

Огляд рекомендацій AGA з терапії екзокринної недостатності підшлункової залози (2023): що, кому та як призначати?

Н. Б. Губергріц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва^{1,3}

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: екзокринна недостатність підшлункової залози, рекомендації AGA (2023), діагностика, лікування, кишковорозчинні мікросфери

Нещодавно Американська гастроентерологічна асоціація (AGA) презентувала рекомендації з лікування екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ) — «Оновлення клінічної настанови з епідеміології, діагностики та лікування ЕНПЗ: експертний огляд» (2023) [3]. Воно було підготовлено та схвалено Комітетом із клініко-практичних оновлень (Clinical Practice Updates Committee, CPUC) Інституту AGA та Керівною радою AGA. На підставі огляду літературних даних та аналізу думок провідних спеціалістів експерти AGA сформулювали 15 положень, але не присвоїли їм формальні оцінки якості доказів або сили сформованих положень через відсутність систематичних оглядів з цього питання. На відміну від діючих європейських [1] та великобританських [2] рекомендацій, американська настанова більш проста, певною мірою мінімалістична та містить декілька суттєвих відмінностей порівняно з відомими міжнародними погоджувальними документами. Пропонуємо нашим читачам ознайомитись з основними положеннями настанови AGA.

ЕНПЗ: від дефініції до клінічних ознак

Настанова AGA починається з дефініції ЕНПЗ, під якою американські експерти пропонують розуміти «розлад, спричинений нездатністю підшлункової залози (ПЗ) забезпечити мінімальний/пороговий рівень специфічних травних панкреатичних ферментів у тонкій кишці, що спричиняє мальдигестію поживних речовин і макроелементів, унаслідок чого виникає їхній значний дефіцит» [3]. І саме з цього моменту можна починати відлік відмінностей у положеннях зазначених настанов: наприклад, європейські експерти, формулюючи визначення ЕНПЗ, підкреслюють, що виникнення цього стану слід очікувати не лише за умов нестачі панкреатичних ферментів, яке віддзеркалює порушення функціонування ацинусів ПЗ, а також на тлі недостатньої секреції бікарбонатів, тобто зміни дуктальної функції залози [1]. Слід зазначити, що найближчим часом будуть

опубліковані нові європейські рекомендації з діагностики та лікування ЕНПЗ.

Експерти AGA підкреслюють, що ЕНПЗ часто не діагностується, отже пацієнти нерідко позбавлені належного лікування, тому пропонують підвищити обізнаність лікарів про цей стан. Тому перші рекомендації AGA окреслюють коло найбільш ймовірних патологій, перебіг яких супроводжується розвитком ЕНПЗ: в першу чергу, це, безумовно, хронічний панкреатит (ХП). «ЕНПЗ розвивається більш ніж у половини пацієнтів з ХП, причому ризик її виникнення зростає зі збільшенням тривалості захворювання та його етіології», — підкреслюють експерти AGA [3]. До факторів ризику вони ЕНПЗ відносять тривале вживання алкоголю, куріння, цукровий діабет, обструкцію протоку ПЗ, атрофію ПЗ та кальцинати основного протоку залози. Зазвичай ЕНПЗ розвивається через 5–10 років після початку ХП. ЕНПЗ супроводжує перебіг гострого панкреатиту (ГП) та рецидивувального ГП, аутоімунного панкреатиту, муковісцидозу, пухлин ПЗ [3]. В кожному випадку причини ЕНПЗ різні (табл. 1).

Експерти AGA підкреслюють, що ЕНПЗ не є самостійним захворюванням, а лише синдромом, який клінічно маніфестує різноманітними ознаками (табл. 2). В осіб з ХП симптоми ЕНПЗ розвиваються поступово, тому спочатку її ознаки виражені слабо порівняно з пізньою стадією ХП. Порушення перетравлення поживних речовин та нестача мікро- та макроелементів, мальабсорбція призводять до виникнення дефіциту жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К, нестачі кальцію з виникненням остеопорозу, переломів, втрати маси тіла та саркопенії, зниження якості життя, зростання смертності [3]. Цю думку цілком розділяють європейські та великобританські панкреатологи [1, 2].

Експерти AGA наголошують на необхідності проведення диференціального діагнозу для встановлення причин, які могли призвести до розвитку ЕНПЗ.

