / C. Gachago, P. Draganov // World J. Gastroenterol. — 2008. — V. 14, № 20. — P. 3137-3148.
12. Owyang C. Chronic pancreatitis / C. Owyang // Yamada T., Alpers D.H., Laine L. et al. (editors). Textbook of gastroenterology, 3<sup>rd</sup> ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. — 1999. — P. 2151-2177.
13. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis / A. Brown, M. Hughes, S. Tanner, P.A. Banks // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — V. 92, № 11. — P. 2032-2035.
14. Draganov P. Chronic pancreatitis: controversies in etiology, diagnosis and treatment / P. Draganov, P.P. Toskes // Rev. Esp. Enferm. Dig. — 2004. — V. 96, № 9. — P. 649-654.
15. Le T.A. Chronic pancreatitis / T.A. Le // 2011. — www.gastro.ucsd.edu
16. Toskes P.P. Update on diagnosis and management of chronic pancreatitis / P.P. Toskes // Curr. Gastroenterol. Rep. — 1999. — V. 1, № 2. — P. 145-53.
17. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two pancreatic enzyme preparations / J.C. Delchier, N. Vidon, Saint-Marc M.F. Girardin et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1991. — V. 5, № 4. — P. 365-378.
18. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А. Регулирующие механизмы Мезима форте у больных с функциональными заболеваниями поджелудочной железы и кишечника / А.Э. Дорофеев, О.А. Рассохина // Сімейна медицина. — 2006. — № 2. — С. 46-49.
19. Дорофеев А.Э., Куглер Т.Е. Новые возможности диагностики и особенности патогенетической терапии основных клинических форм функциональной диспепсии / А.Э. Дорофеев, Т.Е. Куглер // Сучасна гастроендокардологія. — 2013. — № 5. — С. 85-91.
20. Дорофеев А.Э. Ступенчатая ферментотерапия воспалительных заболеваний кишечника / А.Э. Дорофеев // Новости медицины и фармации (Гастроэнтерология, тематический номер). — 2011. — С. 10-11.
21. Болезнь Крона и вторичные расстройства: современные возможности лечения (По материалам XV Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины «Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения. Результаты международных клинических исследований в практику» (18–19 апреля, г. Киев) / Докладчик проф. А.Э. Дорофеев; подготовил материал в номер Д. Молчанов // Здоров'я України. — 2013. — № 2(28). — С. 30-31.
22. Зак М.Ю. Применение пищеварительных ферментов при синдроме мальдигестии/мальабсорбции / М.Ю. Зак, Л.Н. Мойсичук // Мистецтво лікування. — 2007. — № 2(38). — С. 2-5.
23. Коморбідний хронічний панкреатит у пацієнтів з патологією кишечнику: підходи до лікування на прикладі клінічних випадків / Сорочан О.В., Стойкевич М.В., Толстико-

ва Т.Н.; підготував матеріал у номер Молчанов Д. // Здоров'я України. — 2012. — № 7(284). — С. 64–66.

24. Дорофеев А.Э. Значение короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе ХОБЛ и возможные методы коррекции / А.Э. Дорофеев, О.А. Рассохина // Здоров'я України. — 2009. — № 13–14. — С. 76–77.

25. Fieker A. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future / A. Fieker, J. Philpott, M. Armand // Clin. Exp. Gastroenterol. — 2011. — V. 4. — P. 55–73.

26. Гладун В.Н. Корекція езокринної недостатності поджелудочної залози при хроничному панкреатиті /

В.Н. Гладун // Новости медицины и фармацевтической промышленности. — 2012. — № 8(410). — С. 7.

27. Мезим® форте: без чего не обойтись, собирая летнюю аптечку путешественника? // Еженедельник «Аптека». — 2013. — № 22(893). — С. 2.

28. Скоропад В.М. Препарат Мезим: от теории — к практике / В.М. Скоропад, Ю.В. Кутлевацкая, З.Э. Алибаева // Здоров'я України. — 2011. — № 20(273). — С. 9.

29. Мезим® форте: лидер среди лучших // Еженедельник «Аптека». — 2013. — № 35(906). — С. 2.

Получено 04.06.14 ■

Савустьяненко А.В.

Кафедра фармакології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького

### ФЕРМЕНТНІ ПРЕПАРАТИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ БЕЗ КІШКОВОРОЗЧИННОЇ ОБОЛОНКИ: ЧИ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ВОНИ СЬОГОДНІ?

