



**М. Є. МАМЕНКО**

*М. Є. Маменко, завідувач кафедри педіатрії факультету післядипломної освіти ДЗ «Луганський державний медичний університет», доктор медичних наук, професор*

## **Застосування препаратів панкреатичної ліпази без ентеросолюбильної оболонки в клінічній практиці**

### **Вступ**

Синдроми мальдигестії і мальабсорбції різного ґенезу призводять до порушень харчування, негативно впливають на якість життя пацієнтів, сприяють погіршенню перебігу основного захворювання, розвитку загострень і ускладнень. Одним із шляхів вирішення проблеми є проведення замісної терапії препаратами панкреатичних ферментів.

### **Замісна терапія препаратами панкреатичних ферментів — стан проблеми**

Традиційно ферментні препарати призначають для корекції екзокринної недостатності підшлункової залози, що виникає при муковісцидозі або хронічному панкреатиті [1, 13, 17, 18, 23]. Проте в клінічній практиці частіше має місце відносна панкреатична недостатність, що розвивається як вторинний, переважно функціональний стан на тлі захворювань шлунково-кишкового тракту, інфекцій, паразитарних інвазій, після похибок у дієті (жирна, смажена, гостра їжа, алкоголь), при синдромі надлишкового бактеріального росту, хронічних соматичних захворюваннях та інше [1, 9, 10, 13, 14]. В основі клінічних проявів вторинної панкреатичної недо-

статності лежить низький рівень активності ферментів у просвіті кишечника і/або занадто короткий час їх контакту з перетравлюваним субстратом, що призводить до порушення процесів травлення й обмеження засвоєння їжі. В свою чергу недостатнє розщеплення харчових інгредієнтів при мальдигестії створює сприятливе середовище для процесів гниття та бродіння в кишечнику. Крім того, продукти неповного перетравлення білків є активними антигенами, які при потраплянні до кровотоку призводять до розвитку різноманітних алергічних проявів, у тому числі й на слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту (ШКТ), замикаючи патологічне коло. Таким чином, навіть при помірно виражених проявах вторинної панкреатичної недостатності призначення ферментотерапії є доцільним для відновлення порушеної функціональної рівноваги в системі травлення [1, 9].

Клінічною метою проведення замісної терапії препаратами панкреатичної ліпази є покращення якості життя пацієнтів за рахунок усунення мальабсорбції макро- та мікронутрієнтів, зменшення або ліквідації абдомінальних проявів мальдигестії. Призначення ферментотерапії при одночасній корекції дієти здатне запобігти втраті маси тіла та

розвитку виснаження при багатьох хронічних захворюваннях. Фармакокінетична мета використання ферментних препаратів полягає в оптимізації нутритивної цінності кожного прийому їжі шляхом своєчасного досягнення адекватної концентрації ензимів у просвіті дванадцятипалої кишки для забезпечення процесу травлення [17].

Суттєву роль для реалізації зазначених клінічних та фармакокінетичних завдань відіграє вибір препарату панкреатичної ліпази з широкого арсеналу ферментних препаратів, що різняться за своїм ензимним складом, формулою концентрацій та покриттям. Однак навіть при адекватному підборі засобів терапії відновити абсорбцію ліпідів у пацієнтів із ензимною недостатністю підшлункової залози вдається зазвичай не більш ніж на 80–85 % від нормальних показників. Якщо мальабсорбцію неможливо усунути шляхом використання панкреатину, проводять перегляд харчування пацієнта, додають жиророзчинні вітамінні засоби та корегують супутні патологічні стани з боку ШКТ [1, 9, 10, 13, 17].

Використання препаратів панкреатину в медицині розпочалося з початку минулого століття, коли хворим призначався порошок із висушеного екстракту підшлункової залози великої рогатої худоби, і була констатована успішність такого досвіду для усунення стеатореї та нормалізації випорожнень у пацієнтів. Емпіричне застосування таких екстрактів існувало також у народній медицині протягом багатьох століть. Незважаючи на відсутність захисту від руйнівної дії соляної кислоти, ці народні засоби мали досить високу клінічну ефективність при помірних порушеннях функції шлунково-кишкового тракту [1, 17].

