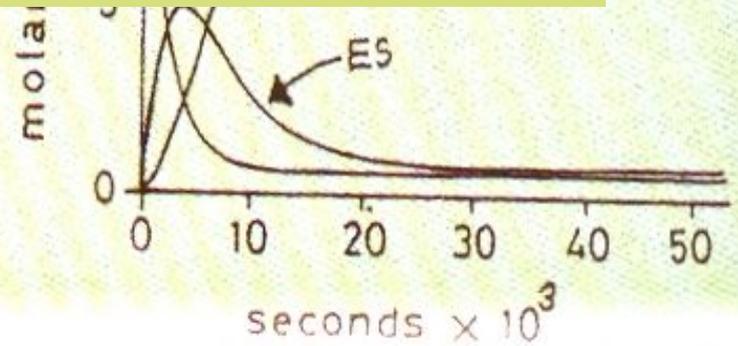
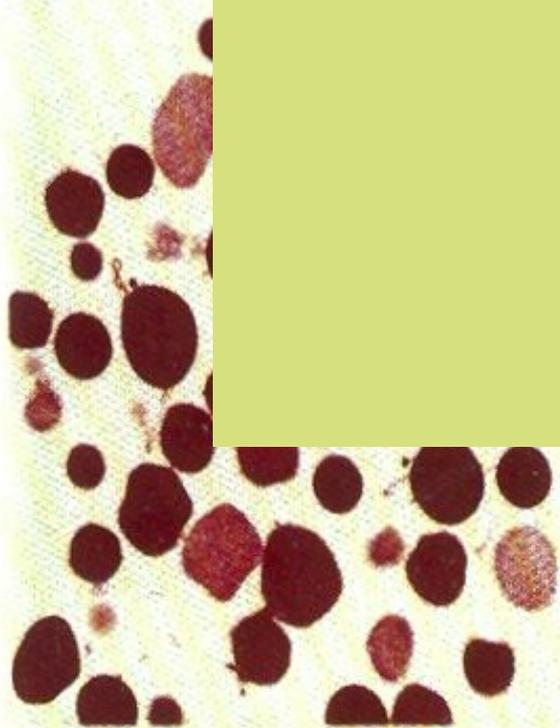


Хронический панкреатит.



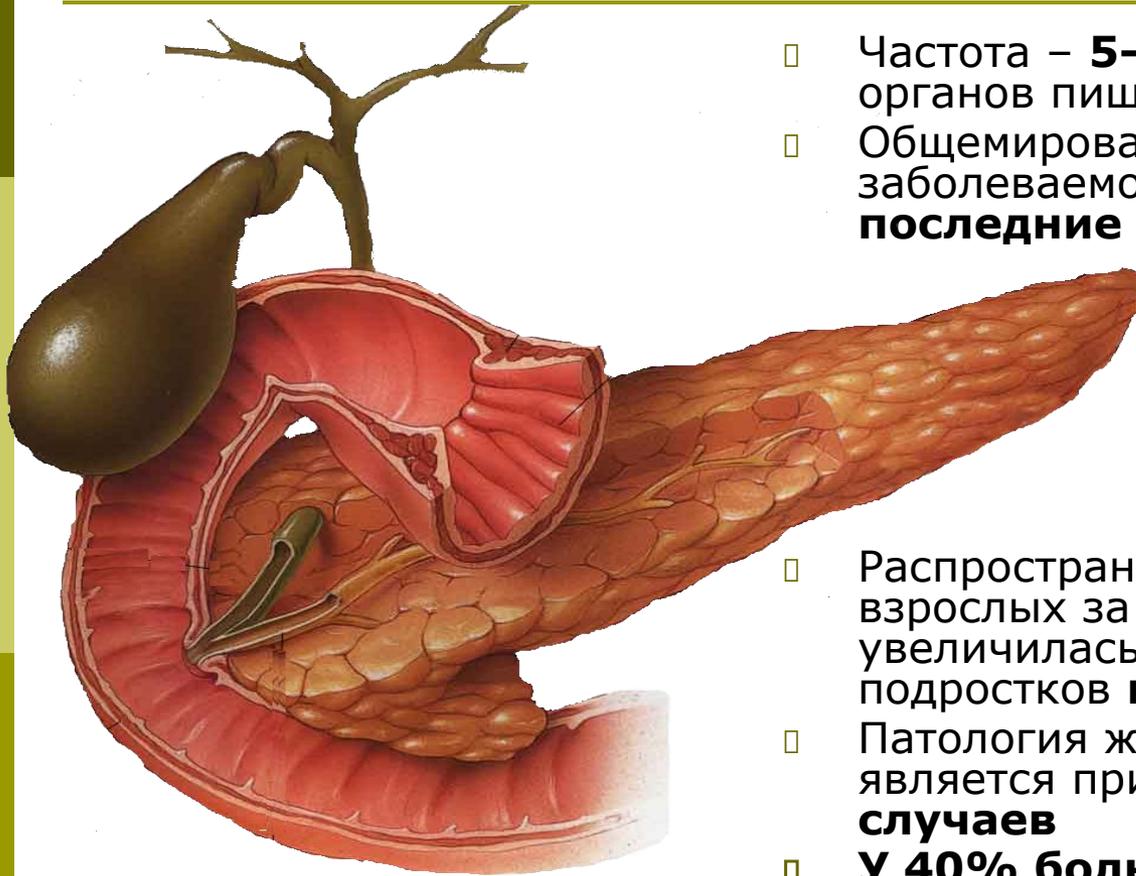
Клинические (национальные) рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита (ХП) (2014 г.)

- Разработаны экспертной комиссией Российской гастроэнтерологической ассоциации
- Являются национальным руководством для практических врачей, осуществляющих помощь больным ХП, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.
- Составлены на основании данных литературы, Европейских доказательных консенсусов по диагностике и лечению ХП.
- Рекомендации опубликованы в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии» (2014г., №4) и на сайте Российской гастроэнтерологической ассоциации (<http://www.gastro.ru/?PageId=41>)

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

**ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,
ХАРАКТЕРИЗУЮЩЕЕСЯ НАРАСТАЮЩИМИ И
НЕОБРАТИМЫМИ НЕКРОТИЧЕСКИМИ И
ВОСПАЛИТЕЛЬНО – ДЕСТРУКТИВНЫМИ
ИЗМЕНЕНИЯМИ ПАРЕНХИМЫ, ПРИВОДЯЩИМИ К
СТОЙКОМУ НАРУШЕНИЮ ФУНКЦИЙ ОРГАНА**

Хронический панкреатит



- Частота – **5-9%** среди заболеваний органов пищеварения
- Общемировая тенденция увеличения заболеваемости (**в 2 раза за последние 30 лет**)
- Распространенность в России среди взрослых за последние 10 лет увеличилась **в 3 раза**, среди подростков **в 4 раза**
- Патология желчевыводящих путей является причиной ХП в **35-56% случаев**
- **У 40% больных с ХП – синдром дуоденальной гипертензии**