**Резюме.** Вступ. Для лікування езокринної недостатності підшлункової залози рекомендована замісна терапія високодозовими ферментними препаратами з кишковорозчинною оболонкою. У зв'язку з цим виникає питання про доцільність клінічного застосування старіших низькодозових ферментних препаратів без кишковорозчинної оболонки (як референсний препарат слугував Мезим® форте).

**Результати.** Ряд анатомо-фізіологічних особливостей та активне застосування засобів, що притягають шлункову сечу — інгібіторів протонної помпи, антацидів (натрію бікарбонату), дозволяють істотно підвищити «живленість» панкреатичних ферментів, що не мають кишковорозчинної оболонки, в шлунковому соку та їх доставку в дванадцятипалу кишку. Дані лікарська форма продовжує застосовуватися для купірування бальгового синдрому при хронічному панкреатиті (препарати з кишковорозчинною оболонкою неефективні). Запропоновано використовувати комбінацію обох лікарських форм — з кишковорозчинною оболонкою і без неї — для більш ефективної терапії езокринної недостатності підшлункової залози. При функціональних захворюваннях шлунково-кишкового тракту (синдром подразненого кишечника з функціональною патологією)

після підшлункової залози, функціональна диспепсія) ферментні препарати без кишковорозчинної оболонки прискорювали одужання пацієнтів. При запальніх захворюваннях кишечника (неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона) і хронічній обструктивній хворобі легень дана лікарська форма збільшувала тривалість ремісії, причому при захворюваннях кишечника — і якість життя під час ремісії. Ферментні препарати без кишковорозчинної оболонки застосовувалися і при ряді інших захворювань, що супроводжуються мальдігестією/мальабсорбцією. Крім того, їх застосовували для поступового (м'якого) відходу від терапії високодозовими ферментними препаратами. Вони також знаходять своє застосування для корекції езокринної недостатності підшлункової залози при легких перекусах і потрапляннях в дієті. Фінансові показники продажів свідчать про високу затребуваність низькодозових ферментних препаратів без кишковорозчинної оболонки (Мезим® форте).

**Висновки.** Низькодозові ферментні препарати без кишковорозчинної оболонки продовжують широко застосовуватися в сучасній клінічній практиці.

**Ключові слова:** ферментні препарати, езокринна недостатність підшлункової залози, Мезим® форте.

Savuslyanenko A.V.

Department of Pharmacology of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

### ENZYME PREPARATIONS OF THE PANCREAS WITHOUT ENTERIC COATING: WHETHER THEY ARE USED TODAY?

**Summary. Introduction.** For the treatment of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) it is recommended enzyme replacement therapy with high-dose enteric-coated preparations. In this regard, the question arises about the rationale of clinical application of the older low-dose non enteric-coated enzyme preparations (as a reference drug served Mezim® forte).

**Results.** A number of anatomical and physiological characteristics and active use of suppressants of gastric secretion — proton pump inhibitors, antacids (sodium bicarbonate) — allows significantly to increase the «survival» of pancreatic enzymes that do not contain enteric coating in gastric juice and their delivery to the duodenum. This formulation is used for the relief of pain in case of chronic pancreatitis (enteric-coated preparations are ineffective). It was proposed to use a combination of two dosage forms — enteric-coated and non enteric-coated — for more effective therapy EPI. In functional diseases of the gastrointestinal tract (irritable bowel syndrome with functional

disorders of the pancreas, functional dyspepsia) non enteric-coated enzyme preparations speeds recovery of patients. In inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Crohn's disease) and chronic obstructive pulmonary disease, this formulation increases the duration of remission, and in case of inflammatory bowel disease — also the quality of life during remission. Non enteric-coated enzyme preparations are used in a number of other diseases associated with malabsorption/malabsorption. Additionally, they are used for the gradual cessation of therapy by high-dose enzyme preparations. They also find application for the correction of EPI during snacks and some gaps in the diet. Financial sales figures indicate a high demand for low-dose non enteric-coated enzyme preparations (Mezim® forte).

**Conclusions.** Low-dose non enteric-coated enzyme preparations are still widely used in current clinical practice.

**Key words:** enzyme preparations, exocrine pancreatic insufficiency, Mezim® forte.