**Краткая характеристика процесса пищеварения**

Ферментные препараты - это группа фармакологических средств, способствующих улучшению процесса пищеварения.

Дигестивный процесс начинается в полости рта (полостное пищеварение) и заканчивается на мембранах энтероцитов (мембранное пищеварение):

Углеводы. Расщепление крахмала начинается в ротовой полости (α-амилазой слюны) и продолжается в тонкой кишке под действием α-амилазы панкреатического секрета. В норме количество панкреатической α-амилазы значительно превышает физиологические потребности, однако при нарушении внешнесекреторной функции поджелудочной железы концентрация энзима может снижаться в десятки раз. Расщепление крахмала будет также зависеть от активности ферментов амило-1,6-глюкозидазы и олиго-1,6-глюкозидазы. Затем гидролиз осуществляется на мембране щеточной каемки адсорбированной панкреатической амилазой. Продукт распада крахмала - глюкоза - всасывается энтероцитом с помощью системы натрийзависимого вторичного транспорта.

Белки. В желудке пища подвергается действию соляной кислоты и двух желудочных протеолитических ферментов (пепсина и гастриксина), обеспечивающих гидролиз примерно 10% пептидных связей. Для оптимизации внутриполостного пищеварения в нижележащих отделах желудочно-кишечного тракта необходима нейтральная или щелочная среда, образующаяся при контакте химуса с бикарбонатами антрального отдела желудка и панкреатического секрета. При снижении секреции бикарбонатов наблюдается закисление содержимого двенадцатиперстной кишки до рН<4,0, вследствие чего происходит денатурация панкреатических ферментов, преципитация желчных кислот. Кишечный этап пищеварения осуществляется с помощью ферментов гидролаз, вырабатываемых клетками слизистой оболочки тонкой кишки и поджелудочной железой. Панкреатический секрет содержит ферменты, гидролизующие практически все макронутриенты. Поступление пищевых масс в двенадцатиперстную кишку запускает каскад активации протеаз, который начинается с превращения трипсиногена панкреатического сока в трипсин с помощью энтерокиназы двенадцатиперстной кишки. Далее происходит аутокатализ: сам трипсин активирует трипсиноген, а также проэластазу, прокарбоксипептидазу, профосфолипазу поджелудочной железы. Из химотрипсиногенов образуются химотрипсины, которые тоже обладают свойствами аутокатализа, а также более широкой субстратной специфичностью, чем трипсин. Эластаза также активно расщепляет пептидные связи, особенно образованные аминокислотами с небольшими гидрофобными радикалами. Основной субстрат этого энзима - эластин; ни трипсином, ни химотрипсином он не гидролизуется. В результате расщепления белков перечисленными ферментами образуются олигопептиды, состоящие из 2-3 аминокислотных остатков, гидролиз которых осуществляется карбоксипептидазами до аминокислот. Далее начинается процесс мембранного пищеварения, во время которого происходит конечный этап расщепления оставшихся олигопептидов и транспорт аминокислот. Мембранное пищеварение происходит на ворсинках внешней поверхности апикальных мембран энтероцитов. Здесь расположены не только кишечные пептидазы, ответственные за расщепление олигопептидов до аминокислот, но и адсорбированные ферменты поджелудочной железы.

Жиры. Эмульгированные с помощью желчных кислот жиры расщепляются панкреатической липазой.

Синдром нарушенного пищеварения (мальдигестия) - комплекс кишечных симптомов, причиной которых является недостаточное переваривание пищевых веществ. Мальдигестия может быть гастрогенной, панкреатогенной и энтерогенной. Расстройства полостного пищеварения наблюдаются при алиментарных погрешностях, дисфункции и различных заболеваниях желудка, тонкой кишки, поджелудочной железы, печени, желчевыводящих путей или при сочетанной патологии. Сопутствующие моторные нарушения могут охватывать несколько отделов пищеварительного тракта и ухудшать контакт химуса с ферментами. Впоследствии возникают расстройства пристеночного пищеварения, а затем и всасывания (мальабсорбция).

Пищеварительные ферменты широко используются при различной гастроэнтерологической патологии: заболеваниях желудка, тонкой и толстой кишки, желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Показаниями для назначения ферментной терапии служат нарушения секреции эндогенных ферментов, расстройства всасывания пищевых веществ и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

**Виды и причины нарушений пищеварения**

Нарушения процесса пищеварения различной степени выраженности встречаются практически при всех заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Причины нарушения пищеварения чрезвычайно многообразны и могут быть следующими:

Недостаточность полостного пищеварения:

вследствие панкреатогенной внешнесекреторной недостаточности при:

хроническом панкреатите, камнях поджелудочной железы,

субтотальной панкреатэктомии,

раке поджелудочной железы,

свищах поджелудочной железы,

муковисцидозе,

квашиоркоре;

снижения активности энтерокиназы и инактивация панкреатических ферментов в кишке при:

синдроме Золлингера-Эллисона,

язвенной болезни двенадцатиперстной кишки,

дуодените,

дисбиозе тонкой кишки;

нарушения транзита кишечного содержимого и нарушения смешивания ферментов с пищевым химусом при:

дуодено- и гастростазе,

интестинальной псевдообструкции,

синдроме раздраженного кишечника,

состояниях после ваготомии и дренирующих операций;

снижения концентрации ферментов в результате разведения при:

постгастроэктомическом синдроме,

дисбиозе тонкой кишки,

состоянии после холецистэктомии;

нарушения продукции холецистокинина, панкреозимина, секретина, дефицита желчных кислот в тонкой кишке врожденного или при:

билиарной обструкции,

тяжелых гепатитах,

первичном билиарном циррозе,

патологии терминального отдела тонкой кишки,

дисбиозе тонкой кишки,

лечении холестирамином;

гастрогенной недостаточности при:

резекции желудка, гастрэктомии,

атрофическом гастрите.

. Нарушение пристеночного пищеварения при:

дефиците дисахаридаз (врожденная, приобретенная лактазная или другая дисахаридазная недостаточность),

нарушении внутриклеточного транспорта компонентов пищи в результате гибели энтероцитов (Болезнь Крона, глютеновая энтеропатия, саркоидоз, радиационный, ишемический и другие энтериты).

3. Нарушение оттока лимфы от кишечника (обструкция лимфатических протоков) при:

лимфангэктазии,

лимфоме,

туберкулезе кишки,

карциноиде.

. Сочетанные нарушения при:

сахарном диабете,

лямблиозе,

гипертиреозе,

гипогаммаглобулинемии,

амилоидозе,

СПИДе.

Практически все вышеуказанные состояния в той или иной степени являются показаниями к назначению ферментной терапии. Несмотря на многообразие причин, вызывающих нарушение пищеварения, наиболее выраженные расстройства вызывают заболевания поджелудочной железы, которые сопровождаются первичной панкреатической недостаточностью. Она возникает при заболеваниях поджелудочной железы, сочетающихся с недостаточностью её внешнесекреторной функции (хронический панкреатит, фиброз поджелудочной железы и т.д.). В клинической практике чаще встречается вторичная или относительная недостаточность поджелудочной железы, как правило, вызываемая приемом необычной пищи, ее избыточным количеством или временными расстройствами функционирования поджелудочной железы. Панкреатическая недостаточность ограничивает усвоение пищи и может привести к нарушению процессов всасывания. Заместительная ферментная терапия является основным направлением в терапии больных с синдромом нарушенного пищеварения, особенно при невозможности устранения причин его развития.

