

О НОВЛЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ АМЕРИКАНСЬКОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ ДЛЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ ЩОДО ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕкНПЗ) спричинена неспроможністю підшлункової залози (ПЗ) забезпечувати надходження потрібної кількості травних ферментів у тонкий кишківник для травлення їжі та задоволення нутритивних і метаболічних потреб. Потреба у ферментах залежить

від специфічних потреб у макро- та мікронутрієнтах; рівня споживання цих нутрієнтів; анатомічних і функціональних особливостей тонкого кишківника; наявності кишкових захворювань і адаптивних здатностей організму.

Клінічно ЕкНПЗ характеризується різними дефіцитами мікро- й макронутрієнтів, передусім есенціальних жирів і жиророзчинних вітамінів, шлунково-кишковими симптомами мальдигестії

та покращенням стану пацієнта на тлі модифікації способу життя, оптимізації дієти та призначення адекватної ферментозамісної терапії – ФЗТ (рис. 1 і 2).

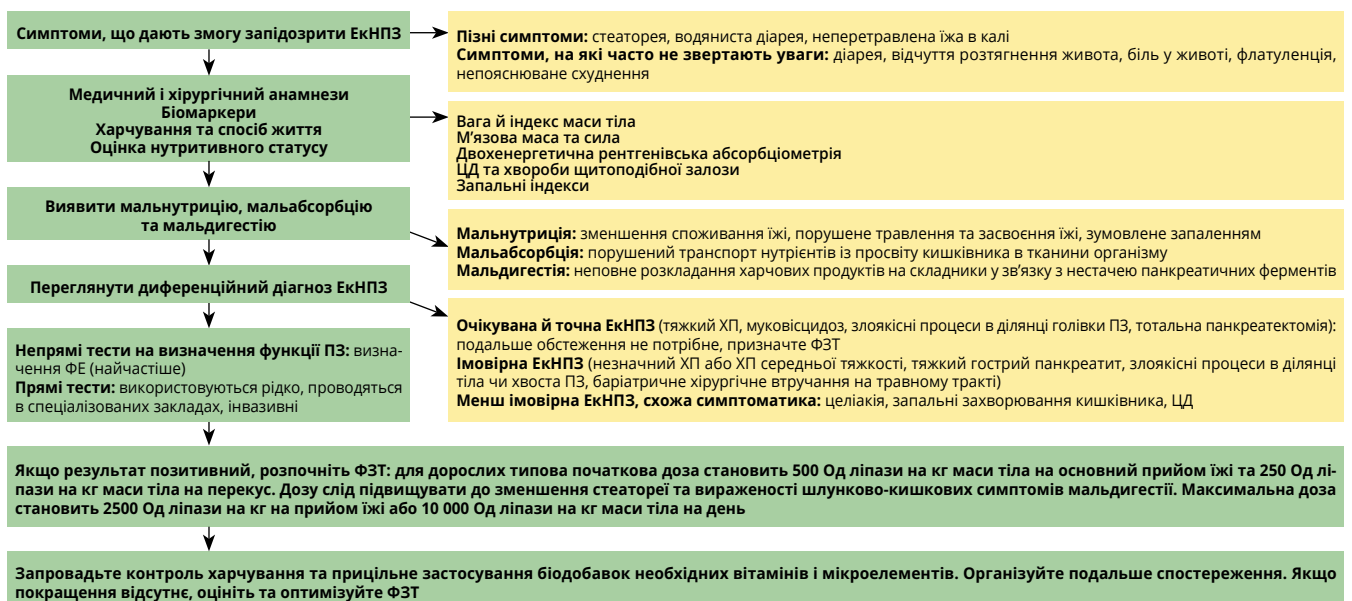


Рис. 1. Алгоритм дій за підозри на ЕкНПЗ

Примітки: ЦД – цукровий діабет; ХП – хронічний панкреатит; ФЕ – фекальна еластаза.

