

Порівняльна ефективність таблетованих ферментних препаратів у лікуванні хронічного панкреатиту (за результатами багаточетрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження)

В.В. Чернявський, Л.С. Гвоздецька, Л.М. Паруня

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: підтвердження ефективності та безпеки застосування зареєстрованого в Україні лікарського засобу Фестал НЕО 10 000 у пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) у порівнянні з Мезим форте 10 000 на тлі стандартної комплексної терапії ХП.

Матеріали та методи. Досліджувана популяція – пацієнти з ХП, що супроводжується клініко-лабораторними проявами зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, які перебували на амбулаторному чи стаціонарному лікуванні у клініках залучених центрів дослідження. Загальна кількість пацієнтів склала 206 осіб віком від 20 до 65 років, чоловіків і жінок було 96 і 110 відповідно. Пацієнти були розподілені методом простої рандомізації на групи А (n=103) і В (n=103).

Результати. Для того, щоб зробити висновок щодо терапевтичної еквівалентності препаратів, було проаналізовано вираженість змін між Візитом № 1 та Візитом № 3 у групах А та В за первинними і вторинними кінцевими змінними ефективності та встановлено, що достовірно значущі відмінності між групами А та В відсутні. Це свідчить про те, що досліджувані препарати є терапевтично еквівалентними.

Заключення. Встановлено, що досліджуваний препарат Фестал НЕО 10 000 та препарат порівняння (Мезим форте 10 000) добре переносяться хворими, не спричинюють серйозних побічних реакцій. Проведений аналіз довів відсутність залежності ефективності та переносимості препаратів від віку, статі та тривалості захворювання.

Ключові слова: хронічний панкреатит, лікування, ферментні препарати, панкреатин.

Актуальною проблемою сучасної гастроентерологічної практики є корекція зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ). Попри існування широкого переліку різноманітних нозологій, що призводять до її формування, найбільш частою причиною є хронічний панкреатит (ХП), який становить близько 8–10% у структурі усіх захворювань органів травлення [2]. Природний перебіг ХП спричинює розвиток ускладнень, таких, як псевдокісти, обструкція жовчовивідних шляхів, панкреатичний асцит, тромбози селезінкової вени та псевдоаневризми. Через 10 років після встановлення діагнозу ХП приблизно 25% пацієнтів змушені залишити свою професійну діяльність або стають інвалідами. Смертність від ХП протягом 10 років становить 30%, 20 років – 50% [5].

Метою лікування є зменшення больового синдрому, корекція панкреатичної недостатності та лікування ускладнень [10, 12, 19]. Компенсація нестачі екзокринної функції здійснюється за допомогою перорального вживання ферментних препаратів, зокрема панкреатину [16, 20]. Панкреатин є ферментним препаратом, що містить суміш травних гідролаз,

що отримують з ПЗ свиней або великої рогатої худоби. Ці ферменти мають ліполітичну, протеолітичну і амілолітичну активності, що забезпечують розщеплення жирів, білків і крохмалю, які надходять з їжею. Активність ферментів оцінюють у стандартних Міжнародних одиницях або в одиницях Європейської фармакопеї (ці одиниці ідентичні) [22].

Перші експериментальні дослідження панкреатину проводили ще понад 100 років тому. Так, наявними є публікації про фармакологічні дослідження панкреатину і пепсину, що відносяться до 1911 року [25]. У 1952 році Everson встановив, що в умовах тотальної гастректомії введення панкреатину у високих дозах (450 мг на добу) знижує екскрецію азоту з калом до рівня норми і покращує переварювання жирів [13].

Панкреатичні ферменти є чутливими до рН-оптимуму при майже 7 [21]. Вони піддаються денатурації у кислому середовищі, тому препарати випускають у кислотостійких оболонках, які повинні бути цілісними при кислому рН шлунка і швидко розчинятися при потраплянні до 12-палої кишки [17, 18]. Після споживання їжі рН у просвіті 12-палої кишки становить 5,75, а за наявності панкреатичної недостатності – ще нижче. Тому надважливим є оцінювання розчинності оболонки в інтервалі рН 4–6 [14].

Дані щодо фармакодинамічної взаємодії панкреатину в літературі не наведені. За даними авторитетних видань, небажаної взаємодії панкреатину з іншими препаратами не виявлено [22].

Один з відомих способів лікування ХП полягає у вживанні ферментних препаратів у комплексі з препаратами, які пригнічують секрецію соляної кислоти у шлунку, оскільки факт значного збільшення ліполітичної активності під час замісної ферментної терапії у разі одночасного застосування антисекреторних препаратів є доведеним [23].

Узагальнюючи результати попередніх досліджень та клінічний досвід можна стверджувати про користь застосування ферментів. Застосування ферментних препаратів (ФП) є безпечним і, таким чином, стратегія стартового лікування у пацієнтів із ЗНПЗ при ХП обґрунтована, у тому числі у випадку неефективності інших консервативних засобів [12, 24].

