

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, <sup>1</sup>кафедра терапии ФПК и ППС, <sup>2</sup>кафедра поликлинической терапии

\*Лузина Елена Владимировна, канд. мед. наук, доц. каф. 672090, Чита, ул. Горького, д. 39а. E-mail: el.luz@list.ru

Лечение хронического панкреатита (ХП) является трудной задачей. Начинать его надо с диетических рекомендаций и модификации образа жизни. Краеугольным камнем является отказ от приема алкоголя, это позволяет уменьшить частоту и выраженность болевого абдоминального синдрома. Диета должна содержать достаточно высокое количество белка (130—150 г/сут), ограниченное количество жиров (до 80 г) и углеводов (до 350 г). Питание должно быть дробным (до 5—6 раз в день), малыми порциями.

Терапия направлена на устранение основных клинических синдромов заболевания: болевого абдоминального, внешнесекреторной и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ).

### Синдром абдоминальной боли

Медикаментозное лечение синдрома абдоминальной боли при ХП проводится в следующих направлениях:

- ♦ коррекция оттока секрета ПЖ;
- ♦ создание функционального покоя ПЖ;
- ♦ собственно обезболивание.

С целью коррекции оттока секрета ПЖ применяются различные спазмолитические препараты, арсенал которых на сегодняшний день обширен. Это ингибиторы фосфодиэстеразы (но-шпа, папаверин); холинолитики (атропин, гастроцепин, бускопан); блокатор натриевых каналов (дюспаталин); селективные блокаторы кальциевых каналов (дицетел, спазмомен); донаторы оксида азота (нитраты); регуляторы опиоидных рецепторов (тримедат).

Эффективность в лечении абдоминального болевого синдрома при ХП продемонстрировал мебеверина гидрохлорид (дюспаталин). Известно, что в патогенезе боли при ХП важная роль принадлежит спазму сфинктера Одди и повышению внутрипротокового давления. Дюспаталин воздействует на  $\text{Na}^+$ -каналы, препятствует изменению электрического потенциала мембраны клетки, тем самым ограничивает поступление  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь гладкомышечного волокна и устраняет спазм. Селективность препарата в отношении сфинктера Одди, превышающая в 20—40 раз эффект папаверина, показана еще в 60-х годах прошлого века и подтверждена в современных исследованиях. Так, на кафедре И. В. Маева проведено проспективное открытое несравнительное исследование монотерапии дюспаталином при функциональных расстройствах желчевыводящих путей, в котором участвовало 69 пациентов с сохраненным и удаленным желчным пузырем. Купирование боли отмечалось у 71—77,4% больных.

Для коррекции дисфункциональных расстройств сфинктера Одди может быть использован препарат с селективным механизмом действия — гимекромон (одестон). Гимекромон расслабляет гладкую мускулатуру желчного пузыря и общего желчного протока, снижает базальное давление сфинктера Одди и про-

лонгирует время его открытия. Эффективность препарата в отношении функционирования сфинктера Одди была подтверждена в клинических исследованиях С. В. Насоновой и соавт. У пациентов с болевым синдромом, обусловленным преимущественным спазмом сфинктера Одди, на фоне терапии одестонном авторы получили достоверное сокращение времени спазма, подтвержденное при ультразвуковой серийной холецистографии. Снижение интенсивности боли у 4 из 7 пациентов с ХП на фоне лечения одестонном наблюдала В. А. Максимов и соавт.

Быстрый спазмолитический эффект дают донаторы оксида азота, ингибиторы фосфодиэстеразы, холинолитики, среди которых выделяется селективный препарат бускопан, который, кроме того, оказывает ганглиоблокирующее действие и снижает секреторную активность ПЖ.

Отток секрета ПЖ может быть затруднен вследствие воспаления в зоне большого дуоденального сосочка. В данном случае будет полезным назначение антибактериальных средств. Препаратами выбора являются полусинтетические пенициллины, тетрациклины, цефалоспорины, макролиды, выделяющиеся в достаточных количествах с желчью. Высокие концентрации в ПЖ для большинства аэробных и анаэробных возбудителей обеспечивают фторхинолоны, карбапенемы, метронидазол. Однако профилактическое использование антибиотиков при остром, а особенно при хроническом панкреатите не является доказанным и оценивается неоднозначно.