У теперішній час на зміну порошкам та таблеткам прийшли більш сучасні форми випуску препаратів (мікротаблетки, гранули, мікросфери, драже), використовуються оболонки і капсули, що захищають панкреатичні ферменти від руйнування агресивними компонентами шлункового соку. Поряд з цим на фармацевтичному ринку залишаються й препарати, що не мають захисної оболонки. Так, до переліку препаратів панкреатичної ліпази, що рекомендовані для використання Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами

США (Food and Drug Administration — FDA), входить препарат Viokase, що не має ентросолюбільного покриття [17]. Незалежно від форми випуску, перевага в клінічній практиці надається препаратам панкреатину свинячого походження, оскільки їх ензимний склад за своїми якісними характеристиками максимально наближений до такого ж у панкреатичному секреті людини [1, 13, 14, 17].

Поza всяким сумнівом, наявність кислотостійкої захисної оболонки дозволяє зберегти активність ферментів на більш високому рівні та збільшити їх концентрацію в кишечнику, а випуск препарату у вигляді мікросфер, гранул і мікротаблеток — забезпечити гомогенне змішування харчової маси та ферменту. Більшість препаратів у ентросолюбільній оболонці мають досить високі дози активних компонентів (10 000–25 000 ОД ліпази). Зазначені переваги препаратів панкреатину в кислотостійкій оболонці надзвичайно важливі для лікування вираженої панкреатичної недостатності у пацієнтів із хронічним панкреатитом, муковісцидозом, при станах після резекції підшлункової залози, онкологічних захворюваннях [1, 10, 14, 17].

Група сучасних ферментних препаратів без ентросолюбільної оболонки (Cotazum, Kuzum, Viokase, Mezum forte) також має певні переваги. Перш за все, це ранне вивільнення активних компонентів препарату, що дозволяє медикаментозному засобу розпочати діяти вже в проксимальних відділах кишечника — у дванадцятипалій кишці. За рахунок цього досягається максимальне розщеплення не тільки білків, але і холецистокінін-релізінг-пептиду, що дає можливість знизити стимулюючий вплив на підшлункову залозу [5, 14]. Створення спокую для екзокринної функції підшлункової залози дозволяє зменшити тиск у вірсунговій протоці і ефективно купірувати больовий синдром [5, 16, 19–23].

В Україні панкреатична ліпаза без ентросолюбільної оболонки представлена препаратом Мезим форте з відносно невисоким вмістом ліпази свинячого походження (3500 ОД), що дає можливість призначати його дорослим та дітям різного віку із відносною панкреатичною недостатністю і максимально індивідуалізувати дозу і кратність прийому без ризику розвитку побічних ефектів.

Відомо, що передозування протеаз може призвести до виникнення стриктур висхідного та ілеоцекального відділів товстої кишки і розвитку урикозурії [1, 16, 17].

### Дослідження ефективності Мезиму форте

Висока ефективність Мезиму форте підтверджена низкою проведених клінічних досліджень. Так, групою вчених Державної установи (ДУ) «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології Національної академії медичних наук (НАМН) України» під керівництвом проф. М. Ф. Денисової (2009) у дослідженні, в якому взяли участь 30 дітей у віці 6–17 років із поєднанням хронічного неспецифічного коліту та синдрому подразненого кишечника із хронічним панкреатитом, продемонстрована ефективність використання даного препарату для усунення синдрому мальдигестії. При цьому спостерігалось прискорення процесів відновлення функцій ШКТ. Препарат добре переносився та не спричиняв побічних ефектів [2].