До сьогодні у клінічній практиці немає методу, що дозволяв би, виходячи з об'єктивних критеріїв, призначати дозу ферментного препарату, яка забезпечувала б оптимальну корекцію мальбасиміляції і прогнозоване клінічне покращення. Такий метод діагностики ЗНПЗ, як дослідження фекальної еластази-1, у цьому плані є недостатнім, оскільки, по-перше, метод є недостатньо чутливим у відношенні виявлення ЗНПЗ легкого ступеня, по-друге – метод не є придатним для контролю ефективності лікування [2]. Більш перспективним у цьому відношенні є ¹³С-змішаний тригліцеридний дихальний тест, доступний в Україні лише в кількох медичних центрах [11].

Було проведено багатоцентрове подвійне сліпе з подвійним маскуванням рандомізоване клінічне дослідження з метою порівняльної оцінки ефективності та переносимості препаратів панкреатину у хворих на ХП. У даному дослідженні метою призначення ферментних препаратів є вивчення їхньої ефективності щодо зменшення клініко-лабораторних ознак ЗНПЗ. Для цього призначають таблетовані ферментні препарати у співставній дозі, розрахованій за ліпазою, у комбінації з антисекреторними препаратами з групи інгібіторів протонної помпи. Тому у дослідження увійшли пацієнти, в яких ЗНПЗ мала легкий або помірний ступінь і визначалася перш за все за аналізом копрограми та клінічними ознаками за умов відсутності вираженої мальдигестії за копрограмою. Призначена ферментна терапія у дозі 20 000 одиниць на прийом припустимо матиме однакову і достатню клінічну ефективність щодо купірування симптомів ЗНПЗ у короткостроковій перспективі (термін спостереження за пацієнтом у рамках дослідження – 10 днів). У разі недостатньої ефективності і необхідності посилення терапії, пацієнти будуть виключені з дослідження на проміжному візиті, оскільки потребуватимуть призначення панкреатину в дозі не менше 40 000 ОД ліпази на прийом у формі мінімікросфер.

В Україні зареєстровано багато ферментних препаратів, що містять в якості активної субстанції панкреатин, але порівняння ефективності та безпеки лікарського засобу Панкреатин виробництва компанії Фармекс (нова назва – Фестал НЕО 10 000) доцільно проводити саме з препаратом Мезим форте 10 000, оскільки ці препарати максимально співставні за ліполітичною (10 000 МО), амілолітичною (7500 МО) та протеолітичною (375 МО) активністю. Також обидва препарати є кишковорозчинними таблетками [3, 4, 6–8]. Оскільки нова назва препарату Панкреатин (Фармекс) – Фестал НЕО 10 000, то далі за текстом використовують нову назву лікарського засобу.

Отже, дане дослідження дозволяє доповнити наукові дані про клінічну ефективність таблетованих ферментних препаратів у лікуванні пацієнтів з ХП, а також порівняти ефективність та безпеку двох препаратів різних виробників, що дозволить обґрунтовано запропонувати додаткову ефективну альтернативу існуючим ферментним препаратам для використання у клінічній практиці.

Мета дослідження: підтвердження ефективності та безпеки застосування (переносимість) зареєстрованого в Україні лікарського засобу Фестал НЕО 10 000 у пацієнтів з ХП у порівнянні з Мезим форте 10 000 на тлі стандартної комплексної терапії ХП.

Завдання:

1. Оцінка терапевтичної ефективності лікарського засобу Фестал НЕО 10 000 та препарату порівняння (Мезим форте 10 000) шляхом оцінювання впливу на клініко-лабораторні прояви ЗНПЗ у пацієнтів з ХП (консистенція калу, частота випорожнень, метеоризм, дані копрологічного дослідження).
2. Подальше вивчення безпеки та переносимості застосування лікарського засобу Фестал НЕО 10 000.
3. Порівняти переносимість Фестал НЕО 10 000 з референтним препаратом Мезим форте 10 000.
4. Порівняти результати лікування пацієнтів з ХП, які увійшли в основну групу і застосували лікарський засіб Фестал НЕО 10 000 і в контрольну групу із застосуванням Мезим форте 10 000 з метою встановлення терапевтичної еквівалентності.
5. Вивчити залежність ефективності та переносимості лікарського засобу Фестал НЕО 10 000 від віку, статі, тривалості захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне дослідження ефективності та переносимості препарату Фестал НЕО 10 000 – багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване, порівняльне в паралельних групах.

Досліджувана популяція – пацієнти з ХП, що супроводжується клініко-лабораторними проявами ЗНПЗ, які перебували на амбулаторному чи стаціонарному лікуванні у клініках залучених центрів дослідження.

У дослідження увійшли 215 пацієнтів, 9 з яких було виключено протягом дослідження з різних причин (відмова пацієнта, невиконання умов протоколу). Таким чином, загальна кількість пацієнтів, яка потрапила до подальшого статистичного аналізу даних склала 206 пацієнтів віком від 20 до 65 років, чоловіків і жінок було 96 і 110 відповідно. Пацієнти були розподілені методом простої рандомізації на групи А (n=103) і В (n=103), які на додаток до комплексного лікування отримували одну з наступних комбінацій досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ):

- 1) замаскований Фестал НЕО 10 000 + плацебо Мезим форте 10 000 або
- 2) замаскований Мезим форте 10 000 + плацебо Фестал Нео 10 000.