Следующим направлением лечения является создание функционального покоя ПЖ. Для этого используют голод, антисекреторные препараты, М-холиноблокаторы, аналоги соматостатина, ферменты.

Антисекреторные препараты (блокаторы  $\text{H}_2$ -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы) снижают синтез соляной кислоты и тем самым уменьшают секретинную стимуляцию ПЖ, предотвращают разрушение ферментов в кислой среде желудка.  $\text{H}_2$ -блокаторы непосредственно могут ингибировать внешнесекреторную деятельность ПЖ.

Холинолитики являются препаратами выбора в лечении синдрома абдоминальной боли при ХП, так как нейрогенная стимуляция панкреатической секреции опосредуется блуждающим нервом (ацетилхолином). Не так давно были идентифицированы 5 видов М-холинорецепторов в организме человека, которые локализованы в разных органах и выполняют разные функции. На мембранах ацинарных клеток ПЖ установлена локализация  $\text{M}_3$ -холинорецепторов. Использование селективного холинолитика гиосцина бутилбромида (бускопана), который блокирует именно  $\text{M}_3$ -холинорецепторы, привело к более безопасному и длительному применению препарата, к более эффективному купированию боли. Бускопан блокирует прямой вагусный путь стимуляции ПЖ, уменьшает

синтез соляной кислоты, обладает спазмолитической активностью, а также дает ганглиоблокирующий эффект. За счет этих механизмов обеспечивается обезболивание. Эффективность бускопана была показана в отечественных исследованиях. Л. И. Буторова и соавт. провели открытое рандомизированное исследование с участием 75 больных ХП. Отмечалось снижение интенсивности болей через 1 нед лечения бускопаном на 47%, через 3 нед — на 62%. Т. С. Мишуровская и Е. А. Белоусова сообщили о значительном снижении интенсивности боли за 2 нед лечения бускопаном у 52 больных ХП, причем доза 20 мг 3 раза в день оказалась эффективнее дозы 10 мг 3 раза в день.

Одним из ингибиторов панкреатической секреции является гормон соматостатин, который подавляет синтез секретина и холецистокинина и действует непосредственно на рецепторы ацинарных клеток. Октреотид — синтетический пролонгированный аналог соматостатина. В рандомизированном мультицентровом 4-недельном плацебо-контролируемом исследовании октреотид в суточной дозе 600 мг продемонстрировал эффективность в купировании боли у 65% больных ХП по сравнению с 35% в группе плацебо.

Еще одной возможностью купировать боль при ХП является применение ферментных препаратов с высоким содержанием протеаз. В работах физиологов по изучению регуляции секреции ПЖ было продемонстрировано влияние на этот процесс холецистокинин-рилизинг-фактора (ХЦК-РФ). В межпищеварительный период протеазы (трипсин) разрушают ХЦК-РФ и секреция ПЖ поддерживается на минимальном уровне. В фазу пищеварения при поступлении пищевого химуса ферменты связываются с субстратом, ХЦК-РФ не разрушается и запускается секреция ферментов. По механизму отрицательной обратной связи прием ферментов с высоким содержанием протеаз снижает секрецию ПЖ и купирует боли у больных ХП. Однако такой эффект был получен только у больных с умеренным болевым синдромом, преимущественно у женщин с идиопатическим ХП при использовании безоболочечных ферментов (котазим, виоказа). В дальнейшем этот результат не был подтвержден. Вместе с тем в работах В. Т. Ивашкина и соавт., опубликованных в 2001 г., продемонстрировано купирование болевого синдрома при приеме микросферического панкреатина у больных ХП, причем степень уменьшения боли зависела от степени подавления экзокринной функции ПЖ. Установлена зависимость между дозой ферментного препарата и динамикой купирования боли. В последующем эффективность микросферического препарата креон была подтверждена у 117 больных с болевым синдромом при ХП при применении различных доз фермента (50 000, 100 000, 150 000 ЕД) во время еды. Е. А. Белоусова и соавт. использовали монотерапию креоном в разных дозах и при разных режимах для лечения ХП в сравнении со стандартной терапией и пришли к выводу, что монотерапия креоном эффективна, причем наибольшая эффективность была достигнута при использовании высоких доз препарата за 20 мин до еды.

