

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010; 3: 5–26.
2. Заболотных И. И., Кантемирова Р. К. Медико-социальная экспертиза и реабилитация в кардиологии. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 112 с.
3. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011; 10 (6): 64.
4. Кисляк О. А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло- диастолической артериальной гипертензией // Лечебное дело. – 2007; 2: 2–7.
5. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). – М., 2009. – 112 с.
6. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты/под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 456 с.
7. Ощепкова Е. В. Возможности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (Диротон) в лечении больных артериальной гипертензией с сопутствующей патологией печени. // Атмосфера. Кардиология. – 2007; 3: 1–4.
8. Barzilay J., Davis B., Cutler J. et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment // Arch. Intern. Med. – 2006; 166: 2191–2201.
9. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico // Lancet. – 1994; 343 (8906): 1115–1122.
10. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2005; 26 (22): 2472 p.
11. Fox K., Ferrari R., Yusuf S., Borer J. Should angiotensin-converting enzyme-inhibitors be used to improve outcome in patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function? // Eur. Heart J. – 2006; 27: 2154–2157.
12. Massie B., Armstrong P., Cleland J. et al. Tolerant of high doses of angiotensin – converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial: the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival // Arch. Intern. Med. – 2001; 161 (2): 165–171.

THE SPECIFIC FEATURES OF DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: PRACTICAL ISSUES OF RATIONAL ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Professor **A. Gordiyenko**¹, MD; Professor **A. Barsukov**¹, MD; **D. Serdyukov**¹; **M. Talantseva**¹, Candidate of Medical Sciences; **E. Stariyenko**²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy; ²City Clinical Hospital Twenty, Saint Petersburg

The paper gives the major classes of antihypertensive drugs and considers indications for their use and adverse reactions during treatment. It indicates possible rational combinations of antihypertensive agents from different groups and points out the advantages of fixed-dose combinations.

Key words: arterial hypertension; groups of antihypertensive drugs; fixed-dose combinations; choice of antihypertensive agents.

ЛЕЧЕНИЕ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

А. Охлобыстин, кандидат медицинских наук,
Э. Буклис, кандидат медицинских наук, **Е. Каленская**
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: okhlobystin@mail.ru

Больных хроническим панкреатитом следует прежде всего тщательно обследовать для исключения структурных изменений поджелудочной железы (ПЖ) или осложнений, требующих хирургической коррекции. Как при интенсивной панкреатической боли, так и при экзокринной недостаточности ПЖ показаны пищеварительные ферменты в виде мини-микросфер в высокой дозе (160–400 тыс. МЕ/сут). Дозу ферментных препаратов подбирают индивидуально, добиваясь не только симптоматического эффекта (устранения стеатореи), но и коррекции трофологического статуса. Всем пациентам с экзокринной панкреатической недостаточностью необходима консультация диетолога.

Ключевые слова: хронический панкреатит, экзокринная панкреатическая недостаточность, трофологическая недостаточность, ферментные препараты.

Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) имеет множество механизмов развития и множество причин – это может быть разрушение паренхимы органа (при хроническом панкреатите – ХП, муковисцидозе), obstruction главного панкреатического протока (при опухоли поджелудочной железы – ПЖ или фатерова соска), нарушение стимуляции панкреатической секреции (при целиакии) или избыточная инактивация ферментов ПЖ (при синдроме Золлингера–Эллисона). Кроме того, оперативные вмешательства на ПЖ (панкреатодуоденальная резекция) или соседних органах (резекция желудка) могут существенно изменять условия переваривания пищевых веществ, вызывая десинхронизацию поступления пищи и ферментов и снижая продукцию стимуляторов панкреатической секреции. И все-таки основная причина экзокринной недостаточности – это ХП, который у разных больных в разные сроки, но неизбежно приводит к снижению функции ПЖ. Скорость прогрессирования заболевания до внешнесекреторной недостаточности в первую очередь зависит от его тяжести, однако имеет значение и этиология заболевания – наиболее часто это происходит при алкогольном панкреатите [9]. Через 12 лет от начала болезни клинически выраженная недостаточность появляется у половины пациентов [10].