Тобто, незалежно від групи лікування, пацієнт отримувал один з двох ферментних препаратів.

Для пацієнтів, які підписали інформовану згоду, пройшли етап перевірки критеріїв включення/виключення та скринінгу, виконували процедуру простої рандомізації.

Усім пацієнтам, що були включені у дослідження, призначали однакову схему вживання ферментних препаратів: по 2 таблетки 4 рази на день під час основних прийомів їжі, адаптовану до дієтичних рекомендацій при ХП [9, 10].

Група А. Пацієнти отримували досліджуваний препарат Фестал НЕО 10 000 по 2 таблетки 4 рази на день + плацебо у дозі по 2 таблетки 4 рази на день.

Контрольна група В. Пацієнти отримували препарат порівняння Мезим форте 10 000 по 2 таблетки 4 рази на день + плацебо у дозі по 2 таблетки 4 рази на день. Проводили замасковане застосування досліджуваного або референтного препарату протягом 10 діб. Кожен пацієнт під час дослідження вживав один з препаратів, у той час як інший препарат був замаскований за допомогою плацебо.

Усім пацієнтам, згідно з затвердженим протоколом клінічного дослідження, було дозволено отримувати лікарські засоби відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, затвердженого Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014 року.

Комплексне лікування додатково мало включати дієтичне харчування, що рекомендоване при ХП, а також інгібітор протонної помпи (пантопразол), спазмолітик (дротаверин) [10]. Було виключено використання будь-яких інших ферментних препаратів, окрім досліджуваних, а також знеболювальних засобів – наркотичних анальгетиків і нестероїдних протизапальних препаратів.

Дані кожного досліджуваного пацієнта вводили в електронну систему тричі. Візит № 1 – скринінг та рандомізація (0 + 2 доби, тобто внесення даних у форму скринінгу відбувалося не пізніше, ніж протягом 2 діб від дати перевірки критеріїв включення/не включення). Візит № 2 – на 5-у добу після рандомізації (4–7-а доба). Візит № 3 – на 10-у добу після рандомізації (10–12-а доба).

Під час Візиту № 2 та Візиту № 3 дослідник переглядав щоденник вживання препарату та перевіряв дотримання призначеного режиму лікування. Кількість таблеток, що вживав пацієнт, та пропущених прийомів (якщо такі були) зазначалася в історії хвороби та електронній реєстраційній картці.

Кількість чоловіків та жінок у досліджуваних групах

Стать	Групи				Усього	
	А		В		п	%
	п	%	п	%		
Чоловіча	46	44,7%	50	48,5%	96	46,6%
Жіноча	57	55,3%	53	51,5%	110	53,4%

Зведена таблиця зміни показників Візиту № 1 та Візиту № 3 за параметром «Жир нейтральний», група А

Аналіз калу (копрограма). Жир нейтральний. Візит № 1	Аналіз калу (копрограма): Жир нейтральний. Візит № 3				
	Відсутній	Виявляється у незначній кількості	Виявляється у помірній кількості	Виявляється у великій кількості	Усього
	%	%	%	%	%
Відсутній	13,6	2,9	0,0	1,0	17,5
Виявляється у незначній кількості	20,4	12,6	1,0	0,0	34,0
Виявляється у помірній кількості	13,6	16,5	2,9	1,9	35,0
Виявляється у великій кількості	5,8	5,8	1,9	0,0	13,6
Усього	53,4	37,9	5,8	2,9	100,0

Для визначення ефективності та вивчення терапевтичної еквівалентності препаратів вивчали наступні клінічні і лабораторні показники:

- частота випорожнень;
- консистенція випорожнень;
- метеоризм;
- аналіз копрограми: вміст нейтрального жиру в калі, вміст неперетравлених м'язових волокон, вміст крохмалю. Вираженість змін оцінювали за аналоговою шкалою від 0 до 3 балів;
- динаміка лабораторних показників біохімічного аналізу крові (АЛТ, АСТ, ЛФ, альфа амілаза);
- оцінювання змін структури ПЗ за даними УЗД;
- зміна вираженості абдомінального болю за п'ятибальною вербальною рейтинговою шкалою.

Об'єктивне обстеження (лабораторні та інструментальні дослідження) не відрізнялися від загальноприйнятих стандартів (локальних протоколів).

Переносимість препарату оцінювали на підставі суб'єктивних відчуттів, про які повідомляв пацієнт і об'єктивних даних, отриманих лікарем-дослідником у процесі лікування. Ураховували динаміку лабораторних показників, а також частоту виникнення і характер побічних реакцій, а саме:

- частоту і вираженість усіх небажаних явищ, які виявлені в ході дослідження;
- частоту і вираженість небажаних явищ, які виявлені в ході дослідження, що пов'язані з лікуванням;
- частоту і вираженість небажаних явищ, що зумовлюють вибування пацієнта з дослідження.