Третье направление лечения ХП при выраженном болевом синдроме предусматривает адекватное обезболивание. В достижении этой цели ориентируются на рекомендации ВОЗ, адаптированные для больных ХП. На первом этапе используются ненаркотические анальгетики, в частности парацетамол, при неэффективности — слабые наркотические анальгетики. Сле-

дующим шагом является применение мощных наркотических препаратов, в дальнейшем обсуждается возможность хирургических или других инвазивных (эндоскопических) вмешательств.

В заключение необходимо отметить, что не существует золотого стандарта для лечения боли при хроническом панкреатите. Рекомендуется мультидисциплинарный индивидуальный подход к каждому пациенту с учетом индивидуальной картины заболевания.

### **Синдром внешнесекреторной недостаточности**

Синдром внешнесекреторной недостаточности при ХП обусловлен многими причинами. Первичный дефицит ферментов ПЖ развивается вследствие ее атрофии, фиброза или неоплазии. Известно, что ПЖ обладает большими компенсаторными возможностями, и нарушение панкреатической секреции проявляется лишь при тяжелом ее поражении.

Вторичные механизмы более разнообразны, когда в силу ряда причин действие ферментов не может быть реализовано за счет неадекватного поступления желчи в просвет двенадцатиперстной кишки, избыточного бактериального роста в кишке, гипо- или гиперацидных состояний желудка. Значительный вклад в формирование внешнесекреторной недостаточности вносят сосудистые нарушения, которые могут быть следствием диабетической ангиопатии, а также атеросклеротического поражения брюшной аорты и ее ветвей.

Экзокринная недостаточность ПЖ сопровождается метеоризмом, диареей, стеатореей, тошнотой, дефицитом витаминов, микроэлементов, потерей массы тела, мышечной атрофией.

Коррекция синдрома внешнесекреторной недостаточности — достаточно серьезная проблема гастроэнтерологии. Развитие этого синдрома прежде всего требует модификации диеты за счет сокращения доли жира (до 60—40 г в сутки в зависимости от степени недостаточности). С 50-х годов прошлого века для купирования синдрома внешнесекреторной недостаточности используются ферментные препараты.

Требования к ферментным препаратам для заместительной терапии:

- ♦ содержание достаточного количества ферментов;
- ♦ наличие энтеросолюбивой оболочки;
- ♦ равномерное и быстрое перемешивание с пищей;
- ♦ одновременный пассаж ферментов с пищей через привратник в двенадцатиперстную кишку;
- ♦ быстрое освобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;
- ♦ отсутствие желчных кислот;
- ♦ безопасность, отсутствие токсичности.

Одним из важных факторов, определяющих выбор ферментного препарата, является форма его выпуска. В настоящее время не вызывает сомнений максимальная эффективность ферментов в форме мини-микросфер. Две оболочки препарата, одна из которых растворяется в кислой среде, а другая в щелочной, обеспечивают хорошее перемешивание с химусом уже в желудке. Большое количество частиц позволяет добиться максимального соприкосновения препарата с пищевым комком, а их малые размеры способствуют координированному прохождению через привратник с последующим растворением оболочки капсул в щелочной среде двенадцатиперстной кишки.

В настоящее время сложилась концепция применения высоких доз ферментов для заместительной терапии при первичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Установлено, что постпрандиальное поступление липазы составляет примерно 140 000 ЕД/ч в течение 4—6 ч. Мальабсорбция не будет развиваться, если в двенадцатиперстную кишку попадет более 5% от физиологически секретируемой липазы. Таким образом, на прием пищи должно быть не менее 42 000 ЕД липазы. Для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ, например, немецкая гастроэнтерологическая ассоциация рекомендует использовать не менее 105 000—185 000 ЕД липазы в сутки в виде микрокапсулированного панкреатина.