Таблиця 1. ЕНПЗ: типи, патогенетичні механізми, захворювання [3]

Тип ЕНПЗ	Патогенетичний механізм	Захворювання
Втрата паренхіми ПЗ	Зменшення синтезу та секреції ферментів ПЗ	Рак ПЗ. ХП
	Зменшення секреції бікарбонатів	Муковісцидоз. Резекція ПЗ
Інші причини	Обструкція панкреатичного протоку. Зменшення надходження ферментів ПЗ. Зменшення секреції бікарбонатів. Зниження активності ферментів ПЗ в тонкій кишці	Ампулярні пухлини. Стеноз протоку. Рак ПЗ
	Зменшення ендогенної стимуляції (зниження холецистокінін-опосередкованої секреції). Зниження активності ентерокинази (профермент не перетворюється в активну форму)	Резекція дванадцятипалої кишки. Ентеропатії (хвороба Крона, целиакія). Соматостатинома
	Зменшення активності панкреатичних ферментів в тонкій кишці	Неадекватне змішування ферментів ПЗ із жовчю (демпінг-синдром). Постцибулярна асинхронія (синдром короткої кишки, резекція шлунка). Внутрішньопросвітна інактивація (гіперсекреторні стани, гастриннома). Хірургічні реконструкції

Таблиця 2. Клінічні ознаки ЕНПЗ

Гастроінтестинальні симптоми	Системні прояви	
	Мікронутрієнти (дефіцит жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К, вітаміну В ₁₂ , мальабсорбція незамінних жирних кислот)	Макронутрієнти (мальдигестія білків, уникнення прийому їжі)
Здуття живота, урчання, метеоризм, осмотична діарея, стеаторея	<ul style="list-style-type: none"> • Проблеми із зором, нічна сліпота (вітаміни А, Е, В₁₂). • Шкірний висип (вітаміни А, В₁₂, незамінні жирні кислоти). • Остеопороз, остеопенія (вітамін D). • Неврологічні прояви (вітаміни Е, В₁₂). • Коагулопатія (вітамін Е). • Анемія (вітамін В₁₂). • Втома, слабкість (вітаміни Е, В₁₂). • Депресія (вітаміни D, В₁₂). 	<ul style="list-style-type: none"> • Незрозуміле зменшення маси тіла. • Саркопенія

Крім різноманітних уражень власне ПЗ (ХП, ГП, аутоімунний панкреатит) необхідно виключити целиакію, синдром надлишкового бактеріального росту, цукровий діабет (за умов його довготривалого перебігу), запальні захворювання кишечника (хвороба Крона); в більш рідкісних випадках ЕНПЗ може розвиватися на тлі дефіциту дисахаридози, хологенної діареї, паразитарних захворювань (лямбліоз) [3]. Перелік захворювань, які супроводжуються розвитком ЕНПЗ, за думкою британських панкреатологів, більш значний: вони пропонують також підозрювати ЕНПЗ у хворих з прогресуючим ураженням нирок, синдромом Шегрена, синдромом подразненого кишечника з домінуванням діареї, алкоголь-асоційованим захворюванням печінки, а також в осіб, інфікованих вірусом імунодефіциту людини [2]. Рекомендації AGA щодо епідеміології та клінічної симптоматики ЕНПЗ наведені у табл. 3

Діагностика ЕНПЗ: сучасне ставлення

Оновлена настанова AGA підкреслює, що сучасна діагностика ЕНПЗ базується на визначенні вмісту фекальної еластази 1 (ФЕ-1) (табл. 4) [3]. Саме цей тест необхідно проводити першочергово через його простоту, неінвазивність та економічну доступність [3].