До первинних точок випробування було віднесено: вміст нейтрального жиру (копрограма), консистенція калу (копрограма), частота випорожнень (анамнез). До вторинних точок випробування було віднесено: вміст крохмалю (копрограма), неперетравлених м'язових волокон (копрограма), вираженості метеоризму, динаміка лабораторних показників біохімічного аналізу крові (АЛТ, АСТ, ЛФ, альфа амілаза), зміни структури ПЗ за даними УЗД, зміна вираженості абдомінального болю за п'ятибальною вербальною рейтинговою шкалою.

Статистичне оброблення даних здійснювали згідно з загальними правилами варіаційної статистики з використанням різних критеріїв, відповідно до завдання: вибір популяції, що аналізується, обґрунтування кількості досліджува-

них, аналіз вихідної однорідності груп, аналіз ефективності в кожній з груп, порівняння груп за показниками ефективності, аналіз переносимості, висновок щодо терапевтично еквівалентності [1, 15].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнтів склав 46,26 року для групи А, і 49,51 року для групи В, середнє відхилення – 10,72 і 11,95 відповідно.

Розподіл пацієнтів за статтю наведено у табл. 1.

Статистично значущої відмінності між відсотком чоловіків та жінок у групі А та групі В немає.

Середнє значення індексу маси тіла для пацієнтів, включених у дослідження, становить 26,07. За клінічними показниками (первинні і вторинні точки дослідження) групи також були однорідними.

Отже, проведений аналіз вихідної однорідності груп за демографічними показниками (вік, стать, зріст, індекс маси тіла) свідчить, що між групами не було статистично значущої відмінності. Аналіз клінічних ознак, які важливі для оцінювання пацієнтів із ХП засвідчив, що групи є однорідними.

Розглядаючи показники суб'єктивних скарг як категоріальні (кожен бал = категорія), було розраховано для кожної групи показники описової статистики (частота та частка у відсотках). Оцінювання клінічної ефективності проводили на підставі зменшення ступеня вираженості клініко-лабораторних проявів ЗНПЗ. Клінічно значущим вважали зменшення вмісту нейтрального жиру та зміну консистенції калу за результатами копрограми, а також зміну частоти випорожнень за результатами анамнезу за аналоговою шкалою до 0–1 бала в кінці курсу лікування. Результати наведено у табл. 2–7.

Згідно з наведеною у табл. 2 інформацією, за результатами досліджень параметру «Жир нейтральний» у пацієнтів групи А між Візитом № 1 та Візитом № 3 наявна позитивна динаміка, зокрема відсоток пацієнтів з показником «Виявляється у великій кількості» зменшився з 13,6% до 2,9%, «Виявляється у помірній кількості» зменшився з 35,0% до 5,8% та «Виявляється у незначній кількості» збільшився з 34,0% до 37,9%, «Відсутній» збільшився з 17,5% до 53,4%.

Таблиця 3

Зведена таблиця зміни показників Візиту № 1 та Візиту № 3 за параметром «Жир нейтральний», група В

Аналіз калу (копрограма): Жир нейтральний. Візит № 1	Аналіз калу (копрограма): Жир нейтральний. Візит № 3				
	Відсутній	Виявляється у незначній кількості	Виявляється у помірній кількості	Виявляється у великій кількості	Усього
	%	%	%	%	%
Відсутній	15,5	5,8	0,0%	0,0%	21,4%
Виявляється у незначній кількості	17,5	13,6	2,9%	1,0	35,0%
Виявляється у помірній кількості	11,7	6,8	1,9%	0,0	20,4%
Виявляється у великій кількості	7,8	11,7	1,9%	1,9	23,3%
Усього	52,4	37,9	6,8%	2,9	100,0%

Таблиця 4

Зведена таблиця зміни показників Візиту № 1 та Візиту № 3 за параметром «Консистенція калу», група А

Аналіз калу (копрограма): Консистенція. Візит № 1	Аналіз калу (копрограма): Консистенція. Візит № 3				
	Щільна (оформлений)	Неоформлена, кашкоподібна	Рідка	Водяниста	Усього
	%	%	%	%	%
Щільна (оформлений)	30,1	2,9	0,0	0,0	33,0
Неоформлена, кашкоподібна	48,5	9,7	0,0	0,0	58,3
Рідка	4,9	2,9	1,0	0,0	8,7
Водяниста	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Усього	83,5	15,5	1,0	0,0	100,0

Таблиця 5

Зведена таблиця зміни показників Візиту № 1 та Візиту № 3 за параметром «Консистенція калу», група В

Аналіз калу (копрограма): Консистенція. Візит № 1	Аналіз калу (копрограма): Консистенція. Візит № 3				
	Щільна (оформлений)	Неоформлена, кашкоподібна	Рідка	Водяниста	Усього
	%	%	%	%	%
Щільна (оформлений)	32,0	1,0	0,0	0,0	33,0
Неоформлена, кашкоподібна	39,8	17,5	1,0	0,0	58,3
Рідка	5,8	2,9	0,0	0,0	8,7
Водяниста	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Усього	77,7	21,4	1,0	0,0	100,0