Клинические признаки ЭПН – маслянистый, зловонный стул большого объема, стойкое вздутие живота – часто отсутствуют у больных, которые соблюдают строгую диету с ограничением количества жира для уменьшения боли

в животе. В результате клиницист чаще всего сталкивается с проявлениями не экзокринной, а уже трофологической недостаточности, которая может быть связана также с диетическими ограничениями и нарушением всасывания пищевых веществ. Лабораторные исследования выявляют низкий уровень в крови микронутриентов, жирорастворимых витаминов, липопротеидов, что сопряжено с риском развития осложнений (прежде всего — со стороны сердечно-сосудистой системы) и повышенной смертностью [11]. В целом смертность у пациентов с ХП в 4–5 раз выше, чем в общей популяции у людей того же пола и возраста.

Для диагностики ЭПН можно использовать старый и надежный метод Ван де Крамера, который называют «золотым стандартом». К сожалению, у этого метода есть несколько существенных недостатков, препятствующих его широкому применению. В течение 5 дней пациент должен придерживаться стандартного рациона с включением 100 г жиров (что тяжело переносится больными при панкреатической недостаточности), а также следует собрать весь объем каловых масс за последние 3 дня: это необходимо для устранения погрешности из-за большой вариабельности состава кала.

Радиоизотопный (^{13}C) тест со смешанными триглицеридами (ТГ) был разработан как альтернатива количественному определению жира в кале [4]. Его чувствительность при диагностике ЭПН >90%, он хорошо переносится больными, однако следует помнить, что на результаты тестирования существенно влияет всасывательная способность тонкой кишки. Обои методами определяют не собственно функцию ПЖ, а эффективность переваривания, поэтому их можно использовать и для оценки эффективности ферментной заместительной терапии [1].

Если надежные методы лабораторной диагностики нарушения панкреатической секреции недоступны, необходимо учитывать в первую очередь клинические данные пациента. После тяжелого острого панкреатита с некрозом ПЖ, резекции ПЖ, при раке головки ПЖ ЭПН возникает более чем у 80% больных, в связи с чем им обычно не требуются дополнительные исследования для назначения заместительной терапии. Кроме того, существует некоторая зависимость между внешнесекреторной функцией ПЖ и ее морфологическими изменениями: у больных с тяжелой кальцификацией, выраженным расширением вирсунгова протока очень высока вероятность ЭПН.

Основная задача ферментной заместительной терапии — не столько купирование симптомов нарушенного переваривания, сколько коррекция трофологической недостаточности [7].

Показаниями к заместительной терапии обычно служат: суточная потеря >15 г жира с калом при приеме стандартной диеты, содержащей 100 г жиров (норма — 7 г/сут); прогрессирующее похудание; клинически выраженная стеаторея [6]. В то же время показано, что и у пациентов с более мягкими нарушениями переваривания (потеря жира с калом <15 г/сут) также выявляют признаки субклинической трофологической недостаточности: низкий уровень в сыворотке крови жирорастворимых витаминов, преальбумина, ферритина, нормализующийся на фоне ферментной терапии [5]. Осложнениями мальдигестии у больных ХП являются: снижение уровня липопротеидов высокой плотности, алипопротеина А-I, липопротеина А; дефицит жирорастворимых витаминов; синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