-
- Распространенность ХП среди взрослых составляет 27,4-50 случаев на 100 тыс населения
 - Средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет
 - На 30% увеличилась доля женской части пациентов

АЦИНУС ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НОРМЕ

Капилляр

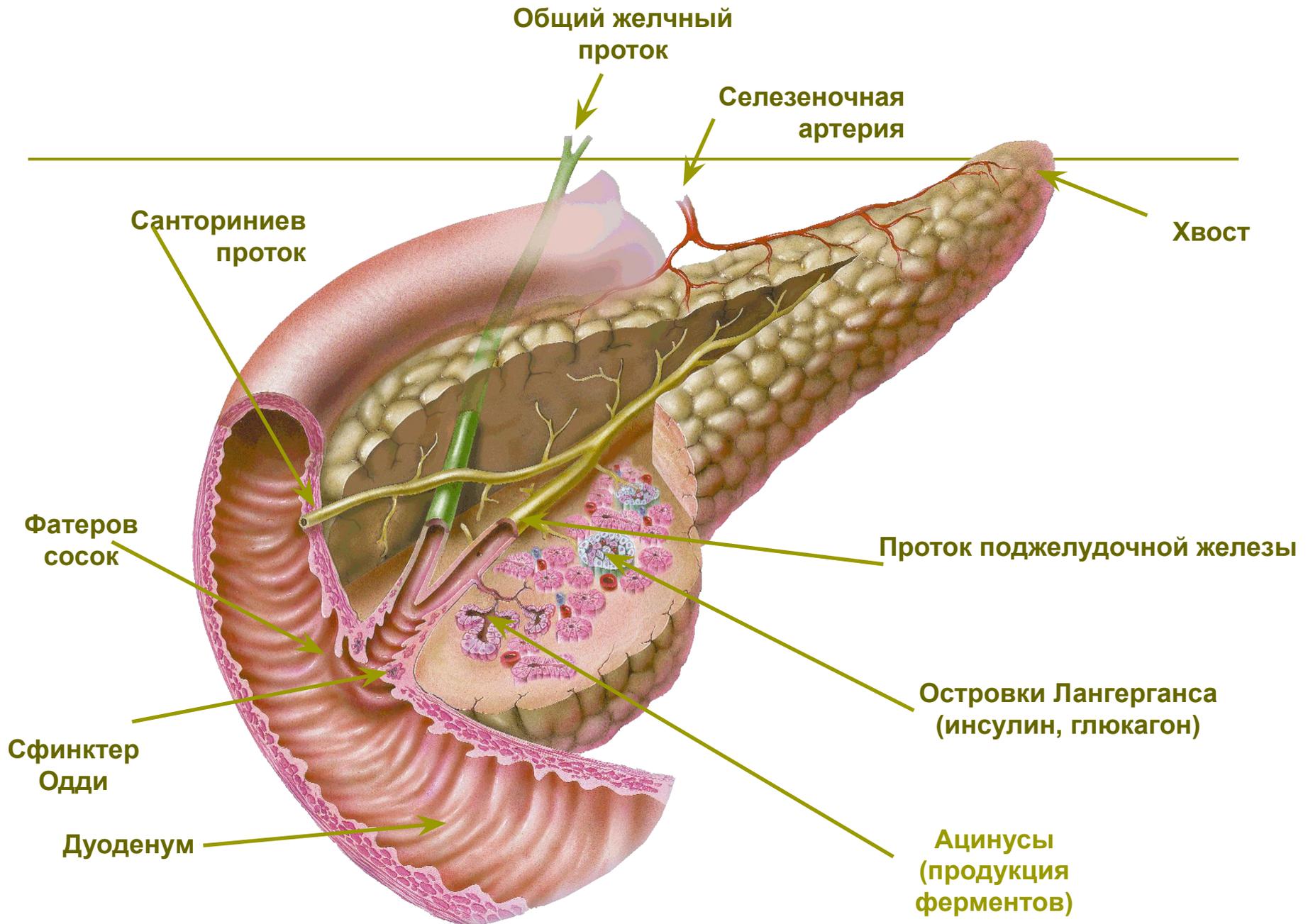


Проток

Базальная
мембрана

Ацинарная клетка

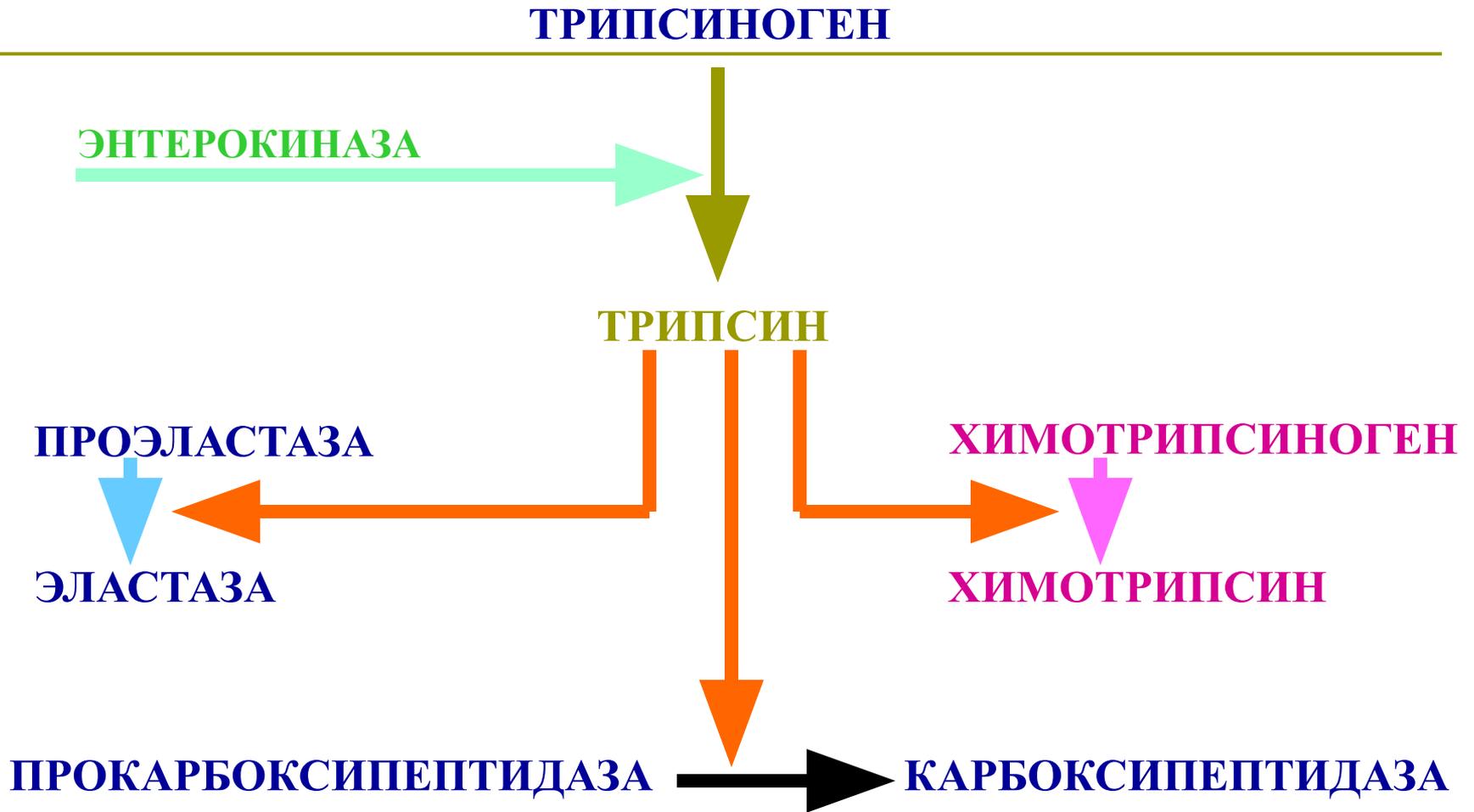
Полость ацинуса



Ферменты поджелудочной железы

- ▣ протеолитические – расщепляют белок до аминокислот (трипсин, эластаза, эрипсин)
- ▣ липолитические – расщепляют нейтральный жир на жирные кислоты и глицерин (липаза, фосфолипаза, лецитиназа)
- ▣ амилолитические – расщепляют крахмал до моносахаров (амилаза, лактаза, мальтаза, инвертаза)

МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ПРОТЕАЗ



Трипсин- ключевой фермент в каскаде активации
панкреатических протеаз

За счет возрастания роли основных этиологических факторов ХП!

Алкоголь среди причин ХП, составляет 40-80%.

- Линейная зависимость между потреблением алкоголя и риском развития ХП.
- Прямая корреляция между заболеваемостью панкреатитом и потреблением алкоголя мужчинами в возрасте 20-39 лет.

Заболевания желчного пузыря и желчных путей

Заболевания БДС

Лекарственные препараты

Идиопатический ХП 30%

Муковисцидоз (у детей)

Гиперпаратиреоз

Гиперлипидемия

Токсические вещества, Метаболический ацидоз

Белковая недостаточность, Уремия

Гормональные и циркуляторные расстройства

Инфекции

Системные заболевания (СКВ, узелковый периартериит)

Травма, Послеоперационный ХП.



Дополнительные этиологические факторы ХП

1. Анатомические особенности.

2. Особенности питания:

- Низкое содержание белка.

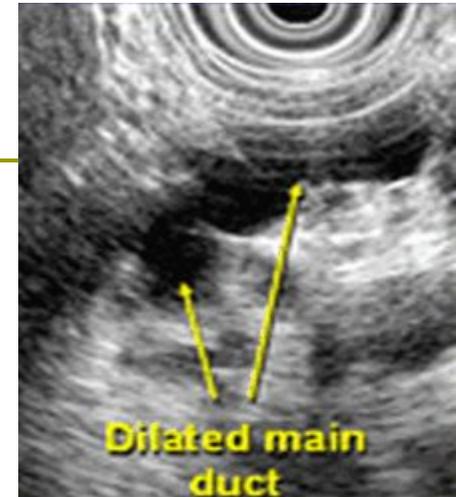
- Увеличение жиров.

3. Желчь у больных ХП, обладает панкреотоксическим эффектом из-за повышенного содержания свободных желчных кислот.

4. Курение увеличивает риск ХП. Панкреатит развивается в 2 раза чаще по сравнению с некурящими (зависит от количества сигарет) и в более раннем возрасте. Снижается панкреатическая секреция бикарбонатов, приводит к повышению вязкости панкреатического сока, преципитации белка с закупоркой протоков. 74% больных ХАП курит более 20 сигарет в день, 20% - 20 сигарет, не курят только 6%.

5. Расовые особенности.

6. Наследственность



Лекарственный панкреатит

Группа высокого риска:

диуретики, азатиоприн, тетрациклин, эстрогены, сульфасалазин, сульфаниламиды

Группа возможного риска:

Кортикостероиды, метронидазол, нитрофураны, препараты Са

Группа потенциального риска:

Индометацин, рифампицин, изониазид, салицилаты, циклоспорин

Патогенез хронического панкреатита

При действии любого этиологического фактора нарушается отток секрета, повышается давление в протоковой системе, создаётся стаз секрета в протоках и ацинусах, разрыв клеток, который сопровождается выделением цитокиназы.