Експерти зазначають, що найбільш точні результати можна отримати при застосуванні сформованих або напівсформованих калових мас, тоді як проведення аналізу з використанням несформованих, водянистих калових мас може призвести до отримання хибно-позитивних результатів через розведення та зменшення вмісту ФЕ-1 [3]. Аналогічні положення можна знайти в інших настановах, де ФЕ-1 також вважається дослідженням першої лінії [1, 2], але, на відміну від європейських та великобританських експертів, американські спеціалісти використовують зовсім інші порогові значення ФЕ-1 для підтвердження ЕНПЗ. За думкою експертів AGA, обґрунтованою підставою для діагностики ЕНПЗ є вміст ФЕ-1 <100 мкг/г калу, тоді як рівень цього показника 100–200 мкг/г вони вважають сумнівним щодо наявності ЕНПЗ через недостатню чутливість тесту у визначенні легкої ЕНПЗ [3]. Інші сучасні рекомендації дають інакше трактування результатів визначення ФЕ-1: європейські та великобританські експерти рекомендують діагностувати ЕНПЗ при рівні ФЕ-1 <200 мкг/г, а значення <100 мкг/г вважають проявом тяжкої ЕНПЗ [1, 2]. Підставою для діагностування тяжкої ЕНПЗ, згідно з настановою AGA, є вміст ФЕ-1

Таблиця 3. 1. Положення «Оновленої клінічної настанови AGA з епідеміології, діагностики та лікування ЕНПЗ: експертний огляд» (2023) [3]

<p>Рекомендація 1 ЕНПЗ слід підозрювати в пацієнтів із захворюваннями високого ризику, як ХП, рецидивувальний ГП, протокова аденокарцинома ПЗ, муковісцидоз, перенесене оперативне втручання на ПЗ.</p>
<p>Рекомендація 2 Ймовірність ЕНПЗ слід розглянути в пацієнтів із захворюваннями помірною ризику, як патологія дванадцятипалої кишки, включаючи целиакию та хворобу Крона; перенесені оперативні втручання на тонкій кишці; довготривалий цукровий діабет; гіперсекреторні стани (наприклад, синдром Золлінгера — Еллісона).</p>
<p>Рекомендація 3 Клінічні ознаки ЕНПЗ включають стеаторею з діареєю або без неї, втрату маси тіла, здуття живота, надмірний метеоризм, дефіцит жиророзчинних вітамінів і білково-калорійну недостатність.</p>

<50 мг/г [3]. Обмеженість тесту на ФЕ-1 полягає в тому, що він обмежено чутливий до ЕНПЗ легких ступенів. У пацієнтів із високою дотестовою ймовірністю ЕНПЗ (наприклад, стеаторея у пацієнта із встановленим захворюванням ПЗ) лікування за допомогою замісної ферментної терапії (ЗФТ) можна розпочинати без тестування на ФЕ-1.

Експерти AGA поділяють думку інших експертів щодо недоцільності визначення коефіцієнту абсорбції жиру у рутинній практичній діяльності, враховуючи технічні особливості його проведення, необхідність дотримання специфічної дієти протягом 5 діб та рекомендують його виконувати в межах клінічних досліджень [1–3].

На відміну від європейських та великобританських рекомендацій, які передбачають застосування ¹³C-змішаного тригліцеридного дихального тесту як дослідження, альтернативне визначенню ФЕ-1 [1, 2], настанова AGA вважає цей тест «багатообіцяючим», але підкреслює його незначну поширеність у США та недоцільність використання в повсякденній практиці через високу собівартість та необхідність проведення мас-спектрометрії [3].

Провідні панкреатологи мають одностайну думку щодо неможливості діагностування ЕНПЗ за допомогою інструментальних методів досліджень, але підкреслюють, що саме вони — комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та ендоскопічне ультразвукове дослідження — необхідні для детального обстеження та встановлення причини, яка призвела до виникнення ЕНПЗ [1–3].

Лікування ЕНПЗ: погляд експертів AGA

Експерти AGA наполягають на обов'язковому призначенні ЗФТ одразу після лабораторного підтвердження ЕНПЗ [3]; експерти підкреслюють, що ЗФТ дасть змогу покращити нутритивний статус, попередити виникнення ускладнень (табл. 2), підвищити якість життя, виживаність хворих на рак ПЗ [3] та ХП [1, 2].

