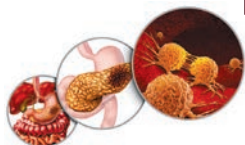


РАЦІОНАЛЬНЕ ПРИЗНАЧЕННЯ ФЕРМЕНТІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПАЦІЄНТАМ ІЗ РАКОМ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ



Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Щороку лише в США діагностують майже 64 000 нових випадків раку підшлункової залози (ПЗ). Рак ПЗ вважається четвертою основною причиною смерті від раку в осіб обох статей, показник 5-річної виживаності становить лише 12% [1]. Більшість пухлин розвивається з протокового епітелію головки ПЗ, спричиняючи механічну обструкцію відтоку панкреатичного соку, що призводить до екзокринної панкреатичної недостатності (ЕПН) [2]. У багатоцентровому дослідженні, в якому взяли участь пацієнти з екзокринним раком ПЗ (n=185), описано найпоширеніші ознаки та симптоми цієї хвороби: астенія (86%), анорексія (83%), втрата ваги (85%), абдомінальний біль (79%), жовтяниця (55%), знебарвлені або глинисті випорожнення (54%), нудота (51%), діарея (44%), блювання (33%) та стеаторея (25%), які можуть посилюватися на тлі ЕПН [3]. Пацієнти з ЕПН часто скаржаться на метеоризм із неприємним запахом, здуття живота та загострення болю під час їди. Характерною є мальабсорбція жирів, тому пацієнти схильні до розвитку дефіциту жиророзчинних вітамінів. Наприклад, нічна сліпота виникає через дефіцит вітаміну А, метаболічні хвороби кісток (остеомалія або остеопороз) – через недостатність вітаміну D, активація окислювального стресу в клітинах – через нестачу вітаміну Е, порушення зсідання крові – через дефіцит вітаміну К [4].

Майже у двох третин пацієнтів із пухлинами головки ПЗ розвивається ЕПН, яка з прогресуванням хвороби починає турбувати 9 із 10 пацієнтів [5]. До чинників, які спричиняють розвиток ЕПН у разі раку ПЗ, відносять обструкцію пухлиною головної панкреатичної протоки, зниження секреції холецистокініну, зменшення доставки бікарбонату та втрату первинної паренхіми залози, в тому числі після хірургічної резекції й опромінення [6]. Значне пошкодження нервів після видалення лімфатичних вузлів під час утручання на ПЗ також може призвести до асинхронності між надходженням жовчі та ферментів, зниження стимуляції ПЗ.

Діагностичні візуалізаційні дослідження, як-от комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ендоскопічне ультразвукове дослідження, не можуть точно діагностувати ЕПН. У хворих із тяжким перебігом ЕПН спостерігається підвищена концентрація жиру в калі. Тест на фекальну еластазу (ФЕ) є найбільш чутливим і специфічним дослідженням функції ПЗ [7]. ФЕ, фермент ПЗ, залишається стабільним під час транзиту шлунково-кишковим трактом (ШКТ). Уміст ФЕ 100-200 мкг/г калу свідчить про легку та помірну панкреатичну недостатність, тоді як рівень <100 мкг/г указує на тяжку ЕПН. Однак водяниста діарея може призвести до хибнопозитивного результату тесту через розведення зразка калу. Захворювання, котрі впливають

на поглинання жирних кислот слизовою оболонкою (хвороба Крона, синдром надмірного бактерійного росту, непереносимість лактози, лямбліоз, холестаза та інші хвороби жовчовивідних шляхів, коліти, целіакія та синдром короткої кишки), також можуть спричинити зменшення вмісту ФЕ [8]. Цей факт треба брати до уваги, якщо пацієнт погано відповідає на замісну ферментну терапію (ЗФТ), оскільки також може відзначатися супутня гастроінтестинальна патологія. Утім, дослідження ФЕ не є обов'язковою умовою для призначення ЗФТ через високу поширеність ЕПН у хворих на рак ПЗ. Емпіричне застосування ЗФТ рекомендується за підозри на мальабсорбцію жирів, яка характеризується здуттям живота, стеатореєю, діареєю та втратою ваги [7].

