

Принципи застосування замісної ферментної терапії при лікуванні ендокринної патології



І.Я. Лопух

Ендокринна патологія, що супроводжується дефіцитом ферментів, є однією з актуальних проблем сучасної медицини.

Провідна роль у корекції цих станів належить замісній ферментній терапії (ЗФТ), призначення якої потребує від лікаря чіткого розуміння науково обґрунтованих принципів застосування.

У червні відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «XII Наукова сесія ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Новітні технології у теоретичній та клінічній гастроентерології». Доцент кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Ігор Ярославович Лопух виступив із доповіддю «Обґрунтування ЗФТ при ендокринних захворюваннях».

– Згідно з визначенням Британського консенсусу щодо лікування недостатності підшлункової залози (2021), екзокринна панкреатична недостатність (ЕПН) визначається як зниження панкреатичної екзокринної ферментної активності в тонкій кишці до рівня, що перешкоджає нормальному травленню. До причин ЕПН належать зменшення кількості ацинарних клітин, неадекватна відповідь на стимули, недостатність (відсутність) стимулів до секреції панкреатичного соку, швидке руйнування ферментів (ліпази) в тонкій кишці, недостатне змішування панкреатичного секрету з їжею, асинхронія між моторною і секреторною функціями (Phillips M.E. et al., 2021).

Частою причиною розвитку ЕПН можуть бути такі непанкреатичні хвороби, як цукровий діабет (ЦД) 1 типу (частота виникнення – 30-50%; характерним є ранній розвиток ЕПН; поєднані / сприятливі фактори – суб-/декомпенсація, високі дози інсуліну), ЦД 2 типу (20-30%; поєднані / сприятливі фактори – суб-/декомпенсація, тривалість захворювання), запальні захворювання кишечника, цєліакія, гастроінтестинальні хірургічні втручання, ВІЛ/СНІД, синдром Шегрена, літній вік / інволютивні зміни, куріння (Capurso et al., 2018).

У Британському консенсусі щодо лікування недостатності підшлункової залози (2021) зазначено, що в пацієнтів із ЦД може виникати ЕПН, за наявності ознак якої показана ЗФТ. ЕПН слід запідозрити в разі порушення травлення також у хворих без очевидних ознак захворювання підшлункової залози (Phillips M.E. et al., 2021).

Згідно з рекомендацією Комітету з оновлення клінічної практики Американської гастроентерологічної асоціації (АГА), яку містить експертний огляд з епідеміології, оцінки та лікування екзокринної недостатності підшлункової залози, ЕПН слід брати до уваги і в пацієнтів із клінічними станами середнього ризику, як-от дуоденальні хвороби, цєліакія, хвороба Крона, інтестинальні хірургічні втручання, тривалий ЦД, гіперсекреторні стани (наприклад, синдром Золлінгера – Еллісона) (David S. et al., 2023).

Дослідження за участю пацієнтів із ЦД 1 типу віком від 2 до 25 років показало, що ЕПН у таких хворих виникає рано, при цьому в 10% визначається така форма ЕПН, у 45% – помірна. Раннє виникнення ЦД 2 типу, тривалість хвороби, високі рівні HbA1c є додатковими факторами ризику тяжкості ЕПН (Piciocchi M. et al., 2015; Andriulli et al., 2014).

Інше дослідження продемонструвало кореляційний зв'язок між зниженням фекальної еластази та рівнем декомпенсації ЦД 2 типу, рівнем глікемічних показників, а також ступенем ускладнень, як-от ретинопатія, нейропатія тощо (Prasanna Kumar H.R. et al., 2018).

Механізми виникнення ЕПН у хворих на ЦД вивчені недостатньо. Відомо, що інсулін чинить трофічний вплив на паренхіму підшлункової залози, тому його нестача може сприяти її атрофії. Гормони острівців підшлункової залози чинять регуляторну функцію на екзокринну ділянку підшлункової залози; ця регуляція може погіршуватися в хворих на ЦД. Підвищена концентрація контрінсулярних гормонів і пептидів, зокрема глюкагону та соматостатину, може пригнічувати екзокринну функцію підшлункової залози. Діабетична автономна нейропатія, специфічна в межах підшлункової залози, може сприяти порушенню ентеропанкреатичних рефлексів. Діабетична ангіопатія зумовлює погіршення кровопостачання підшлункової залози та сприяє розвитку її фіброзу/атрофії. Етіологічним чинником панкреатиту може бути діабетичний ацидоз (Vujanovic M. et al., 2016).

Підтверджено, що порталні судини забезпечують ацинарні клітини регуляторними гормонами острівців Лангерганса для контролю за секрецією і (в довгостроковій перспективі) для атрофологічної стимуляції обох типів ацинарних клітин. Діабетична мікроангіопатія / нейропатія порушує вплив регуляторних факторів, знижує об'єм секреції панкреатичних ензимів, у т. ч. бікарбонатів. Діабетична мікроангіопатія зумовлює ішемію і розвиток фіброзу. Автоантитіла до екзокринної паренхіми підшлункової залози сприяють атрофії ацинусів. Дерегуляція рівня контрінсулярних гормонів (глюкагону) знижує чутливість панкреатоцитів до стимулів секреції (Radlinger et al., 2020).