Таблиця 6

Зведена таблиця зміни показників Візиту № 1 та Візиту № 3 за параметром «Частота випорожнень», група А

Частота випорожнень. Візит № 1	Частота випорожнень. Візит № 3				
	1-2 рази на добу	3-4 рази на добу	5 та більше разів на добу	Менше 2 разів на тиждень	Усього
	%	%	%	%	%
1-2 рази на добу	50,5	0,0	0,0	0,0	50,5
3-4 рази на добу	40,8	1,0	0,0	0,0	41,7
5 та більше разів на добу	5,8	0,0	0,0	0,0	5,8
Менше 2 разів на тиждень	1,9	0,0	0,0	0,0	1,9
Усього	99,0	1,0	0,0	0,0	100,0

Згідно з наведеною у табл. 3 інформацією, за результатами досліджень параметру «Жир нейтральний» у пацієнтів групи В між Візитом № 1 та Візитом № 3 спостерігали позитивну динаміку, зокрема відсоток пацієнтів з показником «Виявляється у великій кількості» зменшився з 23,3% до 2,9%, «Виявляється у помірній кількості» зменшився з 20,4% до 6,8% та «Виявляється у незначній кількості» збільшився з 35,0% до 37,9%, «Відсутній» з 21,4% збільшився до 52,4%.

Згідно з наведеною у табл. 5 інформацією, за результатами досліджень параметру «Консистенція калу (копрограма)» у пацієнтів групи А між Візитом № 1 та Візитом № 3 наявна позитивна динаміка, зокрема відсоток пацієнтів з показником «Рідка» зменшився з 8,7% до 1,0%, «Неоформлена, кашкоподібна» зменшився з 58,3% до 15,5%, «Щільна (оформлений)» збільшилась з 33,0% до 83,5%.

Згідно з наведеною у табл. 6 інформацією, за результатами досліджень параметру «Консистенція калу (копрограма)» у пацієнтів групи А між Візитом № 1 та Візитом № 3 наявна позитивна динаміка, зокрема відсоток пацієнтів з показником «Рідка» зменшився з 8,7% до 1,0%, «Неоформлена, кашкоподібна» зменшився з 58,3% до 15,5%, «Щільна (оформлений)» збільшилась з 33,0% до 83,5%.

Зведена таблиця зміни показників Візиту № 1 та Візиту № 3 за параметром «Частота випорожнень», група В

Частота випорожнень. Візит № 1	Частота випорожнень. Візит № 3				
	1-2 рази на добу	3-4 рази на добу	5 та більше разів на добу	Менше 2 разів на тиждень	Усього
	%	%	%	%	%
1-2 рази на добу	55,3	1,9	0,0	0,0	57,3
3-4 рази на добу	38,8	0,0	0,0	0,0	38,8
5 та більше разів на добу	3,9	0,0	0,0	0,0	3,9
Менше 2 разів на тиждень	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Усього	98,1	1,9	0,0	0,0	100,0

Зведена таблиця зміни показників Візиту № 1 та Візиту № 3 за параметром «Оцінка абдомінального болю за вербальною рейтинговою шкалою», група А

Оцінка абдомінального болю за вербальною рейтинговою шкалою. Візит № 1	Оцінка абдомінального болю за вербальною рейтинговою шкалою. Візит № 3					
	Немає болю	Слабкий біль	Біль середньої інтенсивності	Сильний біль	Дуже сильний біль	Усього
	%	%	%	%	%	%
Немає болю	24,3	0,0	0,0	0,0	0,0	24,3
Слабкий біль	35,9	0,0	0,0	0,0	0,0	35,9
Біль середньої інтенсивності	35,0	3,9	0,0	0,0	0,0	38,8
Сильний біль	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Дуже сильний біль	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Усього	96,1	3,9	0,0	0,0	0,0	100,0

Зведена таблиця зміни показників Візиту № 1 та Візиту № 3 за параметром «Оцінка абдомінального болю за вербальною рейтинговою шкалою», група В

Оцінка абдомінального болю за вербальною рейтинговою шкалою. Візит № 3	Оцінка абдомінального болю за вербальною рейтинговою шкалою. Візит № 3					
	Немає болю	Слабкий біль	Біль середньої інтенсивності	Сильний біль	Дуже сильний біль	Усього
	%	%	%	%	%	%
Немає болю	22,3	0,0	0,0	0,0	0,0	22,3
Слабкий біль	38,8	1,9	0,0	0,0	0,0	40,8
Біль середньої інтенсивності	32,0	4,9	0,0	0,0	0,0	36,9
Сильний біль	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Дуже сильний біль	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Усього	93,2	6,8	0,0	0,0	0,0	100

ма)» у пацієнтів групи В між Візитом № 1 та Візитом № 3 наявна позитивна динаміка, зокрема відсоток пацієнтів з показником «Рідка» зменшився з 8,7% до 1,0%, «Неоформлена, кашкоподібна» зменшився з 58,3% на 21,4%, «Щільна (оформлений)» збільшилась з 33,0% до 77,7%.