Традиционно больным с ЭПН рекомендуют ограничивать потребление жира для уменьшения тяжести симптомов, связанных со стеатореей (не более 20 мг/сут). Однако подобное ограничение вызывает дальнейшее нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Более того, изучение транзита эндогенных и экзогенных ферментов показывает, что наличие соответствующих субстратов в просвете кишечника способствует сохранению активности самих ферментов. Согласно данным экспериментальных исследований, коэффициент переваривания и всасывания жира на фоне заместительной терапии существенно выше, если рацион содержит достаточное количество жира. Это означает, что для поддержания высокой липолитической активности необходимо достаточное количество ТГ пищи в кишке. Таким образом, потребление жира следует ограничивать только в отдельных случаях по строгим показаниям. Важно дробное питание и избегание трудно перевариваемой пищи. Рацион, богатый клетчаткой, повышает секрецию липазы ПЖ, но в то же время блокирует активность липазы более чем на 50% [8]. Среднепечочные ТГ, которые напрямую всасываются в слизистой оболочке тонкой кишки, могут быть полезны как источник калорий у пациентов при похудании для снижения тяжести стеатореи при недостаточном ответе на ферментную заместительную терапию.

У здорового человека секреция ферментов ПЖ быстро нарастает после приема пищи (до 6 раз по сравнению с дебитом в межпищеварительный период) и достигает максимума через 20–60 мин после еды. Затем продукция ферментов уменьшается до 3–4-кратного уровня и сохраняется таковой в течение 3–4 ч, возвращаясь к начальным цифрам. Максимальная продукция липазы после приема пищи — 3–6 тыс. МЕ/мин, а средняя после приема обычной пищи смешанного состава у здорового человека — 2–4 МЕ/мин. В идеале на фоне ферментной заместительной терапии должен имитироваться такой ритм секреции липазы ПЖ. К сожалению, ни один из доступных в настоящее время ферментных препаратов не может обеспечить поступление >360 тыс. МЕ активной липазы в двенадцатиперстную кишку (ДПК), как это происходит в физиологических условиях. Тем не менее, благодаря действию липазы желудка и остаточной панкреатической секреции, у многих больных с ЭПН при существующих схемах терапии нормализуются переваривание и всасывание жира. Для предотвращения стеатореи у таких больных ферментный препарат должен обеспечивать поступление по крайней мере 40 тыс. МЕ активной липазы в ДПК вместе с пищей. Этого можно достичь только при приеме современных препаратов в виде микрочастиц с энтеросолюбильной оболочкой. Другие формы препаратов не дают достаточного эффекта из-за инактивации ферментов соляной кислотой желудка, неодновременной эвакуации ферментов и пищи из желудка и инактивации липазы вследствие высокой протеолитической активности. Кислотозащитная оболочка может иметь разный состав и обеспечивать активацию ферментов при разной кислотности. Так, оболочка препарата Креон обеспечивает высвобождение активных ферментов при pH не менее 6,0, что максимально сохраняет липолитическую активность препарата.

Имеет значение также и размер микрочастиц. По размеру (1,15 мм) мини-микросферы Креона меньше частиц других капсулированных препаратов, благодаря чему у них наибольшая удельная поверхность — 18–19 см²/г, тогда как