В настоящее время в клинической практике имеется большое число ферментных препаратов, отличающихся комбинацией компонентов, энзимной активностью, способами производства и формами выпуска. Выпускаются пищеварительные ферменты в виде таблеток, порошка или капсул, содержащих микрогранулы с энтеросолюбильной оболочкой. По своему составу ферментные препараты делятся на содержащие экстракт слизистой оболочки желудка, панкреатин (экстракт поджелудочной железы, обычно свиного происхождения) или пищеварительные ферменты растительного происхождения. В состав препарата помимо ферментов могут входить компоненты желчи, слизистой оболочки желудка, адсорбенты, витамины.

В клинической практике выбор и дозировка ферментных препаратов определяются следующими основными факторами:

составом и количеством активных пищеварительных ферментов, обеспечивающих расщепление нутриентов;

формой выпуска препарата:

обеспечивающей устойчивость ферментов к действию хлористоводородной кислоты,

обеспечивающей быстрое высвобождение ферментов в двенадцатиперстной кишке,

обеспечивающей высвобождение ферментов в интервале 5-7 ед. рН;

хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций;

длительным сроком хранения.

**Основы дифференцированного применения ферментных препаратов**

Состав ферментных препаратов. При нарушении пищеварения применяются различные лекарственные средства, содержащие ферменты. В зависимости от состава ферментные препараты можно разделить на несколько групп:

. Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, ацидинпепсин).

. Панкреатические энзимы, представленные амилазой, липазой и трипсином (панкреатин, панцитрат, мезим форте, креон).

. Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в комбинации с компонентами желчи, гемицеллюлазой и прочими дополнительными компонентами (дигестал, фестал, панзинорм форте, энзистал).

. Растительные энзимы, представленные папаином, грибковой амилазой, протеазой, липазой и др. ферментами (пепфиз, ораза, юниэнзим с МПС).

. Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим).

. Дисахаридазы (тилактаза).

Действие экстрактов слизистой оболочки желудка в основном направлено на коррекцию секреторной дисфункции этого органа. Содержащиеся в их составе пепсин, катепсин, пептидазы расщепляют практически все природные белки. Эти препараты используются преимущественно при атрофическом гастрите, их не следует назначать при заболеваниях, протекающих на фоне нормального или повышенного кислотообразования.

Препараты, включающие панкреатические энзимы, используются для коррекции нарушений процесса пищеварения, а также для регуляции функций поджелудочной железы. Традиционно для этого используются комплексные препараты, содержащие основные ферменты поджелудочной железы домашних животных (прежде всего липазу, трипсин, химотрипсин и амилазу). Эти ферменты обеспечивают достаточный спектр пищеварительной активности (табл.1) и способствуют купированию клинических признаков внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, к которым относят снижение аппетита, тошноту, урчание в животе, метеоризм, стеато-, креато- и амилорею.

Таблица 1 - Механизмы действия ферментов поджелудочной железы

|  |  |
| --- | --- |
| Ферменты | Участок гидролитического расщепления |
| Амилолитические: альфа-амилаза | альфа-1,4-гликозидные связи в полимерах глюкозы |
| Протеолитические: трипсин, химотрипсин, эластаза | Внутренние пептидные связи между остатками: основных аминокислот, ароматических аминокислот, гидрофобных аминокислот в эластине |
| Липолитические: липаза | Эфирные связи в положениях 1 и 3 триглицеридов |

Входящая в комплекс амилаза разлагает крахмал и пектины до простых сахаров - сахарозы и мальтозы. Амилаза расщепляет преимущественно внеклеточные полисахариды (крахмал, гликоген) и практически не участвует в гидролизе растительной клетчатки.

Протеазы в ферментных препаратах представлены преимущественно химотрипсином и трипсином. Последний, наряду с протеолитической активностью, способен инактивировать холецистокинин-рилизинг-фактор, в результате чего снижаются содержание холецистокинина в крови и панкреатическая секреция по принципу обратной связи. Кроме того, трипсин является важным фактором, регулирующим моторику кишки. Это осуществляется в результате взаимодействия с РАП-2-рецепторами энтероцитов.

Липаза участвует в гидролизе нейтрального жира в тонкой кишке. Панкреатическая липаза синтезируется в поджелудочной железе и в составе панкреатического сока <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/507> попадает в двенадцатиперстную кишку <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/412>. Липаза имеет гидрофильную и гидрофобную части и действует только на поверхности раздела вода-жир. Панкреатическая липаза катализирует в полости тонкой кишки <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/406> разложение жиров пищи (триглицеридов) на глицерин и высшие жирные кислоты. Этот процесс происходит в полости тонкой кишки посредством полостного пищеварения. Гидролиз 2-моноглицерида идет очень медленно под воздействием моноглицеридлипазы. При этом образуются глицерин и жирная кислота. Панкреатическая липаза может быть адсорбированной в гликокаликсе <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/441>. Липаза осуществляет гидролитическое расщепление триглицеридов, взаимодействуя с другим панкреатическим ферментом - колипазой, небольшого протеина с молекулярной массой менее 11 000 дальтон. Желчные кислоты <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/316> при высоких концентрациях ингибируют активность липазы в отсутствие колипазы, препятствуя ее контакту с триглицеридами. Если липаза ассоциирована с колипазой, то они могут адсорбироваться на поверхности вода - триглицерид, и осуществлять свое ферментативное действие. Кроме того, к водно-жировой поверхности или на неё с помощью комплекса липаза - колипаза транспортируются фосфолипиды и холестерин желчи. Лингвальная липаза <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/510> вырабатывается расположенными во рту железами у детей грудного возраста. Функция лингвальной липазы заключается в расщеплении жиров молока, в основном триацилглицеролов.

Комбинированные препараты наряду с панкреатином могут содержать желчные кислоты, гемицеллюлазу, симетикон, растительные желчегонные (куркума) и др.

Комбинированные препараты, содержащие компоненты желчи и гемицеллюлазу, создают оптимальные условия для быстрого и полного расщепления белков, жиров и углеводов в двенадцатиперстной и тощей кишках. Препараты назначают при недостаточной внешнесекреторной функции поджелудочной железы, в сочетании с патологией печени, желчевыводящей системы, при нарушении жевательной функции, малоподвижном образе жизни, кратковременных погрешностях в еде.

Введение в препарат желчных кислот существенно изменяет его действие на функцию пищеварительных желез и моторику желудочно-кишечного тракта. Препараты, содержащие желчные кислоты, увеличивают панкреатическую секрецию и холерез, стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря. Желчные кислоты увеличивают осмотическое давление кишечного содержимого. В условиях микробной контаминации кишечника происходит их деконъюгация, что в некоторых случаях способствует активации цАМФ энтероцитов с последующим развитием осмотической и секреторной диареи.

Гемицеллюлаза, входящая в состав некоторых препаратов (фестал, энзистал, панзистал), расщепляет полисахариды, что способствует расщеплению растительной клетчатки в просвете тонкой кишки, нормализации микрофлоры кишечника.

Наличие в составе комбинированных препаратов, кроме ферментов поджелудочной железы, компонентов желчи, пепсина и гидрохлоридов аминокислот (панзинорм) обеспечивает нормализацию процессов пищеварения у больных с гипоацидным или анацидным гастритом. У этих больных, как правило, страдают функции поджелудочной железы, желчеобразования и желчевыделения.