Цитокиназа переводит трипсиноген в активную форму, который активирует протеолитические ферменты в ткани железы, что ведёт к дефициту ингибиторов протеаз.

Патогенез хронического панкреатита

Дефицит ингибиторов протеаз запускает 3 патогенетических каскада:

1. Активация кининов сопровождается повышением сосудистой проницаемости, отёком железы, повреждением ткани.
2. Активация системы комплемента приводит к хемотаксису лейкоцитов, к активации фагоцитоза, повреждению ткани.
3. Нарушение гемостаза проявляется повышением внутрисосудистого свёртывания, нарушением микроциркуляции, формированием тромбозов, нарушением транскапиллярного обмена, повреждением ткани.

Классификация ХП

- 1. Хронический обструктивный панкреатит.** Развивается в результате обструкции главного протока ПЖ. Поражение возникает выше места обструкции, равномерное, не сопровождается образованием камней внутри протоков. Клинически – постоянный болевой синдром.

Классификация ХП

2. Хронический кальцифицирующий панкреатит. Характеризуется неравномерным лобулярным поражением ПЖ, различающимся по интенсивности в соседних дольках. В протоках обнаруживаются белковые преципитаты, кальцификаты, кисты и псевдокисты. Клинически – рецидивирующее течение с эпизодами обострения, напоминающими острый панкреатит.

Классификация ХП

3. Хронический паренхиматозный панкреатит. Характеризуется развитием очагов воспаления в паренхиме с преобладанием в инфильтратах мононуклеарных клеток и участков фиброза, которые замещают паренхиму ПЖ. Клинически – медленно прогрессирующие признаки экзокринной недостаточности и отсутствие болевого синдрома.

Классификация хронического панкреатита в МКБ X

МКБ X

**Хронический панкреатит алкогольной этиологии
(K86.0)**

**Другие хронические панкреатиты (хронический
панкреатит неуточненной этиологии,
инфекционный, рецидивирующий) K 86.1**

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (ИВАШКИН В.Т. С СОАВТ., 1990)

По этиологии:

1. Билиарнозависимый
2. Алкогольный
3. Дисметаболический
4. Инфекционный
5. Идиопатический

По клинике:

1. Болевой
2. Диспептический
3. Астеноневротический
4. Латентный
5. Сочетанный

По морфологии:

1. Интерстициально-отечный
2. Паренхиматозный
3. Фиброзно-склеротический (индуративный)
4. Гиперпластический (псевдотуморозный)
5. Кистозный

По характеру клинического течения:

1. Редко рецидивирующий
2. Часто рецидивирующий
3. С постоянно присутствующей симптоматикой хронического панкреатита

Осложнения:

1. Нарушение оттока желчи (билиарная гипертензия).
2. Воспалительные изменения, вызванные повреждающим действием панкреатических ферментов: парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, абсцесс, киста, выпотной плеврит, пневмония, паранефрит, реактивный гепатит.
3. Эндокринные нарушения: "панкреатогенный" сахарный диабет, гипогликемические состояния и др.