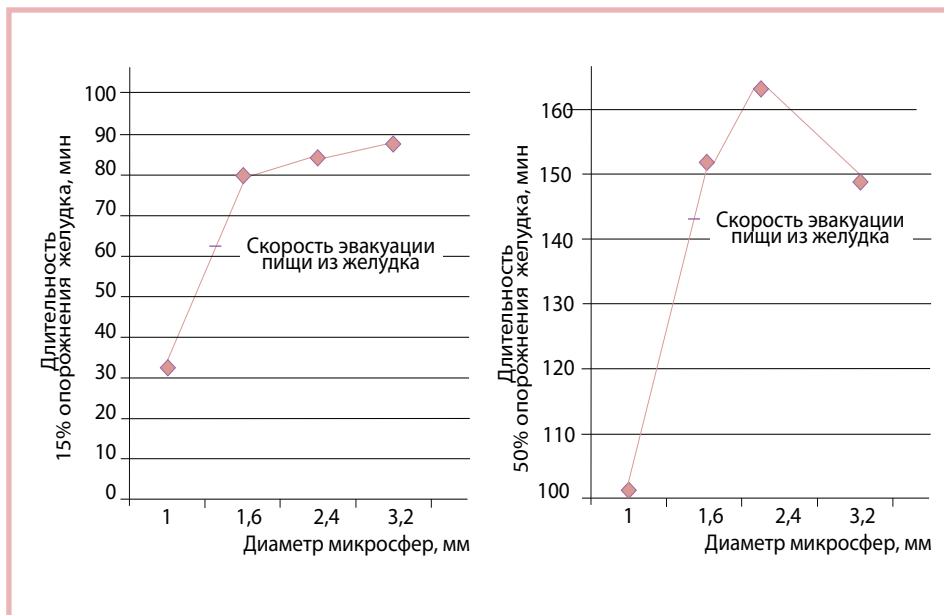


Рис. 1. Скорость эвакуации препарата из желудка в зависимости от размера частиц; диаметр микросфер Креона – от 1,0 до 1,2 мм

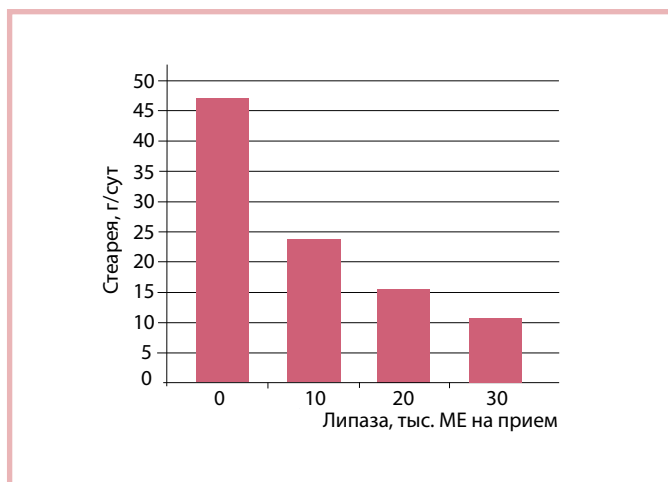


Рис. 2. Эффективность заместительной терапии в зависимости от дозы панкреатина

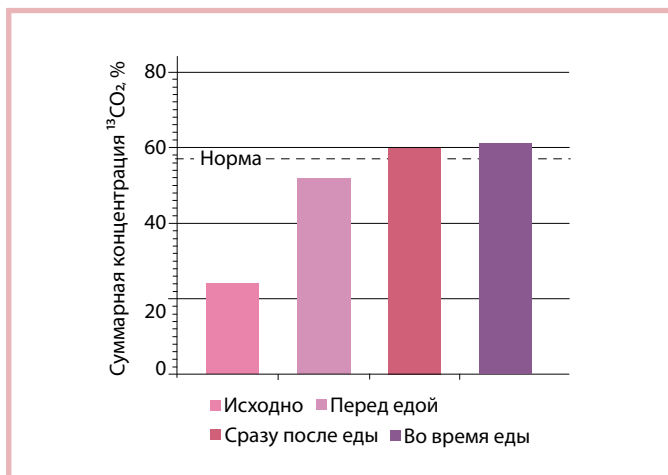


Рис. 3. Эффективность заместительной терапии в зависимости от времени приема препарата

у других препаратов – 8–12 см²/г. Это обеспечивает высокую дисперсию в пищевом болусе и эффективное перемешивание ферментов и пищи в ДПК, более раннее начало переваривания пищи после высвобождения ферментов из энтеросолюбильной оболочки: переваривание начинается уже через 30 мин, тогда как при размерах микрочастиц 1,8–2,0 мм – через 140 мин (рис. 1).

Чтобы ферментные препараты были максимально эффективны, их следует принимать с пищей или сразу после еды. При приеме перед едой их эффективность значительно снижается.

По результатам недавней публикации, в которой приведены данные рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, выявлены статистически достоверное снижение стеатореи, частоты стула и нормализация его

консистенции на фоне приема энтеросолюбильных панкреатических ферментов (проведены тестирование со смешанными ТГ и количественное определение жира в кале у 49 больных ХП) [2].