Крім того, М. Ф. Денисова та Н. В. Чернега (2006) вказують на наявність панкреатичної недостатності у дітей із захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (гастрит, гастродуоденіт, холецистохолангіт), що ускладнює перебіг основного захворювання. У своєму дослідженні із залученням 40 дітей у віці 5–16 років із вказаними патологічними станами дослідники підтвердили ефективність препарату Мезим форте для усунення мальдигестії та констатували нормалізацію показників амілази, панкреатичної ізоамілази в сироватці крові, продемонстрували позитивний вплив такої терапії на склад мікрофлори кишечника, спостерігали нормалізацію розмірів та структури підшлункової залози [3].

Проф. А. Е. Дорофєєв (Донецький національний медичний університет ім. Максима Горького) залучав препарат Мезим форте до схем ступеневої ферментотерапії при лікуванні пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (82 хворих на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона) та довів, що таке доповнення до базисної терапії дозволяє достовірно підвищити якість життя пацієнтів, позитивно впливає на кишкові

прояви, емоційні та соціальні аспекти захворювання, сприяє подовженню періоду ремісії. Крім того, автор відзначає високу прихильність пацієнтів до такого лікування [8].

А. Е. Дорофєєв та О. О. Рассохіна обстежили 150 пацієнтів із синдромом подразненого кишечника та у 36,7 % з них встановили наявність функціональної патології підшлункової залози. Подальше дослідження продемонструвало, що використання у таких пацієнтів препарату Мезим форте нормалізує ферментативний статус, ліквідує амілолітичний дисбаланс, сприяє нормалізації активності деяких ферментів у кишковому вмісті, покращує якісний та кількісний склад мікрофлори кишечника [7]. Ці автори також вказують на місце коротколанцюгових жирних кислот у патогенезі хронічної обструктивної хвороби легень та констатують позитивний ефект від залучення Мезиму форте до комплексу лікувальних заходів у цих пацієнтів [4].

Наприкінці 2013 р. були представлені результати дослідження, у якому взяли участь 85 дорослих пацієнтів із функціональною диспепсією. Проф. А. Е. Дорофєєв та співавт. продемонстрували, що в 75 % таких хворих спостерігаються клінічні прояви постпрандіального дистрес-синдрому різної інтенсивності (відчуття раннього наповнення шлунку під час їжі, тяжкість в епігастрії, відрижка тощо). Автори дійшли висновку, що залучення стандартних схем лікування у пацієнтів із постпрандіальним дистрес-синдромом та зі змішаною формою функціональної диспепсії підвищує ефективність терапії та опосередковано впливає на нормалізацію моторної активності гастродуоденальної зони [6].

Ефективність використання препаратів панкреатичної ліпази без ентеросолюбильної оболонки на прикладі препарату Мезим форте була продемонстрована О. І. Ласицею та Г. Є. Ревуцькою (2000) при терапії алергічних уражень шкіри та органів дихання у дітей [11]; Т. М. Лебедевою та О. І. Кунцевич (2008) для корекції диспептичних проявів та реабілітації дітей з ацетонемічним синдромом [15]; М. Є. Маменко та співавт. (2012) при лікуванні дітей із ідіопатичною антибіотикоасоційованою діареєю [12].

На доцільність використання препарату Мезим форте при лікуванні мальдигестії та мальабсорбції різного генезу у своїх публікаціях вказують Н. В. Харченко (Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика) [14], М. Ю. Зак, Л. М. Мосійчук (ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України») [9], С. М. Ткач (Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця) [18] та інші дослідники.

М. Ferrone та співавт. (2007) відзначають, що втраті активності панкреатичних ферментів без ентеросолюбильної оболонки під впливом соляної кислоти можна запобігти шляхом використання антисекреторних та антацидних засобів [17].

## Висновки

Таким чином, застосування препаратів панкреатичної ліпази без ентеросолюбильної оболонки, зокрема Мезиму форте, довело свою ефективність у багатьох клінічних дослідженнях як при абсолютній (первинній), так і при відносній (вторинній) панкреатичній недостатності. Залучення цього ферментного комплексу до терапевтичних схем дає можливість не тільки усунути прояви синдромів мальабсорбції та мальдигестії, але й сприяє підвищенню ефективності терапії основного захворювання. Збалансований вміст панкреатичних ферментів дозволяє використовувати препарат у дорослих та дітей різних вікових груп без ризику розвитку побічних ефектів.