Таблиця 4. 2. Положення «Оновленої клінічної настанови AGA з епідеміології, діагностики та лікування ЕНПЗ: експертний огляд» (2023) [3]

<p>Рекомендація 4 Визначення ФЕ-1 — найбільш підходяще ініціальне дослідження; має виконуватися на напівтвердих/твердих зразках калу. Рівень ФЕ-1 <100 мкг/г калу є вагомим доказом наявності ЕНПЗ, а рівень 100–200 мкг/г вважається сумнівним щодо наявності ЕНПЗ. Обмеженість тесту на ФЕ-1 полягає в тому, що він обмежено чутливий до ЕНПЗ легких ступенів. У пацієнтів із високою дотестовою ймовірністю ЕНПЗ (наприклад, стеаторея у пацієнта з встановленим захворюванням ПЗ) лікування за допомогою ЗФТ можна розпочинати без тестування на ФЕ-1.</p>
<p>Рекомендація 5 Визначення ФЕ-1 можна проводити під час замісної терапії ферментами ПЗ.</p>
<p>Рекомендація 6 Аналіз калу на вміст жиру потрібен рідко, але його слід проводити за умов дієти з високим умістом жирів. Кількісне тестування зазвичай є недоцільним для рутинного клінічного використання.</p>
<p>Рекомендація 7 Відповідь на пробну терапію панкреатичними ферментами не є надійним підґрунтям для діагностики ЕНПЗ.</p>
<p>Рекомендація 8 Візуалізаційні методи дослідження (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та ендоскопічне ультразвукове дослідження) не здатні ідентифікувати ЕНПЗ, хоча вони відіграють важливу роль у діагностиці доброякісних та злоякісних захворювань ПЗ.</p>
<p>Рекомендація 9 Дихальні тести та прямі функціональні тести для оцінки функції ПЗ є багатообіцяльними, але їхня доступність у США обмежена.</p>

В рекомендаціях AGA підкреслюється, що зараз всі ферментні препарати, які схвалені FDA для корекції ЕНПЗ, мають тваринне походження — вони отримані з ПЗ свиней — тому пацієнтів слід попередити про цей факт заздалегідь до початку ЗФТ, особливо якщо хворі мають єврейське або мусульманське віросповідання.

На відміну від європейської та британської настанов, в яких відсутні торгові назви ферментних препаратів, американські спеціалісти наводять перелік лікарських засобів, які можуть бути призначені пацієнтам (табл. 5). Ми зберегли оригінальний вигляд цієї таблиці, зробивши тільки її переклад та залишивши аутентичний порядок. Очолоє перелік ферментних препаратів, рекомендованих AGA для лікування ЕНПЗ, препарат, який випускається у вигляді кишкоровозчинних мікросфер під торговою назвою Креон® та зареєстрований в Україні під такою ж назвою. Слід додати, що усі наведені в табл. 5 препарати в США є рецептурними ліками, особливо при застосуванні високих доз.

Надаючи перевагу препаратам у вигляді кишкоровозчинних мінімікросфер, експерти AGA припускають

Таблиця 5. Препарати для ЗФТ, схвалені AGA

Торгова назва	Форма випуску	Доступне дозування (в США)
Креон®	Кишковорозчинні мінімікросфери	3000/6000/12 000/24 000/36 000
Зенпел	Кишковорозчинні гранули	3000/5000/10 000/15 000/20 000/25 000/40 000
Панкреаза	Кишковорозчинні мікротаблетки	2600/4200/10 500/16 800/21 000/37 000
Пертзі	Кишковорозчинні мікросфери	4000/8000/16 000/24 000
Віоказа	Таблетки, які не розчинюються в кишечнику	10 444/20 880
Релізорб	Встановлений картридж ліпази	Для ентерального харчування

можливість застосування кишковорозчинних гранул та мікротаблеток та навіть передбачають призначення препаратів без кишковорозчинної оболонки, але підкреслюють, що в такому разі обов'язковим є призначення кислотосупресивних засобів (інгібітор протонної помпи або H₂-блокатор) з метою попередження інактивації ліпази та інших ферментів соляною кислотою шлунка (табл. 6). За думкою AGA, кислотно-знижувальні засоби не потрібні пацієнтам, які приймають препарати, вкриті кишковорозчинною оболонкою, але підтримують додаткове застосування інгібітору протонної помпи або H₂-блокатору з метою покращення ефективності ЗФТ. **«Не слід використовувати безрецептурні комерційно доступні ферменти ПЗ, оскільки вони класифікуються лише як дієтичні добавки. Дозування та ефективність безрецептурних ферментів не стандартизовано та не регламентовано, а отже, корисність і безпека їх застосування невідомі»,** – додають експерти AGA [3].