Клиника хронического панкреатита

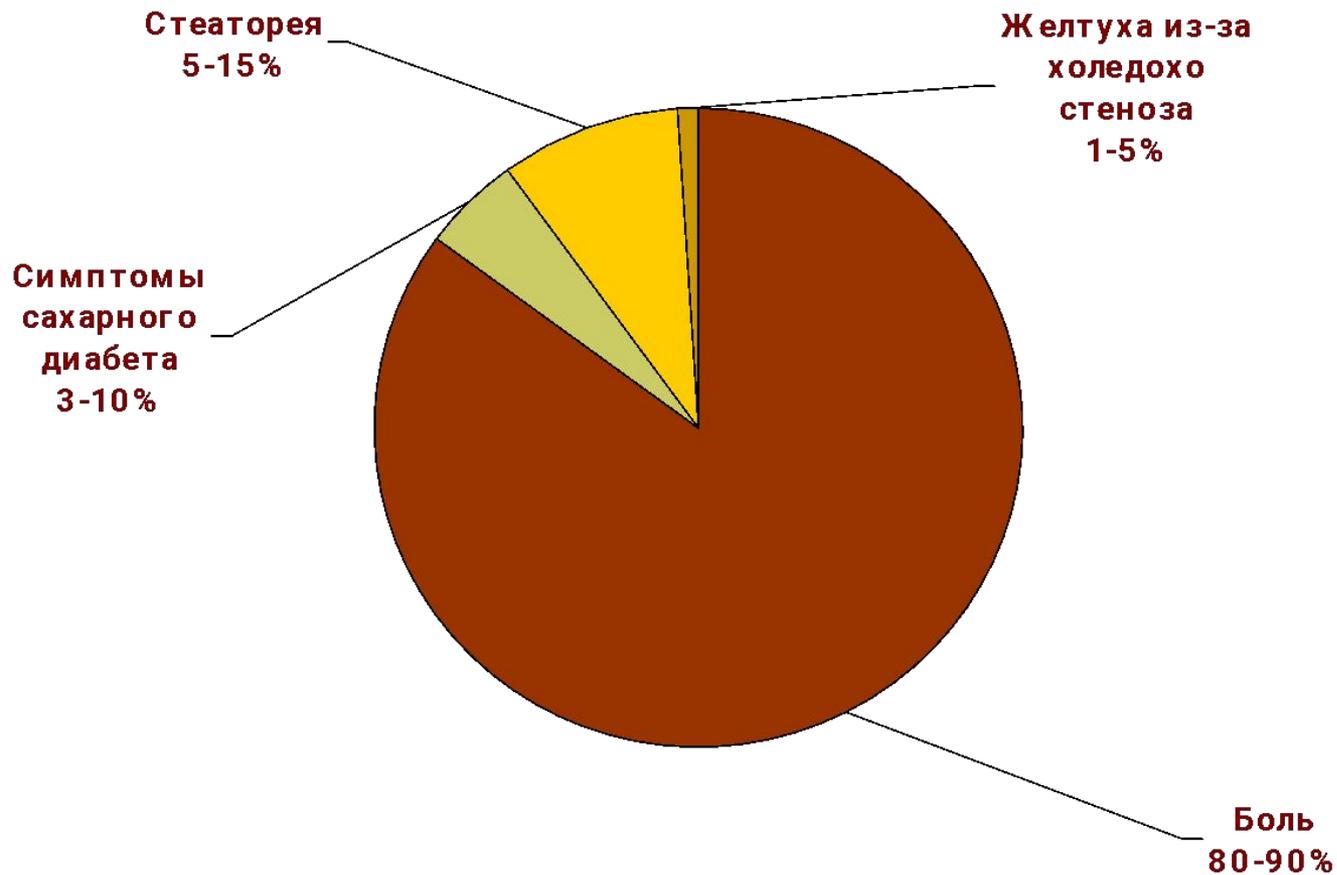
болевого синдром 80-90%

Синдром экзокринной недостаточности
5-15%

Синдром панкреатогенного сахарного
диабета 3-10%

Частота доминирования различных симптомов при ХП

(по M.W.Buchler et al,1996)



Причины абдоминальных болей при ХП

Внепанкреатические

- Сдавление общего желчного протока: камень, отек, фиброз, киста или псевдокиста головки поджелудочной железы
- Спазм или стеноз большого дуоденального сосочка.
- Дуоденальная гипертензия
- Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (в т.ч. моторные расстройства пищеварительного тракта.).
- Наличие сопутствующих заболеваний (язвенная болезнь, ЖКБ и др.).

Панкреатические

- Воспалительный процесс ткани поджелудочной железы
растяжение капсулы, сдавление нервных окончаний
- Повышение внутриполостного давления в протоках
- Развитие панкреатического неврита вовлечение в воспалительный и фибротический процесс внутрипанкреатических нервных окончаний

-
- По мере фиброзирования органа и атрофии ацинусов , когда в патологический процесс вовлекается не менее 90% функционирующей паренхимы ПЖ, боль стихает, но при этом нарастают явления экзокринной недостаточности. Тогда, боль может нарастать, за счет метеоризма (результат панкреатической недостаточности), а также за счет нарушения моторики и нормальной микрофлоры кишечника

Клиника хронического панкреатита

1. Боль

По локализации: под мечевидным отростком;
в эпигастральной области;
в левом и/или правом подреберьях.

По иррадиации: по левой рёберной дуге;
в поясничную область;
в спину;
в левую лопатку, плечо, область сердца;
в правую или левую подвздошную область
опоясывающая боль.

По характеру боли: ноющая, жгучая, давящая,
схваткообразная.

По интенсивности: тяжесть, дискомфорт, выраженные
приступы боли.

Связь с приёмом пищи: сразу после приёма.

Возможный механизм боли при хроническом панкреатите

снижение интрадуоденальной концентрации трипсина

ответный синтез гастроинтестинальных пептидов

стимуляция панкреатической секреции

повышение протокового давления

БОЛЬ

Механизм боли

1. повышение давления в протоковой системе;
2. отёк интерстициальной ткани железы и растяжение капсулы;
3. раздражение солнечного сплетения (давление на него увеличенной железой);
4. воспаление заднего париетального листка брюшины, покрывающего железу;
5. вовлечение в склеротический процесс нервных узлов поджелудочной железы
6. активация каллекреин- кининовой системы.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Мальдигестия

- комплекс проявлений (уменьшение активности ферментов, уменьшение объема ферментной секреции), которые сопровождают нарушение процесса пищеварения

Мальабсорбция

- комплекс расстройств, возникающий в результате нарушения всасывания нутриентов, витаминов и микроэлементов в тонкой кишке.