## Список літератури

1. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христин — Донецк: Лебедь. — 2000. — 416 с.
2. Денисова М. Ефективна та лагідна ферментна допомога / М. Денисова, Н. Чернега // Ліки України. — 2005. — № 5. — С. 82–84.
3. Денисова М. Ф. Панкреатична недостатність і її корекція у дітей із хронічними захворюваннями товстого кишечника / М. Ф. Денисова, Н. В. Чернега, Ю. В. Кудрей // Здоров'я України. — 2009. — № 4. — С. 39.
4. 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.
5. Дорофеев А. Э. Механизмы панкреатической боли и методы ее купирования / А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — Т. 65, № 3. — С. 97–102.
6. Дорофеев А. Э. Новые возможности диагностики и особенности патогенетической терапии основных клинических форм функциональной диспепсии / А. Э. Дорофеев, Т. Е. Куглер // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — Т. 73, № 5. — С. 85–90.
7. Дорофеев А. Э. Регулирующие механизмы Мезима форте у больных с функциональными заболеваниями поджелудочной железы и кишечника / А. Э. Дорофеев, О. А. Рассохина // Семейна медицина. — 2006. — № 2. — С. 46–49.
8. Дорофеев А. Э. Ступенчатая ферментотерапия воспалительных заболеваний кишечника / А. Э. Дорофеев // Мистецтво лікування. — 2008. — № 1. — С. 88–89.
9. Зак М. Ю. Применение пищеварительных ферментов при синдроме мальдигестии / мальабсорбции / М. Ю. Зак, Л. Н. Мосійчук // Мистецтво лікування. — 2007. — Т. 38, № 2. — С. 2–5.
10. Захворювання органів травлення у дітей (стандарти діагностики та лікування): навч. посіб. / Ю. В. Белоусов, Л. Г. Волошина, Н. В. Павленко [та ін.]. — 2-ге вид., стер. — Харків: ВД ІНЖЕК. — 2007. — 124 с.
11. Ласица О. И. Мезим форте 3500 в комплексной терапии сочетанных аллергических поражений кожи и органов дыхания у детей / О. И. Ласица, А. Е. Ревуцкая // Ліки України. — 2000. — № 5. — С. 43–45.
12. Маменко М. Е. Применение ферментных препаратов в лечении детей с идиопатической антибиотикоассоциированной диареей / М. Е. Маменко, О. И. Ерохина, В. С. Гейвах // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 5. — С. 108–115.
13. Ткач С. М. Современная ферментная терапия: дифференцированный подход, патогенетическая направленность / С. М. Ткач // Здоров'я України. — 2009. — № 18. — С. 57.
14. Харченко Н. В. К вопросу о терапии синдрома мальдигестии / Н. В. Харченко // Новости медицины и фармации. — 2009. — Т. 209, № 16. — С. 14–15.
15. Целесообразность фармакологической коррекции ферментами метаболических дисфункций при ацетонемических состояниях у детей / Т. Н. Лебедева, Е. И. Кунцевич, Е. П. Мешок, З. И. Галкина // Семейная медицина. — 2008. — № 2. — С. 12–14.
16. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta analysis / A. Brawn, I. Hughes, S. Tenner, P. A. Banks // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92, N 11. — P. 2032–2035.
17. Ferrone M. Pancreatic enzymes pharmacotherapy / M. Ferrone, M. Raimondo, J. S. Scolapio // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27, N 6. — P. 910–920.
18. Forsmark C. E. Management of chronic pancreatitis / C. E. Forsmark // Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144, N 6. — P. 1282–1291.
19. Forsmark C. E. The challenging task of treating painful chronic pancreatitis / C. E. Forsmark, R. A. Liddle // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 143, N 3. — P. 533–535.
20. Pasricha P. J. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis / P. J. Pasricha // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 9, N 3. — P. 140–151.
21. Toskes P. P. Feedback control of pancreatic exocrine secretion: its relationship to the management of the abdominal pain associated with chronic pancreatitis / P. P. Toskes // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc. — 2001. — Vol. 112. — P. 61–67.
22. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study / D. K. Mullady, D. Yadav, S. T. Amann [et al.]; NAPS2 Consortium // Gut. — 2011. — Vol. 60, N 4. — P. 77–84.
23. Winstead N. S. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis — a review / N. S. Winstead, C. M. Wilcox // Pancreatology. — 2009. — Vol. 4, N 9. — P. 344–350.