Ще однією відмінністю американської настанови є декілька нижче дозування ферментних препаратів: в уніфікованих європейських рекомендаціях стартова доза, яку необхідно приймати з основними прийомами їжі, не є фіксованою, вона коливається від 40 000 до 50 000 FIP (одиниць міжнародної фармацевтики) [1], в британських вона визначена однозначно – 50 000 FIP ліпази [2], в рекомендаціях AGA становить лише 40 000 FIP ліпази [3]. Усі експерти мають однакову думку щодо перекусів – під час додаткових прийомів їжі треба приймати половинну дозу ферментного препарату [1–3].

В оновлених рекомендаціях AGA наводиться пояснення вибору саме такого дозування. За думкою експертів цієї організації, основною метою ЗФТ є забезпечення адекватного засвоєння ліпідів для задоволення потреб у макро- та мікронутрієнтах, другорядною метою визнано зменшення стеатореї та кишкових симптомів, виникнення яких може бути спровоковане дієтою (великі порції їжі з високим вмістом жирів). Експерти пояснюють, що вищенаведена рекомендована стартова доза ЗФТ обумовлена фізіологією ПЗ: здорова залоза виробляє приблизно 900 000 FIP ліпази під час звичайного прийому їжі, при цьому майже 90 000 FIP ліпази необхідно для запобігання стеатореї (10% від норми). **У більшості пацієнтів зберігається деяка залишкова функціональна активність ПЗ щодо синтезу панкреатичних ферментів, тому 40 000–50 000 FIP ліпази є «розумним початковим дозуванням»** [3].

Таблиця 6. 3. Положення «Оновленої клінічної настанови AGA з епідеміології, діагностики та лікування ЕНПЗ: експертний огляд» (2023) [3]

Рекомендація 10

Після встановлення діагнозу ЕНПЗ необхідне призначення ЗФТ. Якщо не лікувати ЕНПЗ, це зумовить розвиток ускладнень, пов'язаних із мальабсорбцією жирів і мальнутрицією, що негативно вплине на якість життя.

Рекомендація 11

Всі препарати для ЗФТ отримано зі свиней; вони є однаково ефективними в еквівалентних дозах. Існує потреба в призначенні H₂-блокаторів або інгібіторів протонної помпи при застосуванні ферментних препаратів без кишковорозчинної оболонки.

Рекомендація 12

Препарати ЗФТ слід приймати під час їди з початковою дозою не менше 40 000 ОД ліпази за кожного прийому їжі в дорослих, а також застосовувати половину дози під час перекусів. Подальше дозування можна коригувати залежно від розміру порції та вмісту жиру.

Рекомендація 13

Регулярне вживання добавок і моніторинг рівня жиророзчинних вітамінів є доцільним. Модифікація дієти включає перехід на раціон із низьким/помірним вмістом жирів, частими дрібними прийомами їжі та уникненням надзвичайно низькокалорійних дієт.

Рекомендація 14

Показниками успішної ЗФТ є зменшення стеатореї та пов'язаних із нею шлунково-кишкових симптомів, збільшення маси тіла, м'язової маси, функції м'язів, а також покращення вмісту жиророзчинних вітамінів.

Рекомендація 15

Необхідно контролювати ЕНПЗ, проводити базову оцінку нутритивного статусу (індекс маси тіла, показники якості життя, рівень жиророзчинних вітамінів). Необхідно провести вихідну двоенергетичну рентгеновську абсорбціометрію (ДЕРА) та повторювати її кожні 1–2 роки.

Воно може бути скориговане – підвищуватись при вживанні їжі з високим вмістом жиру та знижуватись при вживанні меншої кількості жиру. Експерти AGA попереджають, що застосування надзвичайно високих доз ферментних препаратів (>120 000 FIP ліпази на один прийом їжі) рідко потрібне [3]; тоді як британські спеціалісти зазначають про «відсутність максимальної дози ЗФТ у дорослих» та налаштовують

лікарів на необхідність пошуку коморбідних захворювань, якщо пацієнт приймає більше 100 000 FIP ліпази на один прийом їжі [2].

Американські спеціалісти наполягають на модифікації способу життя, частому вживанні невеликих порцій їжі з високим вмістом білка, відмові від алкогольних напоїв та тютюнопаління [3]. Одночасно з ЗФТ експерти рекомендують особам з ЕНПЗ призначати додатковий прийом вітамінів (табл. 6), зокрема жиророзчинних, адже доведено, що дефіцит вітамінів D та K асоційований з розвитком остеопатії, переломів у хворих на ХП, недостатність вітаміну А обумовлює погіршення стану сітківки та сприяє виникненню сліпоти.