Клиника хронического панкреатита

2. Диспепсия

Вздутие живота

Тошнота

Рвота, приносящая облегчение

Изменение аппетита

Нарушение стула

ПРОЯВЛЕНИЯ ЛИПАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

1. увеличение объема стула (полифекалия) > 200 мг
2. частоты стула (диарея) до 2–4 раз в сутки
3. при значительном дефиците выработки липазы отмечается своеобразный «панкреатический стул»

«Панкреатический стул»

- большого объема, зловонный, сероватого оттенка
- поверхность каловых масс может быть покрыта тонкой пленкой жира, что придает ей своеобразный блестящий характер
- каловые массы плохо смываются со стенок унитаза
- в фекалиях нередко отмечается наличие непереваренных кусочков пищи

ДИАГНОСТИКА ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Качественное
копрологическое
исследование

Количественное
определение
жира в кале

- повышенное содержание нейтрального жира и мыл при малоизмененном уровне желчных кислот
 - увеличение содержания непереваренных мышечных волокон
 - присутствие в кале крупных фрагментов непереваренной пищи
-
- метод основан на том, что после приема 100 г жира с пищей происходит выделение с калом до 7 г нейтрального жира и жирных кислот за сутки
 - увеличение его количества свидетельствует о расстройствах переваривания и всасывания жира

Клиника хронического панкреатита

3. Интоксикация

Лихорадка

Тошнота и рвота, не приносящая облегчения

Слабость

Потливость

Повышенная утомляемость

Объективные данные

1. Болезненность в зоне Шофара:

Ограничена срединной линией живота, правой рёберной дугой и линией, соединяющей пупок с серединой правой рёберной дуги.

2. Болезненность в зоне Губергца-Скульского:

Ограничена срединной линией живота, левой рёберной дугой и линией, соединяющей пупок с серединой левой рёберной дуги.

3. Болезненность в точке Дежардена:

На 5-7 см. по линии, соединяющей пупок с правой подмышечной впадиной

4. Болезненность в точке Мейо-Робсона:

На границе верхней и средней трети по линии соединяющей пупок с серединой левой рёберной дуги.

5. Симптом Мейо-Робсона:

Болезненность в левом рёберно-позвоночном углу.

6. Френикус симптом слева.

Объективные данные

Пальпация по Гротту:

1 позиция. Пациент на спине – находим максимально болезненную зону.

2 позиция. Пациент на правом боку – боль при пальпации усиливается.

3 позиция. Пациент на левом боку – боль при пальпации уменьшается.

4 позиция. Пациент стоит, наклонившись вперёд - боль при пальпации усиливается.

Объективные данные

Малоинформативные симптомы:

1. Кёрте: пальпируется уплотнённый болезненный валик в зоне проекции поджелудочной железы.
2. Воскресенского: ослабление пульсации брюшной аорты.
3. Гротта: атрофия подкожно-жировой ткани в зоне проекции поджелудочной железы.
4. Тужилина: на левом боку – боль при пальпации уменьшается.

Диагностика

Секретин-панкреозиминовый тест (церулииновый):

Определяем уровень ферментов в крови исходно, затем вводим в/в секретин-панкреозимин (2 ед./кг.), и через 1-2 часа повторно определяем уровень ферментов в крови.

При повышении уровня ферментов в крови на 40% и более, диагноз панкреатита считается достоверным.

ДИАГНОСТИКА ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- **Количественное исследование нейтрального жира** в объеме кала, выделенного в течение 72 часов. Увеличение содержания жира более 6 г/день является патологией.
- **Секретин-панкреозиминный тест**(церулиновый).
- **Определение панкреатической эластазы 1** в кале. Уровень <200 мкг эластазы в 1 г кала свидетельствует о панкреатической недостаточности.
- **Определение уровня амилазы** в крови и моче.
- **Определение уровня липазы** в крови.

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ЭЛАСТАЗА-1

- **Панкреатическая Эластаза 1 - фермент ПЖ**
- **Самый стабильный фермент ПЖ при транзите по кишечнику - маркер экзокринной функции ПЖ (ЭНПЖ)**
- **Результаты определения эластазы 1 коррелируют с золотыми стандартами (секретин-панкреозиминный и секретин-церулеиновый тесты)**
- **Определения эластазы 1 в кале не требует прерывания ФЗТ**

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ ЭЛАСТАЗА-1

Чувствительность метода – **93 %**
Специфичность метода – **93 %**

- В норме: **200 – > 500 мкг /г кала**
- Умеренная–легкая степень ЭНПЖ **100 –200 мкг /г кала**
- Тяжелая степень ЭНПЖ **<100 мкг /г кала**

Диагностика

Амилазный тест

Уровень амилазы в крови повышается через 2 часа с начала обострения и удерживается на повышенном уровне 2-3 дня. Гиперамилаземия достоверна, если цифры в 2-3 раза превышают нормальные.

Тест наименее информативный и наименее специфичный.

Повышение уровня Амилазы может быть связано **не только** с патологией ПЖ!!!

1. Заболевания органов брюшной полости:

- ▣ Перфорация полых органов
- ▣ Инфаркт брыжейки
- ▣ Непроходимость кишечника, заболевания кишечника
- ▣ Холангит, холецистит
- ▣ Аппендицит
- ▣ Эктопическая беременность
- ▣ Опухоли и кисты яичников
- ▣ Почечная недостаточность

2. Состояния, не связанные с органами брюшной полости:

- ▣ Заболевания слюнных желёз (травмы, опухоли, закупорка протока, инфекция)
- ▣ Пневмония
- ▣ Опухоль лёгкого
- ▣ Диабетический ацидоз
- ▣ Черепно-мозговая травма
- ▣ Ожоги

Диагностика

Липазный тест

Липаза в сыворотки крови достигает пиковых значений, начиная с 3-4 суток и удерживается до 10-15 суток.

Активность липазы может повышаться при перфорации язвы желудка с вовлечением поджелудочной железы, при обструкции протока камнем, при спазме сфинктера Одди.

Диагностика

Исследование трипсина сыворотки крови

Диагностическое значение имеет соотношение трипсина и ингибитора трипсина (в норме должно быть больше 100). При ХП этот коэффициент снижен.

Диагностика

Другие тесты:

ПАБК тест – нагрузка 0,5 г бентирамина. Мочу собирают на протяжении 6 часов. Патологическим результат считают в том случае, если менее 50% бентирамина выделилось с мочой.

Лунд – тест – нагрузка пищевой смесью:

15 г. оливкового масла,
15 мл. фруктового сиропа,
15 г. молочного порошка,
15 г. глюкозы,
до 300 мл. дистиллированной воды.