Многие ферментные препараты содержат пеногасители (симетикон или диметикон), а также активированный уголь (в качестве энтеросорбента). Ферментные препараты, в состав которых входят пеногасители, более эффективно по сравнению с обычными средствами устраняют метеоризм <http://medinfa.ru/12/meteorizm/>, который встречается более чем у 85% пациентов с нарушениями пищеварения. Являясь физиологически инертными, не абсорбируясь в пищеварительном тракте и не влияя на желудочную се­крецию и абсорбцию питательных веществ, эти вещества уменьшают поверхностное натяжение пузырьков газа в просвете ЖКТ, которые при этом распадаются, а затем поглощаются стенками кишечника и/или выводятся из организма за счет перистальтики. Симетикон - стабильный, поверхностно активный метилполисилоксан, снижающий натяжение распадающихся газовых пузырьков в питательной взвеси и слизи желудочно-кишечного тракта, обусловливая уменьшение чувства вздутия живота и метеоризма у пациентов с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Си­ме­ти­кон используется в сочетании с ферментами именно для облегчения симптомов скопления газов, вздутия кишечника и отрыжки. Кроме того, симетикон уменьшает болевые ощущения, обусловленными вздутием, уменьшает тошноту, усиливает процессы про­дви­жения газа по кишечнику. Активированный уголь способствует абсорбции газов и токсинов. Имеются данные, что активированный уголь является проводником грибковой диастазы. Также активированный уголь помогает уменьшить диарею, боль в животе, обусловленные нарушением пищеварения, избыточным газообразованием и сопутствующими спастическими явлениями в различных отделах кишечника.

Никотинамид, входящий в состав некоторых ферментных препаратов (юниэнзим с МПС), входит в группу витаминов В, участвует в метаболизме углеводов, способствует улучшению перистальтики кишечника, необходим для жизнедеятельности нормальной кишечной микрофлоры.

Ферментные препараты растительного происхождения содержат папаин (протеолитический фермент, полученный из сока незрелых плодов папайи) или грибковую амилазу, протеазу, липазу (пепфиз, ораза, юниэнзим с МПС). Папаин и протеазы гидролизируют белки, грибковая амилаза - углеводы, липаза, соответственно, - жиры. Растительные ферменты - грибковая диастаза и папаин - максимально эффективны при рН 5 (уровень кислотности сразу после приема пищи), что обусловливает их активность не только в кишечнике, но и в желудке. Папаин - протеолитический фермент, полученный из сока неспелого плода дынного дерева (Carica papaya), состоит в основном из смеси папаина и химопапаина. Фермент способствует расщеплению белков, в том числе трудноусвояемых, действуя как в кислой, так и в щелочной среде (при значениях рН от 5,0 до 8,0; пепсин же неактивен при значении рН выше 4,5), при этом его действие сходно с таковым природного фермента пепсина. Вследствие этого папаин используется как при гипоацидных, так и при гиперацидных состояниях. Грибковая диастаза имеет ряд отличий от панкреатической. В отличие от панкреатического фермента, который проявляет тесное сродство к конкретному субстрату, грибковая диастаза обладает более широким спектром пептической активности. С пищеварительными ферментами растительного и грибкового происхождения было связано много надежд, и прежде всего из-за высокой кислотоустойчивости растительной и грибковой липаз. Однако эффективность применения кислотоустойчивой липазы грибкового происхождения значительно уступает препаратам панкреатина.

Кроме трех вышеуказанных групп существуют небольшие группы комбинированных ферментных препаратов растительного происхождения в сочетании с панкреатином, витаминами (вобэнзим) и дисахаридаз (тилактаза).

Препараты отличаются по активности компонентов, что следует учитывать при их подборе у конкретного больного. Поскольку основным компонентом ферментного препарата, определяющим эффективность терапии расстройств пищеварения, является липаза, активность ферментных препаратов чаще всего пересчитывается на её содержание (таблица 2).

Таблица 2 - Сравнительная характеристика ферментных препаратов по активности и форме выпуска

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лекарственный препарат | Лекарственная форма | Содержание липазы, ед. FIP, не менее |
| Дигестал | Драже | 6000 |
| Креон 10000 <http://www.gastroscan.ru/handbook/145/3199> | Микросферы в капсулах | 10000 |
| Креон 25000 | Минимикросферы в капсулах | 25000 |
| Ликреаза | Микросферы в капсулах | 12000 |
| Мезим-форте <http://www.gastroscan.ru/handbook/145/957> | Таблетки | 3500 |
| Мезим-форте 10 000 | Таблетки | 10000 |
| Панзинорм форте <http://www.gastroscan.ru/handbook/145/3204> | Драже | 6000 |
| Панзинорм форте-Н <http://www.gastroscan.ru/handbook/145/3208> | Таблетки | 20000 |
| Панзистал, энзистал | Таблетки | 6000 |
| Панкреатин (ICN, Югославия) | Драже | 4300 |
| Панкреофлат | Таблетки | 6500 |
| Панкурмен | Таблетки | 875 |
| Панцитрат 10 000 | Микротаблетки в капсулах | 10000 |
| Панцитрат 25 000 | Микротаблетки в капсулах | 25000 |
| Солизим | Таблетки | 20000 |
| Фестал <http://www.gastroscan.ru/handbook/145/956> | Драже | 6000 |
| Фестал Н | Драже | 6000 |
| Энзистал | Таблетки | 6000 |

Форма выпуска препарата является важным фактором, определяющим эффективность лечения. Большинство ферментных препаратов выпускаются в виде драже или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения хлористоводородной кислотой желудочного сока. Размер большинства таблеток или драже составляет 5 мм и более. Тем не менее, известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм. Более крупные частицы, в частности ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в двенадцатиперстной кишке. В результате препараты не смешиваются с пищей и недостаточно активно участвуют в процессах пищеварения. Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания ферментов с пищевым химусом были созданы ферментные препараты нового поколения в виде микротаблеток (панцитрат) и микросфер (креон, ликреаза), диаметр которых не превышает 2 мм. Особенность этих препаратов заключается в том, что содержащиеся в них ферменты высвобождаются только в щелочной среде тонкой кишки и таким образом избегают разрушения желудочным соком (основные составляющие ферментных препаратов липаза и трипсин быстро теряют активность в кислой среде: липаза при рН < 4, трипсин при рН < 3; до попадания препарата в двенадцатиперстную кишку может разрушаться до 92% липазы), что значительно повышает эффективность заместительной терапии при панкреатической стеаторее. Препараты покрыты кишечнорастворимыми (энтеросолюбильными) оболочками и заключены в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микротаблетки смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. При рН дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на большой поверхности. При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка. Обратной стороной препаратов в энтеросолюбильной оболочке является то, что ферменты не успевают активизироваться в двенадцатиперстной кишке - основном месте выработки регуляторных пептидов поджелудочной железы. Низкая активность протеаз в двенадцатиперстной кишке не позволяет прервать стимуляцию панкреатической секреции по механизму отрицательной обратной связи, не снижает давление в протоках и паренхиме поджелудочной железы. Высокое интрапанкреатическое давление считается основным механизмом развития интенсивной боли при хроническом панкреатите, в связи с чем капсулированные ферменты рекомендуют лишь в качестве заместительной терапии, а для купирования боли (особенно при внутрипротоковой гипертензии) - традиционные таблетки или порошок панкреатина.

*Краткая фармакологическая характеристика*

Ацидин-пепсин - препарат, содержащий вытяжку из слизистой оболочки желудка свиней. Таблетки по 0,5 и 0,25 г содержат 1 часть пепсина, 4 части ацидина (бетаина гидрохлорида). Назначаются при гипо- и анацидных гастритах по 0,5 г 3-4 раза в сутки во время еды. Таблетки предварительно растворяются в 1/2 стакана воды.

Вобэнзим - комбинированный препарат, содержащий высокоактивные ферменты растительного и животного происхождения. Кроме панкреатина содержит папаин (из растения Carica Papaya), бромелаин (из ананаса обыкновенного) и рутозид (группа витамина Р). Занимает особое место в ряду ферментных препаратов, т.к. наряду с выраженными ферментативными свойствами обладает противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим и вторичноанальгезирующим действием. Спектр применения очень широк. Используется при панкреатите, язвенном колите, болезни Крона, травмах, аутоиммунных, онкологических, урологических, гинекологических заболеваниях. Доза устанавливается индивидуально и составляет от 5 до 10 драже 3 раза в сутки.