Паліативна медицина є невід'ємною частиною й основою лікування хворих на рак ПЗ. Прояви ЕПН можна полегшити за допомогою ЗФТ, однак цьому зазвичай не навчають у паліативній медицині. Крім того, основною проблемою ЗФТ є її недостатнє використання в когорті хворих на рак ПЗ. У ретроспективному дослідженні, проведеному за участю хворих на рак ПЗ (n=4554), лише 21,7% пацієнтам призначили ЗФТ, тоді як справжня поширеність ЕПН є значно вищою [12]. Метою цієї статті є наведення огляду ЗФТ й описання доцільності її використання для полегшення симптомів, спричинених раком ПЗ.

ФАРМАКОЛОГІЯ

Загальними показаннями до проведення ЗФТ є рак ПЗ, внутрішньопротокові папілярні муцинозні неоплазії, передракові муцинозні кісти, доброякісні пухлини ПЗ, панкреатектомія, муковісцидоз і хронічний панкреатит (ХП) [14, 15]. Аденокарцинома протока ПЗ є домінувальним (>90% випадків) підтипом екзокринного раку ПЗ, за якої показник загальної 5-річної виживаності становить лише 8,5% [15, 16]. Муковісцидоз є найпоширенішою причиною ЕПН у дітей, остання може впливати на їхній ріст через мальабсорбцію поживних речовин [17]. ХП є основною причиною ЕПН серед дорослих [14]. Прогресивне запалення ПЗ, котре виникає на тлі ХП, може призвести до погіршення стану паренхіми ПЗ і, як наслідок, до панкреатичної недостатності, що зумовлює виникнення мальнутриції, втрату ваги та стеаторею [18].

ЗФТ допомагає покращити травлення та засвоєння поживних речовин. Капсули з панкреатичними ферментами не діють системно, оскільки ферменти не всмоктуються в ШКТ [19]. Капсули мають кишковорозчинну оболонку, яка допомагає протистояти її руйнуванню, коли капсула потрапляє в кисле середовище шлунка. Ферменти вивільняються лише тоді, коли капсула досягає дванадцятипалої кишки (ДПК), де рівень рН >5,5 [20]. У пацієнтів, які отримують ЗФТ, відзначають різке зниження вмісту жиру в калі [21]. Фундаментальний принцип ЗФТ полягає в тому, що достатня кількість ферментів ПЗ має змішуватися з їжею при відповідному рівні рН середовища для забезпечення найбільшої ферментативної активності. Пацієнти повинні суворо дотримуватися детальних інструкцій щодо застосування ЗФТ, які наведено нижче.

ФАРМАКОДИНАМІКА

Нездатність повністю перетравлювати жири призводить до мальдигестії або мальабсорбції. У клінічних дослідженнях застосування ЗФТ у вигляді суміші амілази, ліпази та протеази сприяло вірогідному покращенню коефіцієнта всмоктування жиру й абсорбції азоту, що супроводжувалося збільшенням ваги й індексу маси тіла [17].

За прогнозами, майже 85% пацієнтів із раком ПЗ втратять масу тіла [3]. Невелике дослідження довело, що комбіноване призначення 8-тижневої ЗФТ з одночасним консультуванням із питань дієтичного харчування сприяло меншому зниженню маси тіла в пацієнтів із нерезектабельною головною ПЗ порівняно з плацебо (0,7 проти 2,2 кг відповідно) [23]. Це може свідчити про те, що ЗФТ здатна запобігти подальшій втраті ваги за умов активного лікування мальабсорбції жирів. Інше

дослідження показало зменшення відчуття порушення травлення, світло-жовтих випорожнень і наявності видимих харчових частинок у калі в тих пацієнтів, які приймали ЗФТ належним чином [24, 25].