Провідні панкреатологи світу дотримуються одностайної думки щодо оцінки результативності ЗФТ (табл. 6): її вважають ефективною за умов зменшення ознак ЕНПЗ, асоційованих з мальдигестією (стеаторея, втрата маси тіла, метеоризм), та нормалізації нутритивного статусу, якості життя [1–3]. Поліпшення зазначених показників опосередковано свідчить також про вірні підібрані дози ферментних препаратів. Експерти АГА рекомендують проводити контроль стану ПЗ у стабільних пацієнтів щорічно, але передбачають більш часте обстеження залежно від часу початку лікування та динаміки стану хворого.

Під час моніторингу слід оцінити ключові антропометричні показники (індекс маси тіла, сила кисті, м'язова маса), фізичну активність, провести об'єктивний огляд та лабораторне обстеження: у стабільних пацієнтів щорічно визначати вміст жиророзчинних вітамінів, сироваткових маркерів недостатності харчування (преальбумін, ретинол-зв'язувальний білок), вітамінів B₁ та B₁₂, фолієвої кислоти, селену, цинку, магнію та регулярно проводити скринінг цукрового діабету із визначенням рівня глікозильованого гемоглобіну [3]. Якщо ЕНПЗ виникла на тлі ХП, експерти АГА радять контролювати активність хронічного запалення, визначаючи вміст С-реактивного білку (СРБ) та/або значення модифікованої прогностичної шкали Глазго, яке розраховується на підставі всього двох показників: СРБ та альбуміну [3]. Раніше на підставі вмісту цих показників пацієнтів поділяли на групи низького (нормальний рівень СРБ), середнього (підвищений рівень СРБ, нормальний рівень альбуміну) та високого (підвищений рівень СРБ, низький рівень альбуміну) ризику прогресування

раку, але зараз модифікована прогностична шкала Глазго рекомендована експертами АГА для оцінки системного запалення та нутритивного статусу [3]. Враховуючи велику поширеність метаболічних захворювань кісткової тканини у хворих на ХП, настанова АГА передбачає проведення вихідної оцінки щільності кісткової тканини за допомогою ДЕРА, яку необхідно повторювати кожні 1–2 роки. За умов виявлення остеопенії або остеопорозу до раціону харчування хворого з ЕНПЗ необхідно додати кальційвмісні препарати, вітамін D, рекомендувати регулярні фізичні вправи, за можливості з обтяженням [3].

Резюмуючи усі сформульовані рекомендації, американські експерти наводять алгоритм дії при виявленні ознак ЕНПЗ (рис. 1).

Висновки

Оновлені рекомендації АГА з діагностики, терапії ЕНПЗ (2023) є мінімалістичними, вони мають практичну спрямованість, чітко регламентують усі необхідні дії лікарів з обстеження та лікування хворих. Деякі положення настанови АГА повністю співпадають з відомими європейськими (2017), великобританськими рекомендаціями, деякі значно відрізняються. Американські експерти наполягають на своєчасному діагностуванні та ініціюванні терапії одразу після встановлення діагнозу для зменшення довгострокових наслідків нелікованої ЕНПЗ. Сучасним тестом, достатнім для встановлення ЕНПЗ, експерти АГА вважають ФЕ-1, але застосовують інші порогові значення цього показника для підтвердження ЕНПЗ. Ефективна ЗФТ, основана на призначенні ферментних препаратів тваринного походження, покращує якість життя завдяки контролю симптомів, знижує смертність і захворюваність пацієнтів з ЕНПЗ. На відміну від інших міжнародних настанов, експерти АГА наводять перелік торгових назв ферментних препаратів, рекомендованих FDA для лікування ЕНПЗ, та підкреслюють переваги застосування кишкворозчинних мікросфер та мінітаблеток. Динамічний контроль за станом пацієнтів з ЕНПЗ визнаний необхідним, у стабільних пацієнтів рекомендується його щорічне проведення із визначенням вмісту маркерів хронічного запалення, оцінкою нутритивного статусу, дослідженням вмісту жиро- та деяких водорозчинних вітамінів, мінералів, скринінгом цукрового діабету та визначенням щільності кісткової тканини за допомогою ДЕРА.