Препаратом, отвечающим всем современным требованиям, является креон, применение которого одобрено Food and Drug Administration (FDA) в 2009 г. Проведенное в 2011 г. двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало высокую эффективность креона для нормализации переваривания жиров при побочных эффектах, сопоставимых с таковыми в группе плацебо. В исследование были включены 54 пациента с ХП, нуждающихся в постоянной заместительной ферментной терапии, средний возраст которых составил 55 лет. На фоне приема креона оценивались клинические проявления, частота и консистенция стула, коэффициент абсорбции жира, а также наличие побочных эффектов. Была достигнута быстрая нормализация массы тела, стула, данных копрограммы, а также значительное уменьшение диспептических жалоб. В отечественном открытом двухэтапном сравнительном исследовании, включающем 140 больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью, проводилось лечение креоном в стартовой дозе не менее 100 000 ЕД FIP липазы в сутки. Через 2 нед терапии наблюдалась редукция метеоризма у 94,3% больных, нормализация стула у 77,9%, купирование стеатореи у 80%, увеличение массы тела в среднем на  $2,1 \pm 0,24$  кг. При анализе англоязычных интернет-ресурсов, включающих клинические исследования, посвященные использованию панкреатических ферментов для лечения внешнесекреторной недостаточности при ХП, муковисцидозе и в послеоперационном периоде хирургического лечения заболеваний ПЖ неопухоловой этиологии, было установлено, что наибольшей эффективностью и безопасностью обладают три ферментных препарата, один из которых креон. Два других средства не зарегистрированы в России. Это дает основания считать мини-микросферы креона в нашей стране препаратом выбора для заместительной терапии экзокринной недостаточности ПЖ.

Вторичная внешнесекреторная недостаточность требует от врача не только скрупулезной диагностики, но и терпения в подборе корректирующей терапии. Одной из частых причин ее неэффективности ряд авторов считают инактивацию энзимов в патологически кислой среде двенадцатиперстной кишки. Поэтому ферментные препараты рекомендуют комбинировать с ингибиторами протонной помпы, особенно при сочетании ХП с гиперацидными гастритами, дуоденостазом. Для ускорения гидролиза нутриентов и замедления процессов атрофии кишечного эпителия с успехом применяются пре- и пробиотики. У части больных с синдромом внешнесекреторной недостаточности ПЖ в связи с ускоренным транзитом содержимого по кишечнику требуется назначение препаратов, ослабляющих кишечную перистальтику (доспаталин и др.).

Могут применяться короткие курсы вяжущих и обволакивающих средств.

Пищеварение — сложный процесс, нормализация которого при ХП требует значительных двусторонних усилий — врача и пациента. Лечение должно подбираться строго индивидуально, с учетом патогенетических механизмов формирования внешнесекреторной недостаточности у каждого конкретного больного.

### **Синдром внутрисекреторной недостаточности (панкреатогенный сахарный диабет)**

Сахарный диабет (СД) на фоне ХП, по различным данным, развивается у 10—90% больных, причем в половине случаев — инсулинзависимый. Распространенность и заболеваемость СД на фоне ХП зависят от географических условий, длительности и вида панкреатита. При длительном бессимптомном течении заболевания, при отсутствии обострений вторичный СД развивается приблизительно в 5% случаев. Однако при хроническом рецидивирующем течении панкреатита 25—30% больных через 20 лет имеют нарушение толерантности к глюкозе, а у 40—50% развивается СД.

Толерантность к углеводам, как правило, нарушается уже на ранней стадии ХП. В редких случаях СД может быть клинической манифестацией ХП, но все же чаще устойчивое нарушение углеводного обмена возникает в среднем через 5 лет после начала основного заболевания.