Згідно з наведеною у табл. 6 інформацією, за результатами досліджень параметру «Частота випорожнень» у пацієнтів групи А між Візитом № 1 та Візитом № 3 наявна позитивна динаміка, зокрема відсоток пацієнтів з показником «1–2 рази на добу» з 50,5% збільшився до 99,0%, «3–4 рази на добу» зменшився з 41,7% до 1,0%, «5 та більше разів на добу» зменшився з 5,8% до 0,0% та «Менше 2 разів на тиждень» зменшився з 1,9% до 0%.

Згідно з наведеною у табл. 7 інформацією, за результатами досліджень параметру «Частота випорожнень» у пацієнтів групи В між Візитом № 1 та Візитом № 3 наявна позитивна динаміка, зокрема відсоток пацієнтів з показником «1–2 рази на добу» з 57,3% збільшився до 98,1%, «3–4 рази на добу» зменшився з 38,8% до 1,9%, «5 та більше разів на добу» зменшився з 3,9% до 0,0% та «Менше 2 разів на тиждень» не змінився та складає 0%.

Отже, згідно з наведеними вище даними можна стверджувати, що головна змінна ефективності (вмісту нейтрального жиру) за результатами копрограми мала значну динаміку у пацієнтів, що були досліджені під час Візиту № 1 та Візиту № 3. Оскільки такі зміни відбувалися в обох групах, можна стверджувати, що обидва препарати ефективно збільшували здатність перетравлювати жири. Доведеною також можна вважати позитивну динаміку параметрів «консистенція випорожнень» та «частота випорожнень». Консистенція випорожнень у більшій кількості пацієнтів нормалізувалася (ставала щільною) під час Візиту № 3, порівняно з Візитом № 1. Частота випорожнень також зменшувалася під час Візиту № 3, що свідчить про ефективну дію препаратів та зменшення проявів ЗНПЗ.

Згідно з вимогами Протоколу було виконано аналіз за вторинними змінними ефективності, тобто вміст крохмалю та неперетравлених м'язевих волокон за результатами копрограми та вираженість метеоризму, що оцінені за ступенем вираженості відповідно до 4-бальної шкали (0–3 бали) у групах. Також була оцінена динаміка абдомінального болю за

вербальною рейтинговою шкалою між Візитом № 1 та Візитом № 3 у групах.

За результатами досліджень параметру «Крохмаль» у пацієнтів групи А між Візитом № 1 та Візитом № 3 наявна позитивна динаміка, зокрема відсоток пацієнтів з показником «У великій кількості» зменшився з 3,9% до 2,9%, «У помірній кількості» зменшився з 34,0% на 4,9%, «У незначній кількості» не змінився та становить 30,1%, а «Відсутній» збільшився з 32,0% до 62,1%.

У пацієнтів групи Б між Візитом № 1 та Візитом № 3 також спостерігали позитивну динаміку, зокрема відсоток пацієнтів з показником «У великій кількості» зменшився з 9,7% до 1,0%, «У помірній кількості» зменшився з 28,2% до 8,7%, «У незначній кількості» змінився з 32,0% на 33,0%, а «Відсутній» збільшився з 30,1% до 57,3%.

У рамках дослідження була встановлена позитивна динаміка щодо наявності неперетравлених м'язових волокон У пацієнтів групи А та В між Візитом № 1 та Візитом № 3. Зокрема, у групі А відсоток пацієнтів з показником «Виявляються у великій кількості» зменшився з 13,6% до 0,0%, «Виявляються у помірній кількості» зменшився з 40,8% до 12,6%, «Виявляються у незначній кількості» змінився з 30,1% до 74,8%, а «Відсутні» зменшилися з 15,5% до 12,6%; у групі В – з 14,6% до 1,9%, з 30,1% до 8,7%, з 40,8% до 70,9%, з 14,6% до 18,4% відповідно.

Динаміка такого клінічного прояву, як метеоризм, у пацієнтів обох груп відзначалась позитивна. У групі А між Візитом № 1 та Візитом № 3 відсоток пацієнтів з показником «Значний» з 9,7% зменшився до 0,0%, «Помірний» зменшився з 61,2% до 1,9%, «Слабкий» збільшився з 25,2% до 34,0% та «Відсутній» збільшився з 3,9% до 64,1%.

У групі В відсоток пацієнтів з показником «Значний» з 5,8% зменшився до 0,0%, «Помірний» зменшився з 50,5% до 4,9%, «Слабкий» збільшився з 39,8% до 40,8% та «Відсутній» збільшився з 3,9% до 54,4%.

Пацієнти обох груп констатували значну ефективність обох засобів під час оцінювання абдомінального болю (за вербальною рейтинговою шкалою).

У пацієнтів групи А між Візитом № 1 та Візитом № 3 відсоток пацієнтів з показником «Сильний біль» з 1,0% зменшився до 0,0%, «Біль середньої інтенсивності» зменшився з 38,8% до 0,0%, «Слабкий біль» зменшився з 35,9% до 3,9% та «Немає болю» збільшився з 24,3% до 96,1%.

У пацієнтів групи В між Візитом № 1 та Візитом № 3 кількість пацієнтів з показником «Біль середньої інтенсивності» зменшився з 36,9% до 0,0%, «Слабкий біль» зменшився з 40,8% до 6,8% та «Немає болю» збільшився з 22,3% до 93,2%.