КОЛИ ЗАПІДОЗРИТИ ЕКНПЗ	+	ЯК ДІАГНОСТУВАТИ ЕКНПЗ	+	ЯК АДЕКВАТНО ПРОЛІКУВАТИ ЕКНПЗ	+	ОЧІКУВАНИЙ РЕЗУЛЬТАТ
Стани високого ризику: ХП, гострий панкреатит, рецидивний гострий панкреатит, муковісцидоз, аденокарцинома проток ПЗ Стани помірного ризику: хвороби дванадцятипалої кишки, тривалий ЦД, гіперсекреторні стани Клінічні прояви: стеаторея, діарея, здуття, зниження маси тіла		ФЕ: стартове обстеження, що виконується при високій ймовірності хвороб ПЗ та наявності ознак мальдігестії Візуалізаційні дослідження для виявлення фонових захворювань ПЗ Оцінка функції ПЗ (інвазивна, часозатратна, доступна в спеціалізованих закладах)		Оптимізувати ФЗТ Призначити добавки вітамінів Модифікувати спосіб життя (вживати їжу з високим умістом білка, уникати вживання алкоголю та куріння) Застосувати профілактичні заходи (щорічно оцінювати статус за основними мікронутрієнтами й визначати рівень глюкози та глікованого гемоглобіну; раз на 2 роки виконувати двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію)		Покращення якості життя завдяки контролю симптомів Зменшення довгострокових несприятливих наслідків нелікованої ЕКНПЗ

Рис. 2. Алгоритм дій у разі ЕКНПЗ

У цьому огляді представлено твердження найкращої клінічної практики, які варто використовувати в процесі спільного прийняття рішень.

Твердження 1. ЕКНПЗ слід запідозрити в пацієнтів із високим ризиком цього стану, зокрема в осіб із ХП, рецидивним гострим панкреатитом, аденокарциномою проток ПЗ, муковісцидозом і анамнезом хірургічних утручань на ПЗ.

ЕКНПЗ розвивається в більш ніж ½ пацієнтів із ХП; ризик залежить від тривалості, стадії й етіології процесу. За хронічного вживання алкоголю, куріння, обструкції, атрофії або кальцифікації проток ПЗ та ЦД ймовірність ЕКНПЗ перевищує 80%. Зазвичай ЕКНПЗ розвивається через 5-10 років персистенції хвороби. За наявності муковісцидозу ЕКНПЗ переважно виникає вже при народженні або в ранньому дитинстві (у 85%).

Частка ЕКНПЗ у разі неоперабельної аденокарциноми проток ПЗ становить 50-92%, у разі операбельної – 40-50% до лікування та 75% після лікування, оскільки будь-яка резекція залози спричиняє ЕКНПЗ.

Твердження 2. ЕКНПЗ слід запідозрити в пацієнтів із помірним ризиком цього стану, зокрема при хворобах дванадцятипалої кишки, включаючи целиацію та хворобу Крона, анамнезі хірургічних утручань на тонкому кишківнику, тривалому ЦД та гіперсекреторних станах (наприклад, синдромі Золлінгера – Еллісона).

У пацієнтів із фоновими хворобами ПЗ інші патологічні стани травної системи можуть перекриватися з ЕКНПЗ й імітувати її. Оскільки шлунок і дванадцятипала кишка є сенсорними органами, які активують ПЗ, їхні хвороби або хірургічні втручання на цих органах можуть провокувати ЕКНПЗ.

Твердження 3. Клінічні ознаки ЕКНПЗ включають стеаторею з діареєю або без неї, зниження маси тіла, здуття живота, флатуленцію, дефіцити жиророзчинних вітамінів і білково-калорійну мальнотрицію.

Як синдром ЕКНПЗ являє собою комбінацію ознак і симптомів. У разі ХП ЕКНПЗ розвивається поступово, тому клінічні ознаки та симптоми можуть бути маловираженими.

Кишкові симптоми є наслідком мікробного травлення невсмоктаних нутрієнтів, а системні – наслідком мальдігестії та мальабсорбції мікро- й макронутрієнтів. Найпоширенішими системними проявами ЕКНПЗ є остеопороз, переломи кісток, саркопенія, зниження якості життя, висока кількість ускладнень хірургічних утручань.

Твердження 4. Визначення ФЕ є найкращим стартовим діагностичним обстеженням. Воно має проводитися у твердому або напівтвердому зразку калу. Рівень ФЕ <100 мкг/г калу є надійним доказом ЕКНПЗ, натомість показники на рівні 100-200 мкг/г калу не дають можливості точно встановити діагноз.