К причинам панкреатогенного СД относят деструкцию островков Лангерганса и замещение их соединительной тканью, отек ПЖ и подавление трипсином синтеза инсулина. Кроме того, развитию нарушений углеводного обмена может способствовать конституционально обусловленная тканевая инсулинорезистентность (предрасполагающая к возникновению СД 2-го типа), которая встречается в популяции в 10—12% случаев.

При ХП кроме СД может наблюдаться противоположное состояние — гиперинсулинизм. Этот метаболический дефект развивается вследствие увеличения количества и размеров островков Лангерганса, а на поздних стадиях ХП — из-за истощения продукции глюкагона. Гиперинсулинизм возникает на ранних стадиях заболевания и проявляется приступами гипогликемических состояний, которые нередко развиваются утром натощак или на фоне длительного голодания. Учащение приступов гипогликемии приводит к развитию энцефалопатии, проявляющейся ухудшением памяти, изменением почерка, эмоциональной неустойчивостью и апатией.

Симптомы диабета появляются обычно спустя несколько лет после начала ХП. Они затухают другими, более яркими, проявлениями болезни. Нередко диабет при ХП выявляется только с помощью лабораторного исследования. Панкреатогенный СД, в особенности в начале заболевания, протекает легче «эссенциального». Ранними клиническими признаками являются частые инфекции и кожные заболевания. Отмечается склонность к гипогликемическим состояниям. Зависимости между развитием эндокринной и экзокринной недостаточности при ХП не наблюдается. Диабетическая кома и кетонурия развиваются относительно редко. Потребность в инъекциях инсулина у больных панкреатогенным СД сравнительно невысока.

Уровень сахара в крови чаще повышается в период обострения ХП. Это связано с отеком ПЖ и подавле-

нием трипсином продукции инсулина. По мере разрешения клинической картины обострения уровень гликемии, как правило, нормализуется. На поздних стадиях заболевания наблюдается стойкая гипергликемия. Диагноз панкреатогенного СД устанавливается по результатам исследования уровня глюкозы в крови натощак и/или в течение дня (случайное определение) и/или глюкозотолерантного теста. Диагностические критерии СД (ВОЗ, 1999) следующие: уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л; уровень глюкозы в цельной капиллярной крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л; уровень глюкозы в крови через 2 ч после еды (или глюкозотолерантный тест, или при случайном определении)  $\geq 11,1$  ммоль/л.

С целью изучения толерантности к глюкозе и секреции инсулина у больных с ХП было проведено 15-летнее исследование. Установлено, что уровень С-пептида у больных ХП и нормальной толерантностью к глюкозе оказался значительно ниже, чем у здоровых людей. У пациентов с панкреатогенным СД количество этого белка регистрировалось на более низком уровне, чем у пациентов с «эссенциальным» СД 2-го типа без ожирения. За период наблюдения выявлено, что у больных ХП показатели С-пептида постепенно снижаются, од-

нако даже при наличии диабета его уровень никогда не достигает значений, наблюдаемых при СД 1-го типа.

Для коррекции уровня сахара в крови при обострении ХП используют дробные дозы инсулина короткого действия. Суточная потребность чаще не превышает 20—30 ед. и зависит от исходного уровня гликемии, характера питания и физической активности больного. Не следует снижать уровень глюкозы в крови ниже 4,5 ммоль/л из-за опасности гипогликемии. В период ремиссии заболевания при стабилизации СД возможна попытка перевода пациента на пероральные сахароснижающие препараты.

Приступы боли при обострении ХП обычно приводят к ситофобии (больные боятся принимать пищу) и тем самым способствуют развитию гипогликемии. В связи с этим очень важно принять меры для ослабления боли с помощью анальгетиков.

При проведении ферментной терапии у больных ХП усиливается всасывание нутриентов, что приводит к увеличению потребности в инсулине. При сохранении его прежней дозы возможно существенное повышение уровня глюкозы в крови и развитие кетоацидоза. В этой ситуации пациенты нуждаются в проведении своевременной коррекции сахароснижающей терапией.

Поступила после доработки 07.02.12