Дигестал - содержит панкреатин, экстракт желчи крупного рогатого скота и гемицеллюлазу. Имеет защитную оболочку, которая не растворяется до попадания в тонкий кишечник, что защищает ферменты от разрушающего действия желудочного сока. Назначается по 1 драже (таблетке с кишечнорастворимой оболочкой) 3 раза в день во время или сразу после еды. Проглатывают целиком, разжевывать нельзя. При необходимости разовую дозу увеличивают в 2 раза. Продолжительность лечения - от нескольких дней (при нарушении пищеварения вследствие погрешностей в питании) до нескольких месяцев и лет (при необходимости постоянной заместительной терапии). Перед рентгенологическим исследованием и УЗИ - по 2 драже 2-3 раза в сутки за 2-3 дня до исследования.

Креон - препарат, в желатиновой капсуле которого содержится большое количество панкреатина в устойчивых к соляной кислоте гранулах. 1 капсула креона 10 000 содержит панкреатина 150 мг с минимальной ферментативной активностью липазы 10000 ЕД; креона 25 000 - панкреатина 300 мг с минимальной ферментативной активностью липазы 25000 ЕД. Препарат характеризуется быстрым (в течение 4-5 мин) растворением желатиновых капсул в желудке, высвобождением и равномерным распределением устойчивых к желудочному соку гранул по всему химусу. Гранулы беспрепятственно проходят через пилорический сфинктер одновременно с химусом в двенадцатиперстную кишку, полностью защищают ферменты панкреатина при пассаже через кислую среду желудка и характеризуются быстрым высвобождением ферментов при поступлении препарата в двенадцатиперстную кишку. Режим дозирования креона устанавливают индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и состава диеты. Половину или треть разовой дозы креона рекомендуется принимать в начале еды, остальную часть - во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая. При затрудненном глотании капсулы вскрывают, а микросферы принимают с жидкостью или добавляют к пище, не требующей пережевывания.

Ликреаза - ферментный препарат на основе вытяжки, полученной путём измельчения, обезжиривания и высушивания свежей или замороженной поджелудочной железы свиньи. Капсулы содержат микросферы диаметром 1-1,2 мм, содержащие панкреатина 370 мг с минимальной ферментативной активностью липазы 12 000 ЕД, стабильны и не разрушаются в среде желудка с рН ниже 5,5. При диспепсических расстройствах назначается по 1-3 капс./сут. в начале или во время приема пищи, при хроническом панкреатите - по 3-6 капс./сут.

Мезим форте - драже, содержащее панкреатин свиной с минимальной энзимной активностью липазы - 3500 ЕД. Чаще назначается для коррекции кратковременных и незначительных дисфункций поджелудочной железы. Драже мезим форте покрыто специальной глазурной оболочкой, защищающей компоненты препарата от агрессивного воздействия кислой среды желудка. Применяется по 1-3 драже 3 раза в день перед едой.

Мезим форте 10000 - таблетки, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике - содержит панкреатин свиной с минимальной энзимной активностью липазы 10 000 ЕД. Применяется для восполнения дефицита ферментов поджелудочной железы обычно по 1-2 таблетки во время каждого приёма пищи.

Меркэнзим - комбинированный препарат, который содержит 400 мг панкреатина, 75 Ед. бромелаина и 30 мг бычьей желчи. Бромелаины представляют собой концентрированную смесь протеолитических ферментов, экстрагированных из свежих плодов ананаса и его ветвей. Препарат двухслойный. Наружный слой составляют бромелаины, которые высвобождаются в желудке и проявляют протеолитическое действие. Внутренний слой устойчив к соляной кислоте желудка, поступает в тонкую кишку, где высвобождаются панкреатин и желчь. Бромелаины остаются эффективными в широком диапазоне рН (3-8), поэтому препарат может назначаться независимо от количества соляной кислоты в желудке. Меркэнзим назначается по 1-2 таблетки 3 раза в день после еды.

Микразим содержит панкреатин в виде кишечнорастворимых пеллет (микрогранул) по 168 мг или 420 мг с активностью липазы 10 000 ЕД и 25 000 соответственно в желатиновых капсулах. Применяется для восполнения дефицита ферментов поджелудочной железы. Дозы препарата подбирают индивидуально. Если разовая доза препарата больше 1 капс., назначают половину от общего количества капсул перед приемом пищи, а половину - во время еды. Если разовая доза - 1 капс., ее следует принять во время еды.

Нигедаза - препарат в таблетках по 0,02 г, содержащий фермент липолитического действия, получаемый из семян чернушки дамасской. Нигедаза вызывает гидролитическое расщепление жиров растительного и животного происхождения. Препарат активен в условиях повышенной и нормальной кислотности желудочного сока и наполовину активен в условиях пониженной кислотности желудочного сока. Назначается по 1-2 таблетки 3 раза в день за 10-30 мин до еды. В связи с отсутствием в препарате протеолитических и амилолитических ферментов прием нигедазы целесообразно сочетать с приемом панкреатина.

Ораза - кислотоустойчивый комплекс протеолитических и амилолитических ферментов (из культуры гриба Aspergillus oryzae), состоящий из амилазы, мальтазы, протеазы, липазы. Препарат не разрушается в желудке, растворяется в кишечнике (при щелочном рН). Назначается по 0,5-1 чайной ложке гранул 3 раза в день во время или сразу после еды. Одна чайная ложка содержит 2 г гранул, что соответствует 0,2 г оразы.

Панзинорм (форте) - комбинированный препарат. Содержит экстракта слизистой оболочки желудка - 200 мг (содержит пепсин и катепсин с высокой протеолитической активностью, а также пептиды, которые содействуют высвобождению гастрина, последующей стимуляции желез желудка и выделению хлористоводородной кислоты), сухого экстракта желчи рогатого скота - 30 мг, панкреатина - 200 мг (с активностью липазы 6 000 ЕД). Пищеварительные ферменты облегчают переваривание белков, жиров, углеводов, что способствует более полному их всасыванию в тонком кишечнике. Стимулирует выделение собственных ферментов поджелудочной железы, желудка, тонкого кишечника, желчи. Экстракт желчи действует холеретически, способствует эмульгированию жиров, увеличивает активность липазы, улучшает всасывание жиров и жирорастворимых витаминов А, Е, К. Драже имеет двухслойное строение. Первый слой, содержащий пепсин и гидрохлориды аминокислот, растворяется в желудке, а второй, содержащий липазу, трипсин, химотрипсин, амилазу и экстракт желчи, растворяется в кишечнике (т.о. обеспечиваются оптимальные значения pH для действия этих ферментов). Препарат обладает заместительным и стимулирующим пищеварение действием, принимается по 1-2 драже во время еды 3-4 раза в день.

Панзинорм 10 000 выпускается в форме капсулы, внутри которой содержатся пеллеты, покрытые пленочной оболочкой. Содержит порошок свиного панкреатина с активностью липазы 10 000 ЕД. Пленочная оболочка пеллет защищает активные ферменты от воздействия кислой среды желудка, что позволяет ферментам высвобождаться в тонкой кишке. Применяется для коррекции нарушений процессов пищеварения при недостаточности ферментов поджелудочной железы. Доза и длительность терапии определяется индивидуально в зависимости от возраста, степени недостаточности функции поджелудочной железы и диеты. Для взрослых минимальная доза - по 1-2 капс. во время каждого основного приема пищи и по 1 капс. во время каждой легкой закуски.