## Резюме

## Summary

**Застосування препаратів панкреатичної ліпази без ентеросолюбильної оболонки в клінічній практиці***М. Є. Маменко*

Стаття присвячена актуальному питанню сучасної медицини — лікуванню синдромів мальдигестії та мальабсорбції шляхом проведення замісної терапії препаратами панкреатичних ферментів. Розглядаються патофізіологічне, фармакокінетичне та клінічне обґрунтування призначення ферментотерапії. Висвітлено історію розробки та сучасний арсенал ферментних препаратів.

Розглянуто ретельні характеристики одного з таких препаратів — Мезиму форте. Подані результати численних клінічних досліджень цього препарату, що продемонстрували високу ефективність його використання як при первинній, так і при вторинній панкреатичній недостатності. Визначено, що залучення цього ферментного комплексу до терапевтичних схем дає можливість не тільки усунути прояви синдромів мальабсорбції та мальдигестії, а й сприяє підвищенню ефективності терапії основного захворювання. Отримані результати свідчать, що вищезазначений препарат можна використовувати в дорослих та дітей різних вікових груп без ризику розвитку побічних ефектів.

**Ключові слова:** панкреатична недостатність, ферментотерапія, замісна терапія, клінічні дослідження, ефективність.

**Use of preparations of pancreatic lipase without enteric coating in clinical practice***М. Е. Маменко*

The article is devoted to topical issue of modern medicine — treatment of malabsorption and maldigestion syndromes with the aid of replacement therapy with pancreatic enzymes. Pathophysiological, clinical and pharmacokinetic grounds of enzyme therapy prescription are considered. The history of the development of modern arsenal of enzyme preparations is represented.

The characteristics of one of these drugs namely Mezim forte are carefully considered. The results of numerous clinical trials of the drug showed its high efficiency, both in the primary and the secondary pancreatic insufficiency treatment. It is determined that involvement of this enzyme complex in the therapeutic scheme allows not only eliminating the manifestations of malabsorption and maldigestion, but also enhancing the effectiveness of treatment of the underlying disease. The results indicate that the above mentioned product can be used in adults and children of different age groups without the risk of side effects.

**Key words:** pancreatic insufficiency, enzyme therapy, replacement therapy, clinical trials, efficacy.

**Применение препаратов панкреатической липазы без энтеросолюбильной оболочки в клинической практике***М. Е. Маменко*

Статья посвящена актуальному вопросу современной медицины — лечению синдромов мальдигестии и мальабсорбции путем проведения заместительной терапии препаратами панкреатических ферментов. Рассматривается патофизиологическое, фармакокинетическое и клиническое обоснование назначения ферментотерапии. Отражена история разработки и современный арсенал ферментных препаратов.

Рассмотрены тщательные характеристики одного из таких препаратов — Мезима форте. Представленные результаты многочисленных клинических исследований этого препарата продемонстрировали высокую эффективность его применения, как при первичной, так и при вторичной панкреатической недостаточности. Определено, что привлечение этого ферментного комплекса в терапевтические схемы дает возможность не только устранить проявления синдромов мальабсорбции и мальдигестии, но и способствует повышению эффективности терапии основного заболевания. Полученные результаты свидетельствуют, что вышеупомянутый препарат можно применять у взрослых и детей разных возрастных групп без риска развития побочных эффектов.

**Ключевые слова:** панкреатическая недостаточность, ферментотерапия, заместительная терапия, клинические исследования, эффективность.