Несмотря на применение современных препаратов, примерно у половины пациентов не удается нормализовать переваривание жира. Это может быть связано с недостаточно строгим соблюдением пациентами схемы терапии, низкой дозой препаратов, закислением среды в тонкой кишке и появлением СИБР. Буферные свойства кишечного содержимого в проксимальной части тонкой кишки нарушаются вследствие снижения панкреатической секреции бикарбонатов. При pH <4 происходит инактивация как эндогенной, так и экзогенной липазы; кроме того, начинается преципитация желчных солей, которая снижает доступность жира для переваривания. Следует помнить, что для высвобождения ферментов из энтеросолюбильной оболочки, необходим уровень pH >5, из-за чего их активация начинается только в дистальной части тонкой кишки, что также снижает эффективность терапии. Почти у 40% больных ХП с ЭПН возникает СИБР, что может быть связано с нарушением клиренса желудочно-кишечного тракта вследствие расстройства моторики и панкреатической секреции. При ХП нарушены синхронизация двигательной активности пищеварительного тракта и поступление в него ферментов, что наряду с абсолютным их дефицитом способствует развитию СИБР.

Факторы, определяющие эффективность ферментной терапии:

- особенности пациента: способность глотать/жевать; pH в желудке; pH в ДПК; пассаж по пищеварительному тракту; кишечная перистальтика, анатомические особенности;
- особенности препарата: активность ферментов (в МЕ липазы); галеническая форма (единая таблетка/множество субъединиц, размер субъединиц лекарственной формы панкреатина, инкапсуляция, кислотоустойчивость, скорость высвобождения в щелочной pH).

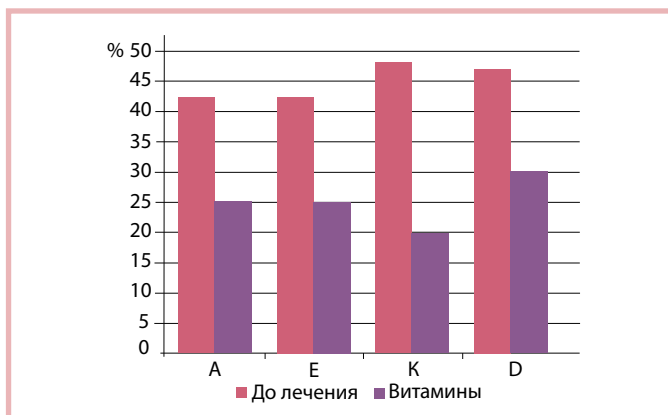


Рис. 4. Динамика недостаточности жирорастворимых витаминов

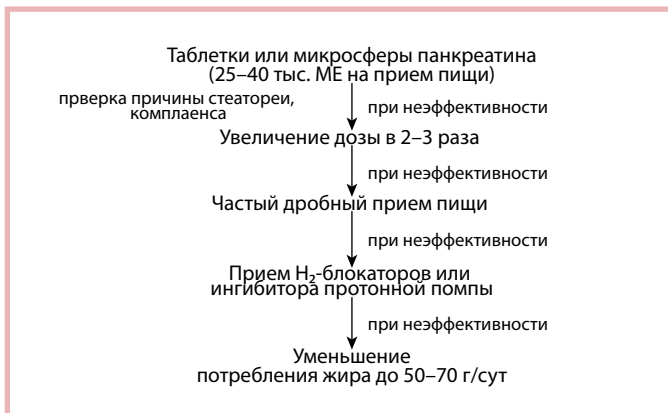


Рис. 5. Алгоритм лечения панкреатической стеатореи

При отсутствии должного клинического эффекта от ферментной терапии в первую очередь необходимо проверить, насколько правильно пациент принимает препараты. При основных приемах пищи доза ферментов должна быть не менее 40–50 тыс. МЕ липазы, при приеме небольшого количества пищи («перекус») – не менее 20–25 тыс. МЕ. Если не удается устранить стеаторею, показаны дополнительное назначение антисекреторных препаратов, а также коррекция СИБР [3] (рис. 2, 3).