Безпосереднє визначення складу секрету ПЗ, який виділяється у дванадцятипалу кишку, є найточнішим методом оцінки екзокринної функції залози, проте цей метод інвазивний, часозатратний і неприємний для пацієнта, тому переважно використовуються непрямі тести, як-от визначення ФЕ-1. Цей метод є простим, неінвазивним і відносно недорогим. Головним обмеженням визначення ФЕ є те, що цей метод нечутливий до ЕКНПЗ легкого ступеня.

Метод є найточнішим при аналізі сформованих або напівсформованих калових мас. У разі водянистого калу ФЕ розводиться, тому можливе отримання хибного результату – меншого, ніж насправді, показника.

У пацієнтів із високою ймовірністю ЕКНПЗ (наприклад, у осіб зі стеатореєю на тлі встановленого діагнозу хвороби ПЗ) ФЗТ можна розпочинати й без визначення вмісту ФЕ-1.

Твердження 5. Визначення ФЕ може проводитися під час ФЗТ.

Екзогенна ФЗТ не впливає на результат аналізу на ФЕ-1. Повторні вимірювання вмісту ФЕ-1 не дають змоги оцінити відповідь на лікування.

Твердження 6. Визначення вмісту жиру в калі потрібно рідко й має проводитися на тлі дієти з високим умістом жиру. Кількісне визначення вмісту жиру зазвичай є непрактичним для рутинного клінічного застосування.

Стеаторею – основну клінічну ознаку ЕкНПЗ – визначають як коефіцієнт усмоктування жирів <93% (при цьому >7% спожитого жиру виявляють у калі). Кількісне визначення стеатореї потребує дотримання дієти з відомим умістом жирів протягом 5 днів і збору калових мас за останні 3 дні з цих 5. Тому вказане обстеження є тяжким для пацієнта й використовується переважно в клінічних дослідженнях. Вимірювання жиру в калі за допомогою фарбування суданом є неспецифічним для ЕкНПЗ.

Визначення вмісту жиру в калі слід розглянути при непереконливих клінічних ознаках ЕкНПЗ, для виявлення стеатореї або для діагностики неадекватної клінічної відповіді на ФЗТ.

Твердження 7. Відповідь на пробне застосування панкреатичних ферментів не є надійним критерієм діагностики ЕкНПЗ.

ФЗТ є ефективним методом лікування ЕкНПЗ. Пацієнти з неспецифічними симптомами (здуттям живота, надмірним газоутворенням, різко неприємним запахом калу) можуть відзначати певне зменшення цих симптомів на тлі ФЗТ, але ці симптоми є неспецифічними, тому перед початком ФЗТ бажано визначити ФЕ.

Твердження 8. Крос-секційні візуалізаційні обстеження (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія й ендоскопічна ультрасонографія) не здатні виявити ЕкНПЗ, хоча вони відіграють важливу роль у діагностиці добро- та злоякісних хвороб ПЗ.

Візуалізаційні обстеження дають змогу виявити фонові хвороби ПЗ, як-от новоутворення, кальцифікувальний панкреатит, значну атрофію ПЗ. Для візуалізації анатомії проток залози використовується магнітно-резонансна ретроградна холангіопанкреатографія із секретинним підсиленням.

Твердження 9. Дихальні тести та прямі тести для визначення функції ПЗ є багатообіцяльними, але не є широко доступними в США.

ЕкНПЗ можна діагностувати за допомогою зменшення травлення жирів у тонкому кишківнику. Дихальні тести було розроблено для вимірювання ступеня травлення тригліцеридів із міченим вуглецем ^{13}C або ^{14}C . Ці тригліцериди перетравлюються панкреатичною ліпазою, в результаті чого у видихуваному повітрі визначаються $^{13}\text{CO}_2$

або $^{14}\text{CO}_2$. Оскільки травлення є тривалим процесом, може бути потрібний тривалий забір видихуваного повітря. Крім того, вміст $^{14}\text{CO}_2$ легко вимірюється, але цей газ радіоактивний, натомість $^{13}\text{CO}_2$ – не радіоактивний, але його визначення потребує мас-спектрометрії.

Дихальні тести визначають травну активність, а не кількість ферментів. Їх можна проводити повторно для визначення ефективності ФЗТ.

Твердження 10. Після встановлення діагнозу ЕкНПЗ потрібне лікування за допомогою ФЗТ. Якщо залишити ЕкНПЗ нелікованою, вона призведе до ускладнень, асоційованих із мальабсорбцією й мальнутрицією, та матиме несприятливий вплив на якість життя.