Література:

1. Löhr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. M., Haas S., Akisik F., Kartalis N., Iglesias-Garcia J., Keller J. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
2. Phillips M. E., Hopper A. D., Leeds J. S., Roberts K. J., McGeeney L., Duggan S. N., Kumar R.

Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021. Vol. 8, No 1. P. e000643.

3. 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. Vol. 165, No 5. P. 1292–1301.

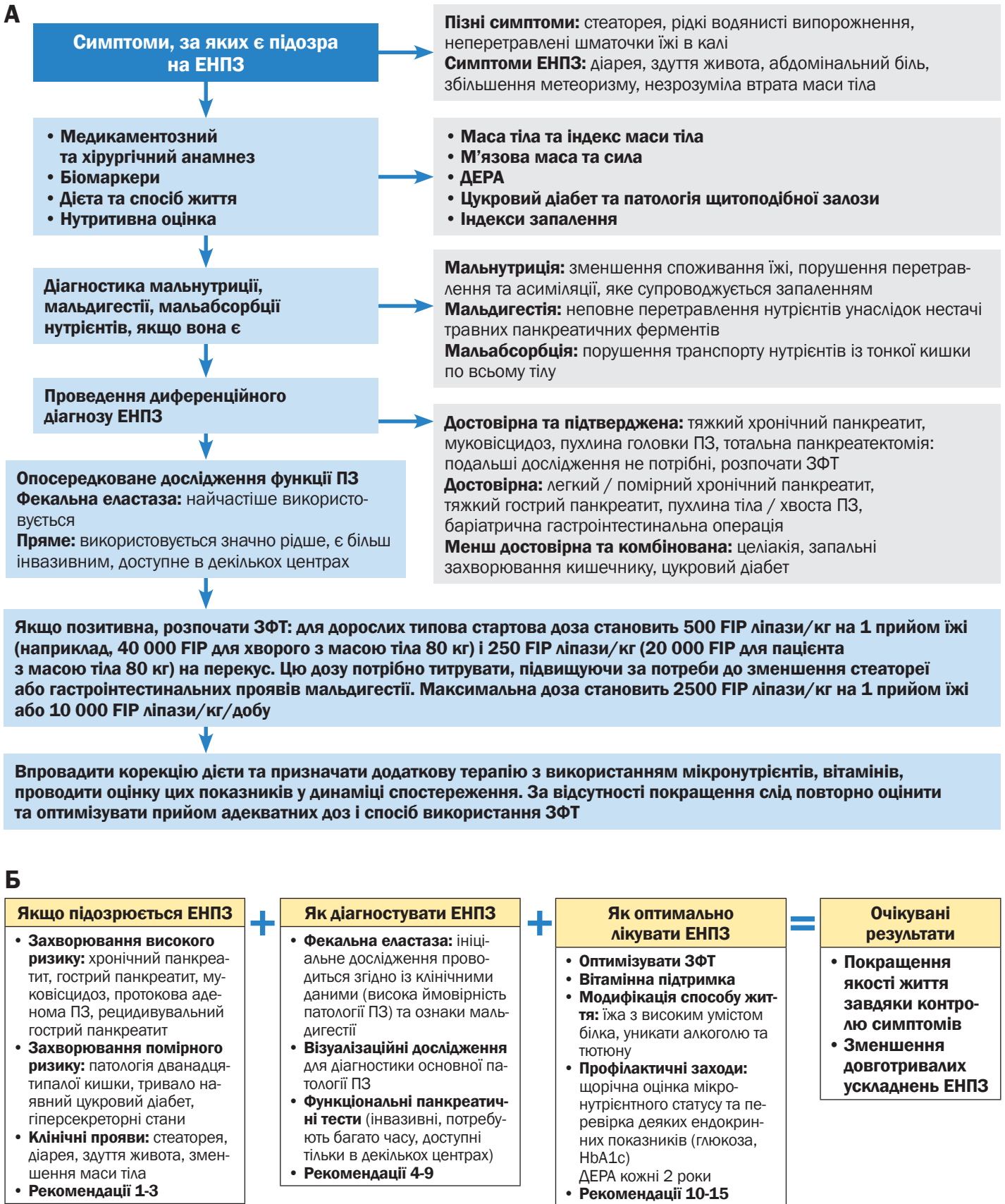


Рис. 1. Алгоритм AGA з діагностики та лікування ЕНПЗ (2023) [3].