Ще одна група патологій, котрі спричиняють ЕПН, – нейроендокринні пухлини, за наявності яких призначають синтетичні аналоги соматостатину. Було проведено проспективне обсерваційне дослідження, під час якого проаналізовано дані 50 пацієнтів із нейроендокринними пухлинами (середній вік складав 65,8 року; лікування – пролонгований октреотид кожні 4 тиж) щодо токсичності, рівня якості життя, виявлення ЕПН. У 12 пацієнтів (24%) було виявлено ЕПН після 2,9 міс лікування, в т. ч. симптомну (здуття, флатуленція, діарея); 92% хворих потребували

ЗФТ. Соматостатин-спровоковані побічні ефекти становили: флатуленція (50%), абдомінальний біль (32%), діарея (30%), слабкість (20%). ЕПН при цьому супроводжувалася вираженішими гастроінтестинальними симптомами. Автори дослідження дійшли висновку, що призначення соматостатину супроводжується ЕПН із вищою частотою, ніж повідомлялося раніше. Клініцистам рекомендовано вчасно діагностувати та лікувати цей патологічний стан, який виникає у 25% хворих із нейроендокринними пухлинами, котрі отримували соматостатин. За симптомного перебігу необхідно проводити скринінг фекальної еластази 1 (Lamarca A. et al., 2018).

Автоімунний тиреоїдит, пов'язаний з автоімунним панкреатитом, може зумовити ЕПН й асоціюється з підвищенням ризику виникнення раку підшлункової залози (Blanchet E. et al., 2012; Chen C. et al., 2018).

Згідно з п. 14 настанови Європейського товариства клінічної нутриціології та метаболізму (ESPEN, 2020), ключовими причинами мальнутриції при хронічному панкреатиті є панкреатична недостатність, абдомінальний біль, вживання алкоголю, недостатнє вживання їжі, ЦД і куріння. Для визначення мальнутриції проводять збір анамнезу, антропометрію, серологічну оцінку рівня мікронутрієнтів, у т. ч. магнію, вітамінів Е/А, ретинол-зв'язувального білка тощо (Phillips M.E. et al., 2021).

Згідно з настановою АГА (2023), пацієнтам із симптомами та підозрою на ЕПН необхідно поетапно проводити оцінку мальдигестії, мальабсорбції, мальнутриції.

Британський консенсус щодо лікування недостатності підшлункової залози (2021) рекомендує при веденні пацієнтів з ознаками ЕПН і мальнутриції застосовувати ЗФТ. Остання супроводжується подовженням тривалості життя в хворих на хронічний панкреатит і рак підшлункової залози, а також підвищенням рівня якості життя. Всі сучасні препарати для ЗФТ мають свиначе походження (інші форми ЗФТ не продемонстрували ефективності в рандомізованих клінічних дослідженнях). Пацієнтам слід розпочинати ЗФТ із дози 50 тис. ОД ліпази з кожним основним прийомом їжі та 25 тис. ОД ліпази на закуски (перекус) (Phillips M.E. et al., 2021).

Ефективним ферментним препаратом для лікування ЕПН є Мезим® капсули. Мінітаблетки препарату Мезим® капсули виготовлені за інноваційною технологією Eurand Minitabs®. Завдяки цьому усі мінітаблетки мають

однаковий розмір (2x2 мм) і вкриті функціональною мембраною. Це забезпечує кращу кислотостійкість мінітаблеток (вивільнення ліпази *in vitro* протягом 2-годинної експозиції у шлунковому соку за рН=1-0%), контроль швидкості вивільнення ліпази, рівномірність перемішування з їжею та оптимальну активацію ферментів.

За використання препарату Мезим® капсули вивільнення панкреатичних ферментів відбувається своєчасно та саме там, де потрібно: розчинення капсули в шлунку забезпечує швидке вивільнення кислотостійких монорозмірних мінітаблеток, маленький розмір яких забезпечує рівномірне перемішування з їжею та їхню одномоментну евакуацію зі шлунка. Функціональна мембрана мінітаблеток сприяє активації панкреатичних ферментів у дванадцятипалій кишці, де відбувається швидке та повне їхнє вивільнення протягом усього травного процесу в тонкому кишечнику. Клінічно доведено, що препарат Мезим® капсули має високий профіль безпеки та добре переноситься.

Рекомендована стартова доза для дітей віком <4 років – 1000 ОД ліпази на 1 кг маси тіла на добу, а для дітей віком >4 років – 500 ОД ліпази на 1 г жирів у добовому об'ємі їжі. Дітям шкільного віку та підліткам рекомендується 10 000-25 000 ОД на прийом їжі. Для дорослих рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату Мезим® капсули 10 000 (відповідає 20 000-40 000 ОД ліпази) або 1 капсула препарату Мезим® капсули 25 000 (відповідає 25 000 ОД ліпази).

У сучасній клінічній практиці актуальними є розширені показання до застосування ферментних препаратів з урахуванням причин ЕПН. ЗФТ показана для корекції порушень процесів травлення за різних захворювань, пов'язаних із ЕПН, як-от функціональна диспепсія, атрофічний гастрит, дуоденіт, стан після холецистектомії, часткова резекція шлунка, тотальна гастректомія, біліарна обструкція, холестатичні захворювання печінки, гепатити, цироз печінки, ентеропатії, синдром надмірного бактеріального росту, запальні захворювання кишечника, а також у разі ендокринних хвороб – ЦД 1 та 2 типів, захворювань щитоподібної залози (автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз), нейроендокринних пухлин, застосування синтетичних аналогів соматостатину тощо.

Підготував Олександр Соловійов