Панзинорм форте-Н (20 000) выпускается в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Каждая таблетка содержит панкреатин с активностью липазы 20 000 ЕД. Применяется для купирования боли при хроническом панкреатите и для заместительной терапии экзогенной недостаточности поджелудочной железы. Средняя суточная доза по 1-2 таблетки 3 раза в день во время еды.

Панкреатин - препарат поджелудочной железы крупного рогатого скота, 1 таблетка содержит панкреатина 250 мг (25 ЕД). Суточная доза панкреатина составляет 5-10 г. Панкреатин принимают по 1 г 3-6 раз в день перед или во время еды.

Панкреофлат содержит панкреатин и диметикон. Содержание липазы в данном препарате 6500 ЕД, поэтому панкреофлат наиболее целесообразно применять у больных хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Комбинация панкреатина и пеногасителя делает целесообразным применение данного препарата у больных хроническим панкреатитом, сопровождающимся метеоризмом. Применяется по 2-4 таблетки с каждым приемом пищи.

Панкурмен - комбинированный препарат, в 1 драже которого содержится панкреатин и экстракт куркумы (желчегонное средство). Принимают по 1-2 драже до еды 3 раза в день.

Панцитрат - препарат нового поколения с высоким содержанием панкреатина с активностью липазы 10 000 или 25 000 ЕД. Имеет фармакодинамику, сходную с креоном. Желатиновые капсулы содержат микротаблетки в специальной энтеросолюбильной оболочке, резистентной к желудочному соку, что гарантирует освобождение всех ферментов в кишечнике. В начале лечения назначается по 1 капсуле 3 раза в день во время еды. В дальнейшем доза препарата (в пересчете на липазу) подбирается в зависимости от возраста, степени недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы и нозологической формы заболевания. Суточная доза для взрослых составляет в среднем от 75 000 ЕД до 150 000 ЕД. При полной недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы - 400 000 ЕД/сут, что соответствует суточной потребности взрослого человека в липазе.

Пепфиз - содержит растительные ферменты (папаин, диастазу) и симетикон. В отличие от других ферментных препаратов пепфиз выпускается в виде шипучих растворимых таблеток с апельсиновым вкусом, которые при растворении в воде высвобождают цитрат натрия и калия. Они нейтрализуют соляную кислоту в желудке и уменьшают изжогу. Препарат применяется при синдроме похмелья, переедании, обильном употреблении пива, кофе, кваса, газосодержащих напитков, пищи, богатой углеводами, резкой перемене характера питания. Применяют по 1 таблетке 2-3 раза в день после еды.

Солизим - содержит липолитический фермент, полученный из Penicillium solitum, в форме таблеток по 20 000 ЛЕ (липазных единиц), растворимых в кишечнике. Гидролизует растительные и животные жиры, что приводит к уменьшению или купированию стеатореи, нормализации содержания общих липидов и липазной активности сыворотки крови. Препарат принимается по 2 таблетки (40 000 ЛЕ) 3 раза в день во время или сразу после еды.

Тилактаза - пищеварительный фермент, представляющий собой лактазу, которая находится в щеточной кайме слизистой оболочки тощей кишки и проксимального отдела подвздошной кишки. Расщепляет лактозу на простые сахара. Назначают внутрь по 250-500 мг перед употреблением молока или молочных продуктов. Препарат можно добавлять в пищу, содержащую лактозу.

Фестал, энзистал, панзистал - комбинированные ферментные препараты, содержащие основные компоненты экстракта поджелудочной железы, желчи и гемицеллюлазу (см. дигестал). Применяются по 1-3 драже во время еды 3 раза в день.

Юниэнзим с МПС - комбинированный препарат, содержащий грибковую диастазу, папаин, симетикон <http://amt.allergist.ru/sinonim/simetikon\_-\_dimetikon.html>, активированный уголь <http://amt.allergist.ru/sinonim/aktivirovannqqii\_ugolww.html> и никотинамид <http://amt.allergist.ru/sinonim/vitamin\_PP.html>. Оказывает протеолитическое, амилолитическое, липолитическое, адсорбирующее действие; снижает газообразование. Применяется преимущественно при диспепсии по 1 таблетке 1-2 раза в сутки после еды.

*Клинические особенности применения*

Одним из важных факторов, определяющих успех лечения, является правильный выбор ферментного препарата, его дозы и продолжительности лечения. При выборе препарата учитывают характер заболевания и механизмы, лежащие в основе нарушения пищеварения.

Выбор препарата для лечения пациента с гастроэнтерологической патологией должен основываться на следующих показателях:

абсолютное и относительное содержание ферментов в препарате (высокое содержание протеаз показано пациентам при снижении желудочной секреции и болевой форме хронического панкреатита; увеличение активности липазы необходимо для проведения заместительной терапии при панкреатической недостаточности);

наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком;

размер таблетки или гранул, наполняющих капсулы (эвакуация препарата из желудка одновременно с пищей происходит в случае, если размер его частиц не превышает 2 мм);

наличие желчных кислот в составе препарата (желчные кислоты улучшают переваривание липидов, увеличивают всасывание жирных кислот и холестерина, вызывают усиление панкреатической секреции, однако высокое содержание желчных кислот в кишечнике при интенсивной ферментной терапии может вызвать хологенную диарею).

Выбор дозы ферментного препарата обусловлен тяжестью основного заболевания и степенью функциональных расстройств поврежденного органа. Так, применение среднеактивных панкреатических энзимов целесообразно при "пограничных" состояниях, когда имеются незначительные нарушения функций поджелудочной железы, сопровождающие различные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта или встречающиеся при погрешностях в еде, переедании, алкогольных эксцессах. При этом больные предъявляют субъективные жалобы на некоторое недомогание, изредка возникающую тошноту, тяжесть в животе после еды. Сходные симптомы возникают при переедании, приеме необычной, "незнакомой" пищи. Особенно часто это встречается у людей, находящихся на отдыхе вдалеке от обычных мест проживания. Новая диета, новый минеральный состав воды и продуктов вызывают нарушения процессов пищеварения. Через 20-30 мин. после еды иногда может возникнуть кратковременная ноющая или давящая боль в околопупочной области. Кроме того, может отмечаться кратковременное расстройство стула в виде его размягчения (так называемая "диарея путешественников"), появляется флатуленция (отхождение газов из пищеварительного тракта <http://www.gastroscan.ru/handbook/117/3139> через задний проход <http://www.gastroscan.ru/handbook/207/583> ). Однако при объективном клиническом и лабораторном обследовании сколько-нибудь выраженных изменений, как правило, не определяется.

Назначение больших доз или высокоактивных ферментов целесообразно для длительной заместительной терапии при выраженной панкреатической недостаточности, когда наступает атрофия более чем 90% паренхимы органа, возникающая чаще всего на поздней стадии хронического панкреатита. Показаниями служат стеаторея (потеря жира с калом более 15 г/сут, при норме до 7 г/сут), прогрессирующее похудание, диарея, диспепсические симптомы. Крайне важно учитывать, что при поступлении ферментов в тонкую кишку активность их резко падает и уже за связкой Трейтца остаются активными только 22% трипсина и 8% липазы. Следовательно, даже при умеренной панкреатической недостаточности возникает дефицит липазы. Лечение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы до сих пор остается сложной задачей. В настоящее время наиболее устоявшимся можно считать проведение терапии по нескольким направлениям: отказ от употребления алкоголя, соблюдение диеты с частым приемом небольших количеств пищи, заместительная ферментная терапия, борьба с витаминной недостаточностью, анальгетики (парацетамол, трамадол), психотропные препараты.