Для того, щоб зробити висновок щодо терапевтичної еквівалентності препаратів нами було проаналізовано вираженість змін між Візитом № 1 та Візитом № 3 у групах А та В за зазначеними вище первинними і вторинними кінцевими

Сравнительная эффективность таблетированных ферментных препаратов в лечении хронического панкреатита (по результатам многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования)

В.В. Чернявский, Л.С. Гвоздецкая, Л.М. Парунян

Цель исследования: подтверждение эффективности и безопасности применения зарегистрированного в Украине лекарственного средства Фестал НЕО 10 000 у пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) по сравнению с Мезим форте 10 000 на фоне стандартной комплексной терапии ХП.

Материалы и методы. Исследуемая популяция – пациенты с ХП, который сопровождается клинико-лабораторными проявлениями внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, находившихся на амбулаторном или стационарном лечении в клиниках привлеченных центров исследования. Общее количество паци-

ми змінними ефективності та встановлено, що достовірно значущі відмінності між групами А та В відсутні.

Для параметра різниці у вираженості метеоризму між Візитом № 3 і Візитом № 1 між групами А та В встановлено наявність статистично значущої відмінності, за якою можна стверджувати, що динаміка для даного параметра у групі А краще, ніж у групі В.

Враховуючи, що вираженість відмінностей первинних та вторинних змінних ефективності між Візитом № 1 та Візитом № 3 в обох групах не відрізнялася у групі А та в групі В, можна зробити висновок, що досліджувані препарати є терапевтично еквівалентними.

Побічними явищами, які можуть бути пов'язані з досліджуваними препаратами були діарея, нудота, урчання в животі, що виникали безпосередньо через короткий термін після вживання таблеток. Частота виникнення (від загальної кількості пацієнтів) у групі А складала 0,97%, в групі В 1,45%, що в цілому свідчить про сприятливий профіль безпеки.

ВИСНОВКИ

Таким чином, за результатами проведеного клінічного дослідження:

- була надана оцінка терапевтичній ефективності лікарського засобу Фестал НЕО 10 000 та препарату порівняння шляхом оцінювання впливу на клініко-лабораторні прояви зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ) у хворих на хронічний панкреатит (ХП);

- було вивчено безпечність та переносимість лікарського засобу Фестал НЕО 10 000;

- були порівняні результати лікування пацієнтів з ХП, які отримані в групі із застосуванням лікарського засобу Фестал НЕО 10 000 і в контрольній групі – з Мезим форте 10 000 з метою встановлення терапевтичної еквівалентності.

Дані, що були отримані під час клінічного дослідження, у тому числі антропометричні дані, дані анамнезу життя, результати лабораторних методів дослідження тощо, були статистично проаналізовані.

1. Доведено терапевтичну ефективність лікарського засобу Фестал НЕО 10 000 та препарату порівняння (Мезим форте 10 000);

2. Доведено терапевтичну еквівалентність лікарського засобу Фестал НЕО 10 000 та препарату порівняння (Мезим форте 10 000);

3. Встановлено, що досліджуваний препарат Фестал НЕО 10 000 та препарат порівняння (Мезим форте 10 000) добре переносяться хворими, не спричинюють серйозних побічних реакцій.

4. Проведений аналіз довів відсутність залежності ефективності та переносимості препаратів від віку, статі та тривалості захворювання.

ентов – 206 человек в возрасте от 20 до 65 лет, мужчин и женщин было 96 и 110 соответственно. Пациенты были распределены методом простой рандомизации на группы А (n=103) и В (n=103).

Результаты. Для того, чтобы сделать вывод о терапевтической эквивалентности препаратов были проанализированы выраженность изменений между Визитом № 1 и Визитом № 3 в группах А и В по первичным и вторичным конечным переменными эффективностями и установлено, что достоверно значимые различия между группами А и В отсутствуют. Это свидетельствует о том, что исследуемые препараты являются терапевтически эквивалентными.

Заключение. Установлено, что исследуемый препарат Фестал НЕО 10 000 и препарат сравнения (Мезим форте 10 000) хорошо переносятся больными, не вызывают серьезных побочных реакций. Проведенный анализ показал отсутствие зависимости эффективности и переносимости препаратов от возраста, пола и длительности заболевания.

Ключевые слова: хронический панкреатит, лечение, ферментные препараты, панкреатин.

Comparative efficacy of pilled enzyme medicine in treatment of chronic pancreatitis (according to results of a multicenter double-blind, placebo-controlled study)

V.V. Chernyavsky, L.S. Gvozdetskaya, L.M. Parunyan

The aim of the research: confirmation of efficacy and safety of application of registered in Ukraine drugs Festal NEO 10 000 patients with chronic pancreatitis (CP) compared with Mezim Forte 10 000 against the standard complex treatment of CP.