МЕХАНІЗМ ДІЇ

Препарати для ЗФТ отримують із ПЗ свиней. Капсули містять комбінацію ліпаз, протеаз і амілаз, які каталізують гідроліз жирів до гліцерину та жирних кислот, білків – до пептидів і амінокислот, крохмалю – до декстринів і коротколанцюгових вуглеводів відповідно. ДПК має більш лужне (основне) середовище рН через секрецію бікарбонату ПЗ та жовчі печінкою. Кишковорозчинна оболонка ферментних препаратів (ФП) спеціально розроблена для розчинення в ДПК, що забезпечує вивільнення ферментів [20].

ФАРМАКОКІНЕТИКА

ФП мінімально всмоктуються в ШКТ; отже, вони не потрапляють у кровоток у значній кількості та не є системно активними. Вплив ЗФТ обмежується просвітом кишківника, де вона допомагає розщеплювати їжу до компонентів, що всмоктуються. ФП повністю виводяться з калом. Оскільки ФП діють локально в ШКТ, обсяг розподілу їх, зв'язування з білками, метаболізм, елімінація, період напіввиведення та кліренс не мають значення [14].

ДОЗУВАННЯ ТА ФОРМИ ВИПУСКУ

Дозування ФП ґрунтується на вимірюванні вмісту ліпази. Початкова доза ЗФТ становить 500 ОД ліпази на кілограм маси тіла на один прийом їжі. Дозування треба змінювати залежно від вмісту жирів у раціоні харчування, клінічних симптомів і тяжкості стеатореї [14]. Зменшення стеатореї до 15 г жиру на добу спостерігається при додаванні ЗФТ у дозі 25 000-40 000 ОД ліпази за один прийом їжі. Однак дози мають значною мірою залежати від тяжкості хвороби й обсягу їжі [27]. Крім того, половину розрахованої для пацієнта дози рекомендується приймати під час перекусів.

ФП не є біоеквівалентними та взаємозамінними, оскільки їхні лікарські форми відрізняються за концентрацією ліпази, протеази й амілази. Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) схвалило загалом п'ять препаратів із кишковорозчинною оболонкою: Креон®, Зенпеп®, Панкреаза®, Пертзі® та Релізорб®. Креон® є загальнодоступним препаратом для ЗФТ, він був першим ФП, схваленим FDA (2009). Препарати з кишковорозчинною оболонкою призначені насамперед для пацієнтів, у яких зберігається

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 їжі⁵



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., Розумовський А.Ю., Хавкін А.І., Корниєнко Е.О., Приворотський В.Ф. Хвороби підшлункової залози у дітей. – М.: ВД «Медпрактика-М», 2019. – 528с.

2. Захаренко С.М., Мехтієв С.М. Ферментні препарати у патогенетичній терапії діарейних інфекцій // Дитячі інфекції. 2010. №3.

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.

КОРотКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

Рестраційні 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 в 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 гастроентеростомія та більротомія); 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 закускі.

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 існуючими захворюваннями. 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 Лабораторі 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, симпозиумах 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.

нормальна секреція шлункового соку. Мікрокапсульована форма Креон® має вирішальне значення в запобіганні дезактивації ферментів. У таблиці наведено рекомендовані дозування ЗФТ у різних вікових категоріях.

ТАБЛИЦЯ. Рекомендовані дози ЗФТ для різних вікових категорій [26, 28-30]	
Вікова група	ОД ліпази
Немовлята	2000-4000 ОД на 120 мл суміші або грудного молока
Діти віком до 4 років	1000 ОД/кг під час їди, 500 ОД/кг під час перекусу
Діти віком від 4 років	500 ОД/кг на один прийом їжі, 250 ОД/кг під час перекусу
Дорослі, початкова доза	50 000 ОД на один прийом їжі, 25 000 ОД під час перекусу
Дорослі, максимальна доза	150 000 ОД на прийом їжі, 70 000 ОД під час перекусу

ТОКСИЧНІСТЬ І ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ

Препарати для ЗФТ діють локально в ШКТ і не всмоктуються значною мірою в кров, тому мають мінімальний ризик системних побічних ефектів [14]. Під час клінічних досліджень і постмаркетингового нагляду за ЗФТ не зафіксовано повідомлень щодо передозування. Клінічні дослідження, в яких використовувалися високі дози ФП, не виявили негативного впливу на легені, ПЗ, печінку та нирки, але відзначили ймовірність виникнення таких симптомів, як діарея й розлад шлунка. Дослідження канцерогенності не проводилися; отже, залишається важливим моніторинг потенційних побічних ефектів [14].