Диагностика

Ферменты холестаза – щелочная фосфатаза (ЩФ)
гаммаглутаминтранспептидаза (ГГТП)

Онкомаркёры – СА 19-9,
СА 125,
РЭА

Инструментальная диагностика хронического панкреатита

- Ультразвуковое исследование (кисты, псевдокисты, кальцинаты, расширение панкреатического протока, изменение контуров размеров и плотности органа)
- ЭГДС (изменения фатерова соска, вдавление стенки ДПК, симптом "манной крупы")
- Компьютерная томография
- **Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)** (деформация протоковой системы)
- Эндоскопическая ультрасонография
- Магнитно-резонансная холангиопанкреатография
- Рентгенологическое исследование (кальцификаты, деформации, вдавления ДПК, нарушения моторной функции)

Инструментальная диагностика

Рентгенологические исследования

- Обзорная R-графия органов грудной клетки: высокое расположение левого купола диафрагмы, ателектазы, плеврит.
- обзорная R-графия живота: конкременты паренхимы.
- R-графия верхних отделов ЖКТ: двигательные нарушения желудка и 12 п.к., смещение и деформация желудка и 12 п.к., расширение петли 12 п.к., вдавление и неровность внутреннего контура 12 п.к.

Рентгенологические изменения носят преходящий характер. Стойкий характер изменений должен настораживать в плане возможной опухоли ПЖ.

Инструментальная диагностика

УЗИ:

1. Изменение размеров,
2. ЭХО структуры,
3. контура (но с чёткой границей) поджелудочной железы
4. Кисты поджелудочной железы
5. Расширение Вирсунгова протока.

КТ:

Даёт представление о размерах органа, наличии очагов деструкции, камней в протоковой системе, кист.

ФГДС (описание БДС)

РХПГ.

Показания к проведению: дифференциальная диагностика ХП и рака ПЖ, выявление осложнений (кисты и кальцинаты).

- *Тяжесть болезни.*
- Легкая форма сопровождается редкими обострениями (1-2 раза в год), возникающими после погрешностей в диете. Ремиссии длительные, внешне- и внутрисекреторная недостаточность поджелудочной железы развивается поздно.
- При средней тяжести заболевания обострения до 4-5 раз в год протекают тяжелее. В периоды ремиссии полного выздоровления не наступает, имеются признаки внешнесекреторной недостаточности.
- Тяжелое течение - это частые длительные

- *Внешнесекреторная недостаточность.* Полифекалия (более 400 г фекалий в сутки), стеаторея (более 9% при суточном рационе 100 г/сут жира), креаторея (непереваренные мышечные волокна).
- *Внутрисекреторная недостаточность.* Панкреатогенный сахарный диабет протекает с эпизодами гипогликемии («малый демпинг-синдром»). Глюкозотолерантный тест: через 2 ч уровень глюкозы в крови > 11 ммоль/л. При цифрах 8-11 ммоль/л следует говорить о нарушенной толерантности к углеводам (скрытый панкреатогенный диабет).
- *Умеренные нарушения функции органа:* наличие транзиторной креатореи и стеатореи без значительного снижения массы тела больного, транзиторной гипергликемии. Выраженные функциональные нарушения - это упорные «панкреатические поносы», прогрессирующее истощение, полигиповитаминоз, вторичный сахарный диабет средней тяжести и тяжелый.
- **Формулировка диагноза**
- **Хронический алкогольный рецидивирующий панкреатит средней тяжести, обострение, с умеренной внешнесекреторной недостаточностью. Единичные кисты поджелудочной железы (2-3 мм).**

Пример формулировки предварительного диагноза:

- Хронический первичный рецидивирующий панкреатит с умеренной внешнесекреторной недостаточностью, средней степени тяжести, фаза обострения.

Лечение.

Цели:

- создание функционального покоя поджелудочной железе;
- улучшение качества жизни больных.

Задачи:

- поддержание и восстановление структуры и функций поджелудочной железы;
- купирование болевого синдрома;
- подавление секреции и ферментоотделения поджелудочной железы;
- устранение эндокринной недостаточности;
- устранение синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике;
- предотвращение развития осложнений.

Немедикаментозное лечение.

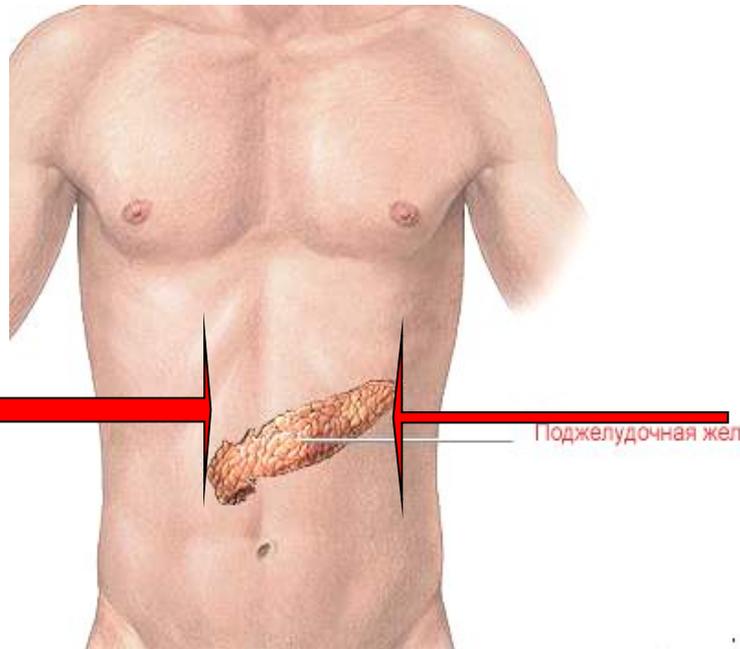
Основным средством стабилизации течения ХП в фазу ремиссии является тщательное соблюдение диетического режима: белка 120-140 г в сутки, из них 60% белок животного происхождения; жира - 60-80 г, в чистом виде жиры из рациона исключаются, и около 350 г простых легкоусвояемых углеводов. Общий калораж блюд должен составлять 2500-2800 ккал/сутки. Поваренной соли дается до 6 г в сутки.

Диета больных в фазу ремиссии должна состоять в основном из тех же продуктов, что и при обострении ХП, только блюда могут быть менее щадящими: протертые слизистые супы заменяют обычными вегетарианскими, каши могут быть более густыми, рассыпчатыми, включаются макаронные изделия, растительная клетчатка в сыром виде (овощи и фрукты). Больные могут употреблять мягкие неострые сыры, докторскую колбаса, отварное мясо куском, печеную рыбу. Пищу готовят в протертом виде, на пару или запекают в духовке. Режим питания дробный, 5-6 раз в день, приемы пищи небольшими по объему порциями. Обяза-

ЦЕЛИ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Цели лечения

- ОБЕСПЕЧИТЬ
РАЗГРУЗКУ ЖЕЛЕЗЫ
- СНЯТЬ БОЛЬ
- ВОССТАНОВИТЬ
ПИЩЕВАРИТЕЛЬНУЮ
ФУНКЦИЮ



Методы:

- КОНСЕРВАТИВНЫЕ
- ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ
- ХИРУРГИЧЕСКИЕ

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Средства, подавляющие панкреатическую секрецию:

- Антисекреторные средства: ИПП – Эзомепразол (Нексиум), рабепразол (париет), пантопразол (контролок), омепразол; блокаторы H₂ гистаминовых рецепторов, аналоги соматостатина (сандостатин, октреотид)
- Буферные антациды.
- Холинолитики.