Креон®

Панкреатин

КРЕОН МІНІМІКРОСФЕРИ®



Містить панкреатин у **найефективнішій формі випуску**²⁻⁴



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. Lohr 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. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatic preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

Реєстраційні 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 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 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 взаємодій не проводилися.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторіс 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.

UKR2289895



UA **Огляд рекомендацій AGA з терапії екзокринної недостатності підшлункової залози (2023): що, кому та як призначати?**

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляєва^{1,3}

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: екзокринна недостатність підшлункової залози, рекомендації AGA (2023), діагностика, лікування, кишковорозчинні мікросфери

Нещодавно Американська гастроентерологічна асоціація (AGA) презентувала сучасні рекомендації з лікування екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ). Воно є відносно мінімалістичним та містить всього 15 положень, які мають суто практичну спрямованість, чітко регламентують дії лікарів під час обстеження та лікування хворих. Деякі положення настанови AGA повністю співпадають з відомими європейськими, великобританськими рекомендаціями, деякі значно відрізняються. Американські експерти наполягають на своєчасному діагностуванні та ініціюванні терапії одразу після встановлення діагнозу для зменшення довгострокових наслідків нелікованої ЕНПЗ. Сучасним тестом, достатнім для встановлення ЕНПЗ, експерти AGA вважають визначення фекальної еластази 1, але застосовують зовсім інші порогові значення цього показника для підтвердження ЕНПЗ. Ефективна замісна ферментна терапія, основана на призначенні ферментних препаратів тваринного походження, покращує якість життя завдяки контролю симптомів, знижує смертність і захворюваність пацієнтів з ЕНПЗ. На відміну від інших міжнародних настанов, експерти AGA наводять перелік торгових назв ферментних препаратів, рекомендованих FDA для лікування ЕНПЗ, та підкреслюють переваги застосування кишковорозчинних мікросфер та мінітаблеток. Стартова доза ферментних препаратів, яку необхідно приймати з основними прийомами їжі, відрізняється від європейських, великобританських рекомендацій: за думкою експертів AGA починати терапію слід з 40 000 ОД ліпази з основними прийомами їжі. Настава AGA вважає необхідним проведення динамічного контролю за станом пацієнтів з ЕНПЗ; у стабільних пацієнтів рекомендується його щорічне проведення із

визначенням вмісту маркерів хронічного запалення, оцінкою нутритивного статусу, дослідженням вмісту жирних та деяких водорозчинних вітамінів, мінералів, скринінгом цукрового діабету та визначенням щільності кісткової тканини.

EN **Review of the AGA guidelines for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency (2023): what, to whom, and how to administer?**

N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyzna², N. V. Byelyayeva^{1,3}

¹Medycap Medical Center, Odesa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, AGA guidelines (2023), diagnosis, treatment, enteric-coated microspheres

Recently, the American Gastroenterological Association (AGA) presented updated guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency (EPI). The guidelines are relatively minimalistic, with only 15 provisions that are purely practical and clearly regulate doctors' actions during the examination and treatment of patients. Some of the statements in the AGA guidelines are fully consistent with widely recognized European and UK recommendations, while others differ significantly. In order to minimize the long-term effects of untreated EPI, American experts insist that therapy must start immediately following a prompt diagnosis. The AGA considers fecal elastase-1 to be an adequate test for diagnosing EPI, but it employs completely different thresholds for confirming EPI. In patients with EPI, effective enzyme replacement therapy utilizing administered enzyme preparations of animal origin improves the quality of life by controlling symptoms and reducing mortality and morbidity. Unlike other international guidelines, AGA specialists present a list of trade names of enzyme products recommended by the FDA for EPI treatment and emphasize the benefits of using enteric-coated microspheres and minitablets. AGA specialists recommend starting therapy with 40,000 USP units of lipase with meals, which contradicts the European and UK recommendations. The AGA guidelines deem dynamic monitoring essential for patients with EPI. Stable patients should undergo annual dynamic monitoring, along with assessments for chronic inflammatory markers, nutritional status, fat- and water-soluble vitamins and minerals, diabetes mellitus screening, and bone density.