Після встановлення діагнозу ЕкНПЗ для оцінки стану травної й ендокринної систем пацієнта потрібна робота мультидисциплінарної команди фахівців, у тому числі дієтолога, якому слід оцінити нутриціологічні потреби та специфічні дефіцити (вітамінів А, D, Е, К, B_{12} , селену тощо). За наявності предіабету або ЦД необхідне лікування в ендокринолога.

Ендоскопічне або хірургічне дренування проток ПЗ, хоча й зменшує біль, не є ефективним у профілактиці або лікування ЕкНПЗ.

ФЗТ є важливою складовою лікування ЕкНПЗ різних причин, у тому числі при муковісцидозі та раку ПЗ після панкреатодуоденектомії.

Неможливість адекватної ФЗТ призводить до збереження симптомів мальдигестії, дефіцитів мікро- та макронутрієнтів, низької якості життя й підвищеної смертності.

Твердження 11. Після встановлення діагнозу ЕкНПЗ потрібне лікування за допомогою ФЗТ. Якщо залишити ЕкНПЗ нелікованою, вона призведе до ускладнень, асоційованих із мальабсорбцією та мальнутрицією жирів, і матиме несприятливий вплив на якість життя.

Препарати для ФЗТ містять ліпазу, амілазу та суміш протеаз. Препарати, не покриті кишковорозчинною оболонкою, потребують додаткового застосування кислотознижувальних засобів для запобігання кислотній денатурації ліпази й інших травних ферментів.

Препарати, які містять однакову кількість ліпази, є еквівалентними, тому в більшості випадків причини для переходу з одного засобу на інший відсутні. Найчастіше причиною заміни препарату є його вартість.

Твердження 12. Препарати для ФЗТ варто приймати під час їди, розпочинаючи з щонайменше 40 000 Од ліпази на один основний прийом їжі та 20 000 Од на один перекус (для дорослих). Подальше дозування можна пристосувати до розміру порції та вмісту жиру.

ФЗТ впливає на їжу, а не на ПЗ, тому препарати потрібно приймати під час їди, щоб забезпечити максимальне змішування й оптимальне травлення нутрієнтів.

В організмі людини наявні альтернативні механізми травлення білків і вуглеводів, але не жирів, тому при ФЗТ акцент має ставитися на балансі дози ліпази та вмісту жиру в їжі. Під час основного прийому їжі здорова ПЗ виробляє приблизно 900 000 Од ліпази, але для профілактики стеатореї потрібно лише 90 000 Од. Навіть у високих дозах ФЗТ є не такою ефективною, як нормальна панкреатична секреція та не корегує стеаторею повною мірою.

У більшості пацієнтів з ЕкНПЗ зберігається залишкова панкреатична функція, тому 40 000-50 000 Од ліпази є достатньою дозою для основного прийому їжі. Для великих прийомів їжі або прийомів їжі з високим умістом жиру дозу можна збільшити; дози >120 000 Од ліпази потрібні рідко. Для дітей і дорослих із тяжким ХП, як у разі муковісцидозу, типовою стартовою дозою є 500 Од ліпази на кг маси тіла на основний прийом їжі та 250 Од – на перекус. Максимальною дозою при муковісцидозі є <10 000 Од ліпази на кг маси тіла на день або <4000 Од на 1 г жиру в харчуванні на день.

Адекватність ФЗТ оцінюють за частотою дефекації, інтенсивністю стеатореї, динамікою ваги, рівнями жиророзчинних вітамінів, м'язовою функцією. Зазвичай ФЗТ варто продовжувати протягом усього життя, проте при хорошому самопочутті можна зменшити дозу.

Твердження 13. Пацієнтам потрібне рутинне призначення добавок жиророзчинних вітамінів і моніторинг їх умісту. Модифікація харчування включає дієту з низьким або помірним умістом жиру, часте харчування невеликими порціями й уникнення дієт із дуже низьким умістом жиру.

Дієти з дуже низьким умістом жиру можуть спричиняти дефіцит есенційних жирних кислот і жиророзчинних вітамінів, тому на момент установлення діагнозу ЕкНПЗ та раз на рік потрібний скринінг щодо вітаміно- та мінералодефіцитів.