Средства, снижающие давление в протоковой системе:

- Спазмолитики.
- Прокинетика.
- Нитраты.

Полиферментные препараты

Средства, подавляющие панкреатическую секрецию:

- Антисекреторные: ИПП – нексиум, санпраз, омепразол;
Блокаторы H_2 гистаминовых рецепторов – квамател
Аналоги соматостатина: сандостатин, октреотид
- Антациды: маалокс, фосфалюгель
- Холинолитики: платифиллин, метацин

Эволюция в лечении кислотозависимых заболеваний

1980-е

Циметидин
Ранитидин
Фамотидин
Низатидин
Роксатидин

Антагонисты
H₂-рецепторов

1990-е

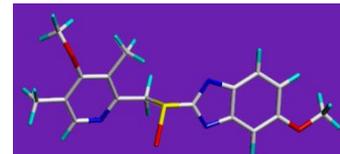
Омепразол
Лансопразол
Пантопразол
Рабепразол

Ингибиторы
протонной помпы

2000-е


Nexium®
Нексиум
эзомепразол

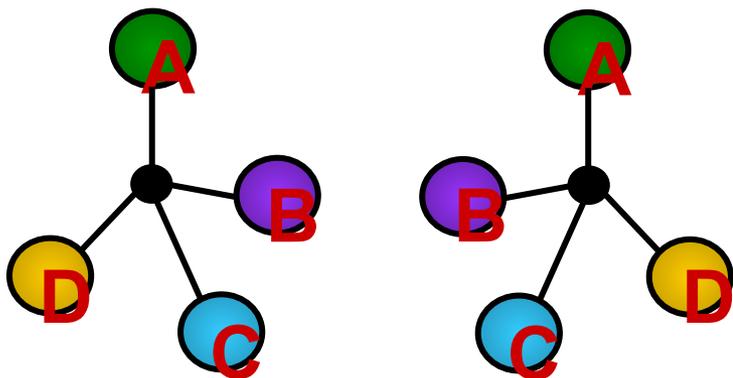
Изомеры ингибиторов
протонной помпы



Нексиум® – первый ингибитор протонной помпы – моноизомер

Единственный антисекреторный препарат, показавший преимущества перед «золотым стандартом» - омепразолом

Оптические изомеры:



изомеров
подходит к
рецепторам «как
перчатка к руке»



- Одинаковая химическая структура
- Атомы в оптических изомерах расположены как зеркальные отражения

Технология двойного высвобождения

препарата Дексилант®

- Капсула препарата содержит 2 типа гранул, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые высвобождают активное вещество в зависимости от pH в различных областях тонкого кишечника^{1,2}
- Технология двойного высвобождения разработана



1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег.уд. ЛП 002477 от 26.05.14; 2. Behm BW and Peura DA. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011;5:439-45; 3. Peura DA, et al. Aliment Pharmacol Ther 2012;27:210-8

Фармакокинетика и фармакодинамика

Декслансопразола: ВЫВОДЫ

Технология двойного высвобождения декслансопразола обеспечивает^{1,2}:

- Первый пик в плазме через 1-2 часа после приема
- Второй пик в плазме через 4-5 часов после приема

Это приводит к:

- Продлению времени концентрации в плазме и фармакодинамических эффектов декслансопразола¹
- Более длительному поддержанию уровня рН >4 в желудке¹

Декслансопразол может применяться в любое время дня вне зависимости от приема пищи.^{1,2}

1. Behm BW and Peura DA. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2011;5:439-45

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Дексилант®. Рег.уд. ЛП 002477 от 26.05.14

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Средства, подавляющие панкреатическую секрецию:

- Антисекреторные средства
- Буферные антациды: Маалокс, Фосфалюгель

- Холинолитики.

Средства, снижающие давление в протоковой системе:

- Спазмолитики.
- Прокинетики.
- Нитраты.

Полиферментные препараты

Форма выпуска

Суспензия
во флаконах
по 250 мл



Суспензия
в пакетиках
по 15 мл
№30

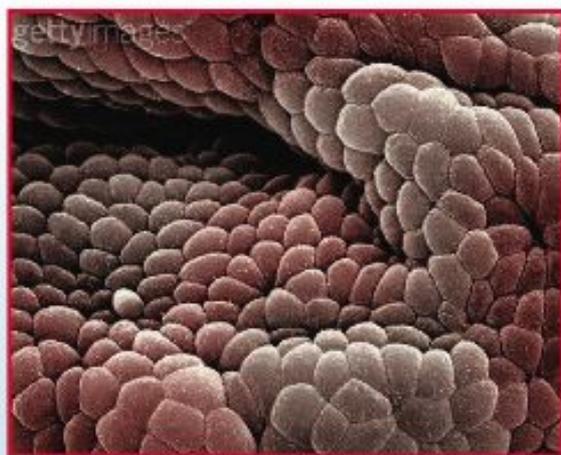


Таблетки
№20

При изжоге и болях в желудке



Маалокс® защищает слизистую от воздействия агрессивных факторов.



- Маалокс® обладает обволакивающим свойством и образует защитную пленку на поверхности слизистой.
- Маалокс® адсорбирует лизолецитин и желчные кислоты на 59–96%.

При изжоге и болях в желудке



Маалокс

- Не содержит натрия и не способствует увеличению объема циркулирующей крови. В связи с чем его можно назначать пациентам с сопутствующей гипертонической болезнью, недостаточностью кровообращения и портальной гипертензией

Маалокс

Препарат выбора при заболеваниях верхних отделов ЖКТ, с высокой нейтрализующей способностью, быстрым началом действия и продолжительным сохранением эффекта



Режим дозирования Маалокса

- Через 1 час после еды из-за прекращения буферного действия пищи в период максимальной желудочной секреции
- Через 3 часа после еды для воздействия на секрецию соляной кислоты в межпищеварительный период
- На ночь и сразу после сна до завтрака для защиты слизистой от кислоты, выделившейся во время ночной секреции
- При ранних болях препарат можно принимать сразу после еды

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Средства, подавляющие панкреатическую секрецию:

- Антисекреторные средства
- Буферные антациды
- Холинолитики: платифиллин, метацин

Средства, снижающие давление в протоковой системе:

- Спазмолитики.
- Прокинетики.
- Нитраты.

Полиферментные препараты

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Средства, подавляющие панкреатическую секрецию:

- Антисекреторные средства
- Буферные антациды
- Холинолитики

Средства, снижающие давление в протоковой системе:

- Спазмолитики:
- Прокинетики.
- Нитраты.