Materials and methods. The studied population is patients with CP, which accompanied by clinical and laboratory manifestations of exocrine pancreatic insufficiency who were on outpatient or inpatient treatment in clinics of the involved research centers. The total number of patients was 206 persons aged from 20 to 65 years,

men and women were 96 and 110, respectively. These patients were divided by simple randomization into groups A (n=103) and In (n=103).

Results. In order to conclude on therapeutic equivalence of drugs were analyzed by the severity of the changes between Visit № 1 and Visit № 3 in groups A and B at the end of the primary and secondary variables of effectiveness and it is established that authentically significant differences between groups A and B do not exist. This suggests that the studied drugs are therapeutically equivalent.

Conclusion. Found that the study drug Festal NEO 10,000 and the comparison drug (Mezim Forte 10 000) are well tolerated by patients without causing serious adverse reactions. The analysis showed no dependence of efficacy and tolerability of age, gender and duration of disease.

Key words: chronic pancreatitis, treatment, enzymes, Pancreatin.

Сведения об авторах

Чернявский Владимир Владимирович – Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62

Гвоздецкая Леся Сергеевна – Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62

Парунян Луиза Мансовна – Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабіч П., Єфімцева Т. Статистичні аспекти клінічних випробувань еквівалентності // Вісник фармакології та фармації. – № 6. – 2006.
2. Губергріц Н.Б. Практична панкреатологія / Н.Б. Губергріц, С.В. Скопиченко. – Донецьк: Лебідь, 2007. – 244 с.
3. Закон України «Про лікарські засоби».
4. Керівництво з вибору препаратів порівняння для оцінки еквівалентності взаємозамінних багатоджерельних (генеричних) лікарських засобів («Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products»)/WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations/WHO Technical Report Series, No. 902, 2002.
5. Маев І.В. Хронічний панкреатит: Алгоритм діагностики і лічної тактики / І.В. Маев, А.Н. Казюлін, А.А. Самсонов, Ю.А. Кучерявий. Посібник для лікарів загальної практики, терапевтів, гастроентерологів: Учебне посібник. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ і СР РФ, 2006. – 37 с.
6. Малхотра, Няреш Г. Маркетингові дослідження. Практичне керівництво, 3-є видання: Пер. з англ. – М.: Издательский дом «Вильямс», 2002. – 960 с.
7. Наказ МОЗ № 95 від 16.02.2009 – Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008
8. Наказ МОЗ України № 663 від 07.09.2009 року «Про затвердження переліку референтних лікарських засобів, що рекомендуються для застосування при доведенні еквівалентності (взаємозамінності) лікарських засобів.
9. Современные подходы к диетическому питанию больных хроническим панкреатитом / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, И.А. Коруля, В.В. Харченко // Здоров'я України. – 2011. – Листоп. 4. – С. 17–18.
10. Хронічний панкреатит. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, ДЕЦ МОЗ України, 2014.
11. Чернявський В.В. Применение 13С – триглицеридного дихвательного теста для діагностики зовнішньосекреторної недостаточності піджелудочної залози // Актуальні питання медичної науки та практики. – 2010. – Вип. 77, Т. 1, кн. 2. – С. 252–257.
12. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1997; 92:2032.
13. Everson T.D. An experimental evaluation of the effectiveness of pancreatin in reducing fecal nitrogen and fat loss following total gastrectomy // Ann. Surg. – 1952. – V. 135, № 3. – P. 406–410.
14. Gan K.H., Geus W.P., Bakker W. et al. In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1996. – V. 10, № 5. – P. 771–775.
15. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. London: Committee For Proprietary Medicinal Products, 2005. (Accessed July 27, 2005 at http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/215899en.pdf)
16. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 104.
17. Ihse I., Lilja P., Lundquist I. Intestinal concentrations of pancreatic enzymes following pancreatic replacement therapy // Scand. J. Gastroenterol. – 1980. – Vol. 15. – P. 137–144.
18. Jones S. The effect of enzyme concentration on the rate of hydrolysis of gelatin by the enzyme pancreatin // психологія доступна: http://www.123helpme.com/view.asp?id=122287.
19. Lankisch P.G., Buchler M., Mossner J. A primer of pancreatitis. – Berlin: Springer-Verlag, 1997.
20. Layer P. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives / P. Layer, J. Keller // Pancreas. – 2003. – Vol. 26, № 1. – P. 1–7.
21. Legg E.F., Spencer A.M. Studies on the stability of pancreatic enzymes in duodenal fluid to storage temperature and pH // Clin. Chim. Acta. – 1975. – Vol. 65. – P. 175–179.
22. Lühr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.-M. Lühr. – Bremen: UNI-MED, 2010. – 91 p.
23. Regan P.T., Malagelada J.R., DiMagno E.P. et al. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency // Dig. Dis. Sci. – 1982. – Vol. 27. – P. 485–490.
24. Worning H. The effect of enzyme substitution in patients with pancreatic insufficiency // Scand. J. Gastroenterol. – 1980. – Vol. 15. – P. 529–533.
25. Zimmerman A. Laboratory studies of pepsin, pancreatin and combinations of these ferments // Ind. Eng. Chem. – 1911. – V. 3, № 10. – P. 750–753.

Статья поступила в редакцию 15.02.17