Твердження 14. Показниками успішної ФЗТ є зменшення стеатореї й асоційованих шлунково-кишкових симптомів; набір ваги та м'язової маси, покращення функції м'язів; нормалізація вмісту жиророзчинних вітамінів.

ФЗТ слід оцінювати для забезпечення прийому адекватних доз препарату та з'ясування потреби в додатковому призначенні антагоністів H_2 -гістамінових рецепторів або інгібіторів протонної помпи.

Твердження 15. ЕкНПЗ слід моніторувати, для чого потрібно визначити вихідні показники нутритивного статусу (індекс маси тіла, оцінка якості життя та вміст жиророзчинних вітамінів). Варто також виконати двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію та повторювати її раз на 1-2 роки.

При ЕкНПЗ потрібний ретельний моніторинг нутритивного статусу, в тому числі антропометричних показників (зріст, вага, сила рукостискання, м'язова маса, індекс маси тіла), сироваткових біомаркерів і клінічних параметрів (фізична активність, харчування, вживання алкоголю, куріння, ситофобія, біль у животі, здуття живота, частота дефекацій, стеаторея).

У стабільних пацієнтів із ХП слід щорічно визначати вміст жиророзчинних вітамінів і сироваткових маркерів мальнутриції (преальбуміну та ретинол-зв'язувального білка), вітаміну B_{12} , фолатів, тіаміну, селену, цинку й магнію, а також проводити скринінг на ЦД (визначення вмісту $HbA1c$). Зважаючи на високу частоту порушень метаболізму кісткової тканини, в пацієнтів з ЕкНПЗ слід визначати вихідну щільність кістки за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії та повторювати це вимірювання раз на 1-2 роки. При виявленні остеопенії або остеопорузу потрібно забезпечити належний рівень уживання кальцію та вітаміну D, регулярні фізичні навантаження з вагою, уникати алкоголю й куріння.

ВИСНОВКИ

Щоб уникнути ускладнень у довгостроковій перспективі, ЕкНПЗ потрібно вчасно діагностувати та лікувати. Адекватна ФЗТ покращує якість життя завдяки досягненню контролю симптомів і зменшує захворюваність і смертність. Існує потреба в удосконаленні лікування ЕкНПЗ, зокрема розробленні кращих діагностичних методів, збільшенні доступності ФЗТ і створенні нових потужніших препаратів.

Література

Whitcomb D.C., Buchner A.M., Forsmark C.E. AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review. *Gastroenterology*. 2023; 165 (5): 1292-1301. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.

Креон®

Панкреатин

КРЕОН МІНІМІКРОСФЕРИ®



Містить панкреатин у найефективнішій формі випуску²⁻⁴



Проявляє максимум ліпазної активності **ВЖЕ ЧЕРЕЗ 15 ХВИЛИН**⁴ після потрапляння у ДПК (рН 6)⁵



Креон мінімікросфери® допомагає перетравлювати **максимальний об'єм їжі**⁵



Підтримує власне травлення, **не пригнічуючи роботу підшлункової залози**^{1,5}

Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення

ДПК – дванадцятипала кишка

1. Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Корниенко Е. А., Приворотский В. Ф. Болезни поджелудочной железы у детей. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2019. – 528 с.
2. Захаренко С. М., Мехтиев С. Н. Ферментные препараты в патогенетической терапии диарейных инфекций // Детские инфекции. – 2010. – № 3. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fermentnye-preparaty-v-patogeneticheskoy-terapii-diareynyh-infektsiy/viewer>. – Дата обращения: 12.07.2022. 3. Löhr J.-M. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar; 5 (2): 153–199. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон®. 5. Löhr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.

КОРТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

Регістраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково.

Склад: 1 капсула містить панкреатин у гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ).

Лікарська форма. Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

Код АТХ A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати.

Показання. Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастростомія за Більротом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Особливості застосування. У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування.

Діти. Креон® можна застосовувати дітям.

Спосіб застосування та дози. Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (рН<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (рН<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори.

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам спожитого жиру.

Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози: дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закусці.

Побічні реакції. Дуже часто відмічалась біль у животі*, часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*. *Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо.

Нечастими були висипання; з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину.

Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії не проводилися.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторізі ГмбХ, Німеччина.

Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 16.05.2022 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися ТОВ Абботт Україна: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2, 7 поверх.

Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2289895