Протипоказань для початку ЗФТ немає, а також не виявлено жодної значущої міжлікарської взаємодії. Оскільки ФП не всмоктуються, не очікується впливу на розвиток плода чи репродуктивну функцію. Невідомо, чи виділяються вони в грудне молоко, але ЗФТ можна безпечно призначати вагітним (категорія С). ФП зазвичай добре переносяться, хоча рідкісні побічні ефекти включають подразнення ротової порожнини, котре переважно спостерігають в осіб, які затримують капсулу в роті

або розжовують її (що не рекомендується). Оскільки ферменти отримують із ПЗ свиней, пацієнтам з алергією на свинину слід отримати відповідну консультацію. Пацієнтів мусульманського або єврейського походження, котрі можуть уникати продуктів зі свинини з релігійних причин, треба проконсультувати щодо походження ФП. Однак деякі релігійні організації дозволили їх використання через відсутність офіційної альтернативи [31].

ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ТЕРАПІЮ

Ефективність ЗФТ можна оцінити за клінічними показниками, як-от зменшення вмісту жиру у випорожненнях, збільшення маси тіла та покращення консистенції випорожнень [24]. Клінічні дослідження довели зменшення симптомів ЕПН уже через 5 днів прийому ФП [32]. Ведення харчового щоденника на початку ЗФТ є чудовою стратегією для оптимізації травлення та відповіді на терапію. У ньому слід документувати прийом специфічної їжі, дозу ФП та полегшення симптомів.

ВИСНОВКИ

Пацієнти з раком ПЗ зазвичай скаржаться на біль, блювання, діарею та стеаторею, які суттєво впливають на якість їхнього життя, заважають повсякденному функціонуванню й обмежують соціальні відносини. ЗФТ здатна зменшити гастроінтестинальні симптоми та покращити виживання; але вона недостатньо використовується в паліативній медицині. Неоптимальне інформування пацієнтів щодо застосування ЗФТ також може призвести до поганої прихильності до лікування. Фармацевти відіграють вирішальну роль у веденні пацієнтів, які приймають ЗФТ, оскільки їхні обов'язки охоплюють різні аспекти догляду за пацієнтами, включаючи медикаментозне лікування, підтримку прихильності до терапії та навчання. Дуже важливо контролювати симптоми раку ПЗ за допомогою ЗФТ, оскільки цей підхід потенційно може мінімізувати вживання опіоїдів і використання протидіарейних препаратів.

Література

Garcia M. Rational prescribing of pancreatic enzymes for patients with pancreatic cancer. *Pharmacy*. 2024; 12 (2): 47. doi: 10.3390/pharmacy12020047.

КОМЕНТАР РЕДАКЦІЇ

Важливість ЗФТ у хворих на рак ПЗ розглядається не лише в цій оглядовій статті, а й у сучасних рекомендаціях Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) «Оновлення клінічної настанови з епідеміології, діагностики та лікування ЕПН: експертний огляд» (2023)*. У положеннях настанови підкреслюється, що:

- ЕПН у хворих на рак ПЗ асоційована з погіршенням якості життя, зменшенням виживаності та зниженням здатності переносити протипухлинне медикаментозне й хірургічне лікування;
- призначення ЗФТ хворим на рак ПЗ, які перенесли панкреатодуоденектомію, покращує прогноз щодо виживання;
- невдача щодо призначення належної ЗФТ в адекватному дозуванні призводить до подовження існування симптомів порушеного травлення, дефіциту мікро- й макронутрієнтів, поганої якості життя та зростання смертності.

У настанові вказуються торгові назви оптимальних препаратів для проведення ЗФТ, і в цьому переліку Креон® займає першу позицію*. Отже, призначення ЗФТ хворим на рак ПЗ рекомендовано експертами AGA, які наполягають на використанні адекватного дозування та передбачають застосування препарату Креон®.

* 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.