Эффективность терапии оценивают, исходя прежде всего из таких клинических показателей, как увеличение массы тела (или по крайней мере прекращение похудения) и исчезновение симптомов стеатореи. В сложных случаях следует использовать тест с мечеными ТГ, а также оценивать трофологический статус больных по лабораторным показателям.

В клинике им. В.Х. Василенко Первого МГМУ проведено лечение 31 больного ХП с клинически выраженной ЭПН препаратом Креон 40000 в дозе 200 тыс. МЕ/сут липазы в течение 2 мес [12]. На фоне лечения наблюдалось статистически достоверное улучшение показателей переваривания пищи: увеличение массы тела, снижение метеоризма, снижение частоты стула. Особенно важно, что нормализовались трофологические показатели (окружность мышц плеча, толщина кожной складки над трицепсом, снижение недостаточности жирорастворимых витаминов) – рис. 4.

ЭПН – частое состояние, которое может быть связано с заболеваниями как ПЖ, так и других органов (острый панкреатит, ХП, муковисцидоз, рак ПЖ, состояние после абдо-

минального хирургического вмешательства). Адекватная заместительная терапия должна обеспечивать полное купирование симптомов и нормализацию трофологического статуса (рис. 5). Панкреатические ферменты в виде микрочастиц, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, являются препаратами выбора. Минимальная их доза – 40–50 тыс. МЕ липазы на прием пищи. В случае недостаточного эффекта ферментной терапии показаны антисекреторные препараты. При индивидуальном подборе терапии следует исходить из объективных показателей трофологического статуса больного.

Литература

- Adler G. et al. New methods for assessment of enzyme activity: do they help to optimize enzyme treatment? // *Digestion*. – 1993; 54 (2): 3–9.
- Domínguez-Muñoz J., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M. et al. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005; Hpr. 15; 21 (8): 993–1000.
- Domínguez-Muñoz J., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M. et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // *Gut*. – 2006; 55 (7): 1056–1057.
- Domínguez-Muñoz J., Iglesias-García J., Vilariño-Insua M. et al. 13 C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007; 5 (4): 484–488.
- Domínguez-Muñoz J., Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? // *JOP*. – 2010; 11 (2): 158–162.
- Domínguez-Muñoz J. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? // *Adv. Med. Sci.* – 2011; 56 (1): 1–5.
- Domínguez-Muñoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2007; 9 (2): 116–122.
- Isaksson G., Lundquist I., Ihse I. Effect of dietary fiber on pancreatic enzyme activity in vitro // *Gastroenterology*. – 1982; 82 (5 Pt 1): 918–924.
- Lankisch P. Natural course of chronic pancreatitis // *Pancreatol.* – 2001; 1 (1): 3–14.
- Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1994; 107 (5): 1481–1487.
- Montalto G., Soresi M., Carroccio A. et al. Lipoproteins and chronic pancreatitis // *Pancreas*. – 1994; 9 (1): 137–138.
- Буклис Э.П. Оценка эффективности заместительной терапии ферментами нарушений экзокринной функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом: дисс... канд. мед. наук. – М., 2002: 188 с.

TREATMENT FOR EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

A. Okhlobystin, Candidate of Medical Sciences; **E. Buklis**, Candidate of Medical Sciences; **E. Kalenskaya**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Patients with chronic pancreatitis should be primarily meticulously examined to rule out pancreatic structural changes or complications to be surgically corrected. Digestive enzymes as mini-microspheres in a high dose (160–400 thousand IU/day) are indicated for both intense pancreatic pain and exocrine pancreatic insufficiency. The dose of enzyme preparations is individually adjusted, by achieving not only its symptomatic effect (by eliminating steatorrhea), but also the correction of the trophological status. A dietician's advice is indispensable for all patients with exocrine pancreatic insufficiency.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, trophological insufficiency, enzyme preparations.