Дозы ферментов зависят от степени внешнесекреторной недостаточности, а также индивидуальных пищевых привычек и желания больного соблюдать диету. Больному следует избегать употребления пищи, богатой клетчаткой, поскольку она снижает активность ферментов. При легкой стеаторее, не сопровождающейся поносами и снижением массы тела, коррекция пищеварения достигается диетой с низким содержанием жира или приемом панкреатина в дозе 10 000 ЕД липазы с каждым приёмом пищи. При стеаторее более 15 г жира в сутки, а также при наличии поносов и снижении массы тела, как правило, диета не даёт существенного эффекта. Для коррекции стеатореи необходимо обеспечить поступление около 28 000 ЕД липазы в течение 4 часов постпрандиального периода. В настоящее время имеется большое количество различных полиферментных препаратов, содержание липазы в которых достаточно сильно варьирует (в пределах 0-25 000). Соответственно, для коррекции стеатореи необходимо использовать препараты только с высоким содержанием липазы. При этом можно расширить диету с включением преимущественно растительных жиров до 60-70 г/сут.

Ферментная терапия при развитии экзокринной недостаточности поджелудочной железы требует применения капсул, содержащих микрогранулы (микротаблетки) панкреатина. При нарушениях гидролиза пищевых веществ капсулы достоверно превышают по эффективности таблетки панкреатина обычных размеров.

Таким образом, больным с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы показано назначение капсул панцитрата, микразима или креона, содержащих 25 000 липазы, по 1-4 капсулы при каждом приеме пищи (в начале приема пищи) и 1 капсуле (таблетке) при приеме небольшого количества пищи. Однако на практике наиболее часто применяемыми оказываются коммерчески доступные препараты с содержанием липазы в одной таблетке (драже) в пределах 3500-6000 ЕД. Следовательно, минимальной эффективной разовой дозой для коррекции стеатореи будет прием по крайней мере 5-8 драже или таблеток. Однако, данные относительные расчеты, несмотря на свою показательность, не учитывают того факта, что большая часть применяемой липазы может быть не активирована либо инактивирована у больных с преимущественно вторичным механизмом панкреатической недостаточности. В этом случае следует говорить не о 5-8 таблетках, а скорее о 20-30 таблетках на прием пищи, что невозможно по психологическим причинам. Таким образом, становится понятно, почему традиционно используемое меньшее количество экзогенно принимаемых ферментов уменьшает стеаторею, но не ликвидирует ее. Поэтому применение энтеросолюбильных таблетированных полиферментных препаратов панкреатина, особенно в традиционных дозах, и ферментных препаратов растительного происхождения для лечения экзокринной недостаточности ПЖ часто оказывается неэффективным.

Для коррекции креатореи требуются меньшие дозы препаратов, так как секреция панкреатических протеаз длительное время остается сохраненной даже при выраженных структурных изменениях поджелудочной железы. Кроме того, в принятых внутрь ферментных препаратах в первую очередь снижается активность липазы, а затем протеаз. Также следует учитывать, что протеазы, прежде всего трипсин, являются главными ингибиторами липазы. Поэтому для купирования стеатореи не следует стремиться к значительному повышению протеолитической активности химуса. Нередко высокая доза ферментов, поступающих в желудок, не обеспечивает желаемого результата: основные составляющие ферментных препаратов липаза и трипсин быстро теряют активность в кислой среде. Поэтому эффективность ферментной терапии может быть повышена одновременным назначением антацидных или антисекреторных препаратов, но необходимо помнить, что антациды, содержащие кальций или магний, также ослабляют действие ферментных препаратов.

Важно учитывать, что при хроническом панкреатите ферментные препараты не должны снижать рН желудка, стимулировать панкреатическую секрецию и усиливать диарею. Препаратами выбора в таких случаях являются те, которые не содержат желчь и экстракты слизистой оболочки желудка. При гиперацидных состояниях патогенетически необоснованно включение в комплексную терапию лекарственных форм, содержащих компоненты желудочного сока. Их использование при гиперацидном гастрите, язвенной болезни увеличивает активность протеолитических ферментов, повышает кислотность желудка, что клинически может проявиться таким изнуряющим симптомом, как изжога.

Ферментные препараты при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью назначаются на очень длительное время, часто пожизненно. Дозы их могут быть снижены при соблюдении строгой диеты с ограничением жира и белка и должны увеличиваться при расширении диеты.

Таким образом, выбор препарата для лечения тяжелой мальдигестии/мальабсорбции должен основываться на следующих показателях:

высокое содержание липазы в препарате до 30 000 ед. на 1 прием пищи;

наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком;

маленький размер гранул, наполняющих капсулы;

быстрое высвобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;

отсутствие желчных кислот в составе препарата.

Лечение панкреатита с выраженным болевым синдромом требует строгого ограничения диеты, назначения антисекреторных средств, спазмолитиков и препаратов чистого панкреатина. В последнее время укрепилось мнение, что для купирования боли у больных хроническим панкреатитом рекомендовано применять таблетированные препараты панкреатина, не имеющие кислотозащитной оболочки, которые начинают активироваться в желудке и верхних отделах двенадцатиперстной кишки (котазим, виоказа). При этом следует отметить, что неэнтеросолюбильные таблетированные препараты панкреатина не представлены на фармакологическом рынке России и потому недоступны, а энтеросолюбильная оболочка, покрывающая таблетки крупного размера, значительно задерживает нахождение таблеток в желудке и способствует инактивации компонентов препарата, достигающей 80%. Исследования последних лет показали высокую эффективность энтеросолюбильных препаратов панкреатина с высоким содержанием протеаз в лечении болевого абдоминального синдрома при хроническом панкреатите. Кроме того, установлена зависимость между дозой ферментного препарата и динамикой купирования боли. Эффективность микротаблетированных препаратов в энтеросолюбильной оболочке в отношении купирования боли объясняется авторами тем, что, во-первых, генез абдоминальной боли в определенной степени обусловлен дискинетическими нарушениями кишечника и метеоризмом, вызванными вторичными расстройствами всасывания, а во-вторых - следующим положением: достоверное снижение уровня эластазы кала на фоне терапии с использованием энтеросолюбильной формы панкреатина дает все основания считать, что по крайней мере отчасти противоболевой эффект панкреатина связан с подавлением панкреатической секреции.

Для купирования болевого синдрома рекомендуется 8-недельный курс лечения ферментными препаратами в высоких дозах в форме микротаблеток, назначаемых до еды. Препарат, принимаемый до еды, частично успевает попасть в проксимальные отделы ДПК до начала постпрандиального кислотного сброса, т. е. в близкие с нейтральными значения рН. Это способствует разрушению энтеросолюбильных оболочек, активации трипсина в проксимальной части ДПК, разрушению рилизинг-пептидов секретина и холецистокинина и вызывает уменьшение панкреатической секреции, обеспечивая функциональный покой органа. Препарат панцитрат 25000 в этом контексте характеризуется рядом преимуществ перед другими полиферментными препаратами, так как обладает наиболее низким пороговым уровнем рН (5,0 по сравнению с 6,0 для панкреатина в форме минимикросфер), приводящим к раскрытию энтеросолюбильных оболочек микротаблеток и обеспечивающим раннюю активацию трипсина (в терминальном отделе ДПК), и наиболее высоким содержанием протеаз (1250 ЕД).

Пищеварительные ферменты показаны больным с расстройствами желудочной секреции (гипо- и анацидный хронический гастрит, состояния после резекции желудка). После хирургического вмешательства на желудке может развиться синдром мальабсорбции, связанный с большим количеством различных факторов: снижением продукции соляной кислоты и пепсина; нарушением перемешивания химуса и его механической обработки; нарушением фракционного поступления химуса в тонкую кишку; ускорением пассажа по тонкой кишке; снижением эндогенной стимуляции панкреатической секреции; асинхронностью поступления панкреатического сока, желчи и химуса в тонкую кишку. Лечение постгастрорезекционных расстройств требует проведения комплексной терапии с использованием антацидов, средств, влияющих на моторику желудочно-кишечного тракта, пищеварительных ферментов.

Гипоацидный гастрит является показанием для назначения препаратов, содержащих компоненты слизистой оболочки желудка: пепсин и соляную кислоту. Эти компоненты обеспечивают механическую и химическую обработку пищи, прежде всего - белков. Протеолиз происходит до уровня полипептидов, которые затем расщепляются протеазами поджелудочной железы и частично - до аминокислот. Пепсин стимулирует секрецию поджелудочной железы, поэтому противопоказан больным хроническим панкреатитом, особенно при наличии внутрипротоковой гипертензии. Препараты, содержащие пепсин, принимают из расчета 0,2-0,5 г пепсина на прием пищи 2-3 раза в день перед или во время приема пищи. В последнее время для лечения больных со снижением кислотообразующей функции желудка с успехом применяют препараты, содержащие чистый панкреатин, по 1 таблетке 4 раза в день в начале приема пищи.

При гипоацидных состояниях, сопровождающихся снижением доступности пищевых веществ, показаны препараты, содержащие желчь. Эти препараты способствуют усилению продукции желчи и сока поджелудочной железы, их следует принимать по 1-3 таблетки во время или сразу после приема пищи (не разжевывая) 3-4 раза в день курсами до 2-х месяцев. Препараты, содержащие желчь, следует с осторожностью применять у больных хроническим гепатитом или циррозом печени, а также при холестатических заболеваниях, язвенной болезни, болезни Крона и неспецифическом язвенном колите.

Выбор комбинированных энзимных препаратов важен при сочетании заболеваний желчевыделительной системы и печени с нарушениями пищеварения. Для лечения гипомоторной дискинезии (гипокинезии) желчевыводящих путей и нарушений солюбилизации жира с успехом применяют ферментные препараты, содержащие желчные кислоты. Желчные кислоты и соли повышают сократительную функцию желчного пузыря, нормализуют биохимические свойства желчи. Тем не менее, нужно помнить, что использование препаратов с желчными кислотами может усилить интоксикацию при тяжелых хронических гепатитах и циррозах, так как желчные кислоты по энтерогепатическому пути поступают в печень, где подвергаются метаболизму. При синдроме хронической диареи, в условиях вторичного нарушения всасывания желчных кислот в кишечнике, дополнительное их введение может усилить диарею. У больных с дуоденогастральным рефлюксом применение ферментных препаратов, содержащих в своем составе желчные кислоты (фестал, дигестал, панзистал и др.), нецелесообразно, поскольку в этих условиях желчные кислоты усиливают повреждающее действие рефлюкса на слизистую оболочку желудка.

Лечение больных с нарушениями двигательной функции и тонуса толстой кишки, например, при синдроме раздраженного кишечника, помимо спазмолитиков, обволакивающих, психотропных препаратов иногда требует применения пищеварительных ферментов. Применение ферментов, в составе которых есть компоненты желчи, вызывает усиление моторики кишечника и способствует разрешению имеющихся у больных запоров.

Ферментные препараты, которые содержат гемицеллюлазу, улучшают переваривание растительной пищи и уменьшают вздутие живота, что дает хороший симптоматический эффект, и показаны в первую очередь здоровым лицам для купирования симптомов переедания. Эпизодический прием небольших доз пищеварительных ферментов здоровыми лицами (12 таблеток) не оказывает влияния на функцию поджелудочной железы и считается безопасным. В этой ситуации наилучшим образом зарекомендовали себя препараты с компонентами желчи.

Основные аспекты дифференцированного применения ферментных препаратов отражены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 - Показания к дифференциальному применению разных лекарственных форм ферментных препаратов

|  |  |
| --- | --- |
| Патофизиологические характеристики | Лекарственная форма ферментного препарата |
| Лечение боли низкой интенсивности у больных панкреатитом | Традиционные ферментные препараты с высоким содержанием протеаз |
| Лечение панкреатита при нормальных кислотности и моторике желудка | Кислотоустойчивые микросферы в капсулах |
| Заместительная терапия экзокринной панкреатической недостаточности | Высокие дозы кислотоустойчивых микросфер |
| Гипо- и анацидные гастриты | Традиционные ферменты (гранулы) |
| Купирование дискомфорта в животе у здоровых людей, пациентов с функциональными расстройствами пищеварения | Желчесодержащие ферменты Ферменты, содержащие симетикон |
| Нарушение гастродуоденального пассажа: - сахарный диабет, | Минимикросферы (і<1,4 мм) |
| - стеноз привратника, состояние после ваготомии, автономные нейропатии | Традиционные ферменты (гранулы) + блокаторы секреции |
| Состояние после резекции желудка (Бильрот II, операция Уипла) | Микрогранулы без желатиновой капсулы + прокинетики |

пищеварение ферментный препарат переносимость

Таблица 4 - Сравнительная характеристика основных схем ферментой терапии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лекарственная форма | Преимущества | Недостатки |
| Традиционные ферментные препараты | Низкая стоимость | Неустойчивы в кислой среде Необходимо большое количество препарата |
| Традиционные ферментные препараты + блокаторы секреции | Защита от воздействия кислоты Необходимо меньшее количество препарата | Дорого Побочные действия Сложное соблюдение схемы терапии |
| Таблетированные ферментные препараты, покрытые кислотоустойчивой оболочкой | Устойчивость в кислой среде Необходимо меньшее количество препарата | Плохое перемешивание с пищей Асинхронный гастродуоденальный транспорт |
| Капсулы, содержащие микросферы | Кислотоустойчивость Хорошее перемешивание Необходимо меньшее количество препарата | Условие действия: рН ДПК>5,5; рН желудка <5,5 |
| Капсулы, содержащие минимикросферы | Дополнительно оптимизирован синхронный гастродуоденальный транспорт | Условие действия: рН ДПК>5,5; рН желудка <5,5 |

Эффективность лечения ферментными препаратами оценивается клинически и методами лабораторной диагностики. При этом наиболее информативны копрологическое исследование кала и тесты, основанные на определении экскреции жира с калом. Копрологическое исследование до настоящего времени не потеряло своей актуальности и является доступным информативным методом определения наличия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. При функциональной недостаточности появляется полифекалия, каловые массы приобретают сероватый оттенок, имеют «сальный» вид, появляются зловонный, гнилостный запах, стеаторея, креаторея, редко амилорея. Копрологическое исследование не всегда информативно при легких нарушениях внешнесекреторной функции. В настоящее время для оценки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы широкое распространение получил эластазный тест, который позволяет выявить эндокринную недостаточность поджелудочной железы уже на ранних стадиях заболевания. Стандартный эластазный копрологический тест содержит моноклональные антитела к панкратической эластазе человека. Определение содержания эластазы-1 в кале наиболее достоверно отражает экзокринную недостаточность поджелудочной железы, так как панкреатическая эластаза не меняет своей структуры по мере прохождения через желудочно-кишечный тракт. Исследование содержания панкреатических ферментов в дуоденальном секрете в базальных условиях и при стимуляции секретином, раствором соляной кислоты, панкреозимином позволяет определить ответ секреторного аппарата поджелудочной железы на различные раздражители. Также проводятся исследования по методу Ван де Камера (количественное определение жиров в кале), инфракрасной спектрофотометрией, радиоизотопными и другими методами.

В оценке эффективности ферментной, в частности, заместительной терапии и определении оптимальных доз остается много открытых вопросов. Так, существуют две группы больных: пациенты, у которых секреция поджелудочной железы превышает 10%, но тем не менее наблюдается стеаторея; и те, у которых секреция липазы практически отсутствует, однако сохраняется нормальное переваривание и всасывание жира. Это может быть связано, соответственно, с различной резервной секреторной способностью поджелудочной железы и с действием непанкреатических липаз (продуцируемых слизистой оболочкой языка и желудка, преимущественно верхней частью большой кривизны). По оценкам исследователей, у больных с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы может всасываться более 50% жира, поступающего с пищей, в отсутствие регистрируемой активности панкреатической липазы. Показано, что у больных тяжелым панкреатитом со стеатореей при приеме 100 г жира с пищей 20-50 г жира может всасываться без заместительной ферментной терапии.

Основными причинами неэффективности ферментной терапии являются:

инактивация ферментов в двенадцатиперстной кишке в результате закисления её содержимого;

сопутствующие заболевания тонкой кишки (глистные инвазии, дисбиоз кишки и др.);

дуоденостаз;

невыполнение больными рекомендованного режима лечения;

использование ферментов, утративших свою активность.

Активность ферментных препаратов в значительной степени зависит от таких факторов, как интрадуоденальный рН и моторика тонкой кишки, которые обеспечивают оптимальный по длительности контакт ферментов с пищевым химусом. При снижении рН в двенадцатиперстной кишке менее 4 происходит необратимая инактивация липазы, менее 3,5 - трипсина. При рН менее 5 наблюдается преципитация солей желчных кислот, что сопровождается нарушением эмульгирования жиров, уменьшением количества мицелл желчных и жирных кислот и снижением их всасывания.

Основными причинами закисления двенадцатиперстной кишки являются повышенная секреция хлористоводородной кислоты, снижение секреции бикарбонатов. В этих случаях вместе с ферментными препаратами для повышения интрадуоденального рН используют блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин) или ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол). Дозы препаратов и продолжительность лечения определяют индивидуально в зависимости от ведущего механизма данного нарушения. Расстройства моторики тонкой кишки также сопровождаются нарушением смешивания ферментных препаратов с пищевым химусом, что снижает их эффективность. Использование микротаблетированных и микросферических препаратов (панцитрат, креон, ликреаза), а также дополнительное назначение средств, нормализующих моторику кишечника (спазмолитики, прокинетики), позволяет существенно улучшить результаты лечения.

Причины неэффективности заместительной терапии могут быть связаны как с неточной диагностикой заболевания, так и с неадекватной терапией. Иногда для снижения стоимости курса лечения назначают более низкую дозу препарата. Больные могут неверно соблюдать назначенную схему лечения: снижать кратность приема или принимать фермент в неправильное время (до или после еды). Ферментные препараты неэффективны при стеаторее внепанкреатического происхождения (целиакия, лямблиоз и др.). Действие ферментов нарушается при расстройствах моторики кишечника. Неверная схема лечения: назначение ферментов, не имеющих кислотозащитной оболочки без ингибиторов желудочной секреции; использование препаратов, которые из-за больших размеров гранул поступают в двенадцатиперстную кишку не одновременно с пищей.

При дисбиозе тонкой кишки повысить эффективность ферментной терапии можно путем назначения эубиотиков для деконтаминации тонкой кишки.

*Переносимость и побочные эффекты*

Побочные эффекты при применении ферментных препаратов встречаются крайне редко (менее 1%) и носят чаще всего дозазависимый характер.

Наиболее опасный из них - развитие фиброзирующей колопатии возникает у больных муковисцидозом детей при длительном приеме очень высоких доз капсулированных ферментов - более 50 тыс. ед липолитической активности на 1 кг веса в сутки. Помимо этого, у пациентов могут возникать болезненные ощущения в ротовой полости (обычно при приеме ферментов в виде порошка), раздражение кожи в перианальной области, чувство дискомфорта в животе. Длительная ферментная терапия в высоких дозах может вызвать гиперурикемию, в некоторых случаях возникают аллергические реакции на свиной белок (в т.ч. у родственников больных с экзокринной панкреатической недостаточностью и медицинского персонала). Гиперурикозурия способствует преципитации мочевой кислоты в канальцевом аппарате почки, формирует условия для развития мочекаменной болезни. Образование комплексов с ферментами иногда приводит к нарушению всасывания фолиевой кислоты. При целиакии на фоне атрофии слизистой оболочки тонкой кишки в крови больных резко меняется обмен пуриновых оснований с накоплением высоких концентраций мочевой кислоты и увеличением ее экскреции. С осторожностью ферментные препараты применяют у больных подагрой. В некоторых случаях, больных принимающих ферменты может беспокоить диарея, запор, ощущения дискомфорта в области желудка, тошнота, раздражение перианальной области.

Основными противопоказаниями для назначения ферментных препаратов, содержащих компоненты желчи, являются острый и хронический панкреатиты, острые и тяжелые хронические заболевания печени, диарея, воспалительные заболевания кишечника, аллергические реакции в анамнезе на свинину или говядину.

Таким образом, терапию ферментными препаратами следует проводить дифференцированно с учетом механизма развития заболевания, лежащего в основе нарушения пищеварения. Наличие в распоряжении врача высокоактивных микротаблетированных и микрогранулированных препаратов позволяет значительно повысить эффективность лечения ферментами.

**Литература**

1. Геллер Л.И., Пашко М.М., Обухова Г.Г. Экзокринные и эндокринные панкреатические нарушения при хроническом панкреатите. // Сов. Мед. - 1989.- №8. - c. 4-7.

2. Ивашкин В.Т., Минасян Г.А. Лечение хронического панкреатита. Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 1996.- №5 (4) - с.10-17.

. Беляев О.В. Энзимотерапия недостаточности пищеварения // Хим.-фарм. журн. - 1997. - № 6. - с. 3-7.

. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никитина Н.Ю., Силеверстова Т.Р. Современная ферментная терапия хронического панкреатита. Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 1997.- №7 (5).- с.109-111.

. Яковенко Э.П. Ферментные препараты в клинической практике // Клин. фармакол.1998, №7 - с.17-20.

. Кокуева О.В. Лечение хронического панкреатита.- Краснодар, 2000.- 48с.

. Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Применение пищеварительных ферментов в гастроэнтерологической практике // Рус. мед. журн. - 2001. - № 13-14. - с. 598-601.

. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клин. мед. - 2001. - № 9. - с.15-20.

. Григорьев П.Я., Солуянова И.П., Яковенко А.В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение, профилактика / П.Я. Григорьев// Лечащий врач. -2002. - №6. - 26-32 с.

. Губергриц Н.Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии // М.: Медпрактика - 2003. - 100с.

. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. - М. Веди, 2003. - 128с.

. Лопаткина Т.Н., Авдеев В.Г. Диагностика и консервативное лечение хронического панкреатита (лекция). // Клиническая фармакология и терапия. - 2003 - 12(1) - с. 13-17.

. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Буеверов А.О., Буклис Э.Р., Гуревич К.Г. и др. Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей. Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. - М.: Литтерра, 2003. - 1046с.

. Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Морозова Н.А., Тишкина Н.Н. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии // Фарматека - 2003. - №7. - С.39-44.

. Саблин О.А., Бутенко Е.В. Ферментные препараты в гастроэнтерологии // Consilium-Medicum. - 2004. - Том 6. - № 1. Гастроэнтерология.

. Сереброва С.Ю. Перспективы применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии // Болезни органов пищеварения. - 2006. - том 8. - № 1. - с. 23-27. <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/1979>

. И. Маев, Ю. Кучерявый, И. Трошина Купирование панкреатической боли современными препаратами панкреатина // Врач - 2008. - №12.