Полиферментные препараты

Препараты, обладающие спазмолитическим эффектом:

1. Миотропные спазмолитики (дюспаталин, но-шпа форте, метеоспазмил, папаверин, галидор)
2. Блокаторы кальциевых каналов (спазмомен, дицетел)
3. Антихолинергические средства (гастроцепин, бускопан, метацин и др.)
4. Нитраты (нитроглицерин при приступе болей, для курсового лечения – редко)
5. Тримебутин (тримедат)

Основные преимущества препарата Дюспаталин

- Дюспаталин обладает двойным механизмом действия: устраняет спазм и не вызывает атонии гладкой мускулатуры ЖКТ
- Действует непосредственно на гладкомышечную клетку, что ввиду сложности нервной регуляции ЖКТ является предпочтительным и позволяет получить предсказуемый клинический результат
- Не действует на холинэргическую систему и поэтому не вызывает таких побочных эффектов, как сухость во рту, нарушение зрения, тахикардию, задержку мочи, запор и слабость
- Можно назначать пациентам, страдающим гипертрофией предстательной железы

Основные преимущества препарата Дюспаталин

- В многочисленных клинических исследованиях доказано, что Дюспаталин статистически достоверно уменьшает абдоминальную боль, метеоризм, диарею и запор
- Препарат Дюспаталин является эффективным и безопасным лекарственным средством у пациентов разных возрастных групп
- Безопасность и переносимость препарата Дюспаталин подтверждена клиническими исследованиями, суммарно на 3 500 пациентов
- Может назначаться беременным женщинам
- Современная галеническая форма

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Средства, подавляющие панкреатическую секрецию:

- Антисекреторные средства
- Буферные антациды
- Холинолитики

Средства, снижающие давление в протоковой системе:

- Спазмолитики:
- Прокинетики:
 - 1-е поколение: церукал, метоклопромид
 - 2-е поколение: домперидон, мотилиум
 - 2-е поколение: ганатон, итомед

- Нитраты.

Полиферментные препараты

Прокинетики

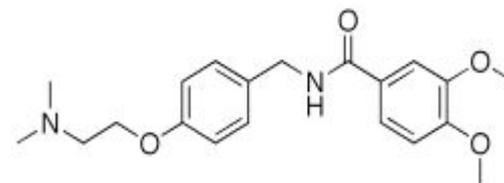
- 1-е поколение: церукал, метоклопромид
- 2-е поколение: домперидон, мотилиум
- 2-е поколение: ганатон, итомед

Ганатон® (итоприд) – характеристики*

- **Механизм действия:** антагонист D2-рецепторов и ингибитор фермента ацетилхолинэстеразы
- **Эффекты в отношении ЦНС:** не вызывает экстрапирамидных явлений, в отличие от метоклопрамида
- **Метаболизм:** не взаимодействует с системой цитохромов P450, поэтому вряд ли возможно взаимодействие с ингибиторами цитохрома P450 (макролиды или азольные противогрибковые средства)
- **Эффекты в отношении сердечно-сосудистой и системы:** не описаны
- **Сердечный ритм:** доклинические и клинические исследования показывают, что итоприд не вызывает пролонгацию QT интервала, в отличие от цизаприда и мосаприда*



*Gupta S., Kapoor V. et al. Effect of Itopride hydrochloride on QT interval in adult healthy volunteers//JK-Practitioner – 2005 – Vol. 12 (4), p. 207-210



Итоприда гидрохлорид. Структурная формула.

ФОРМЫ ВЫПУСКА



Упаковки по 40 и 100 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 50 мг итоприда

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Средства, подавляющие панкреатическую секрецию:

- Антисекреторные средства
- Буферные антациды
- Холинолитики

Средства, снижающие давление в протоковой системе:

- Спазмолитики:
- Прокинетики:
- Нитраты.

Полиферментные препараты

Полиферментная терапия

Цели:

- Обезболивание
- Коррекция экскреторной недостаточности

ЦЕЛИ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕРМЕНТНЫХ СРЕДСТВ

ОСНОВНАЯ

**ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЭКСКРЕТОРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

**ОБРАТНОЕ ТОРМОЖЕНИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ СЕКРЕЦИИ
И КУПИРОВАНИЕ БОЛИ ПРИ ПАНКРЕАТИТЕ**

Препараты, в состав которых входят желчные кислоты, способны стимулировать панкреатическую секрецию, и таким образом при их приеме возможно нарастание «панкреатических» болей.

Ферментные препараты

1. По составу

❖ **Панкреатические ферменты + компоненты желчи**

Дигестал, Энзистал, Фестал, Панзинорм, Панзинорм-форте, Панкурмен, Панкрал, Панстал, Кадистал,

❖ **Комбинированные ферменты из растительного сырья**

*Ораза (из гриба), Солизим (из *Penicillium solution*), Сомилаза (солизим и L-амилаза), Нигедаза (из семян растений)*

❖ **Панкреатические ферменты**

Креон 10000, Креон 25000, Мезим, Мезим-форте, Панзинорм-форте-Н, Пензитал.

Ферментные препараты

2. По галенической форме:

- **Традиционные ферментные препараты**

Все таблетированные формы

- **Капсулированные ферментные препараты**

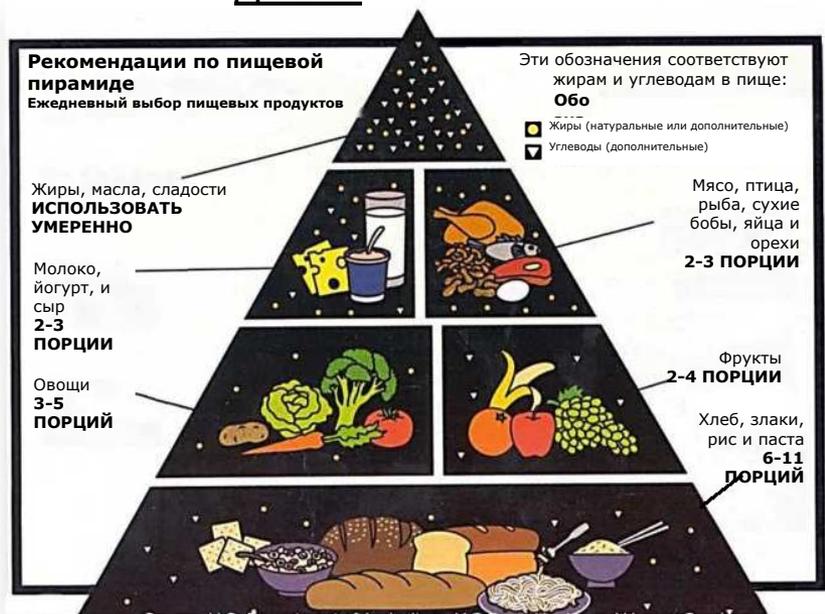
Креон 10000, Креон 25000 (минимикросферы)

Панцитрат (микротаблетки)

Экзокринная недостаточность ПЖ

Оптимальная терапия

Здоровая диета



Ферментные препараты поджелудочной железы для приема внутри

Препараты покрытые кишечнорастворимой оболочкой

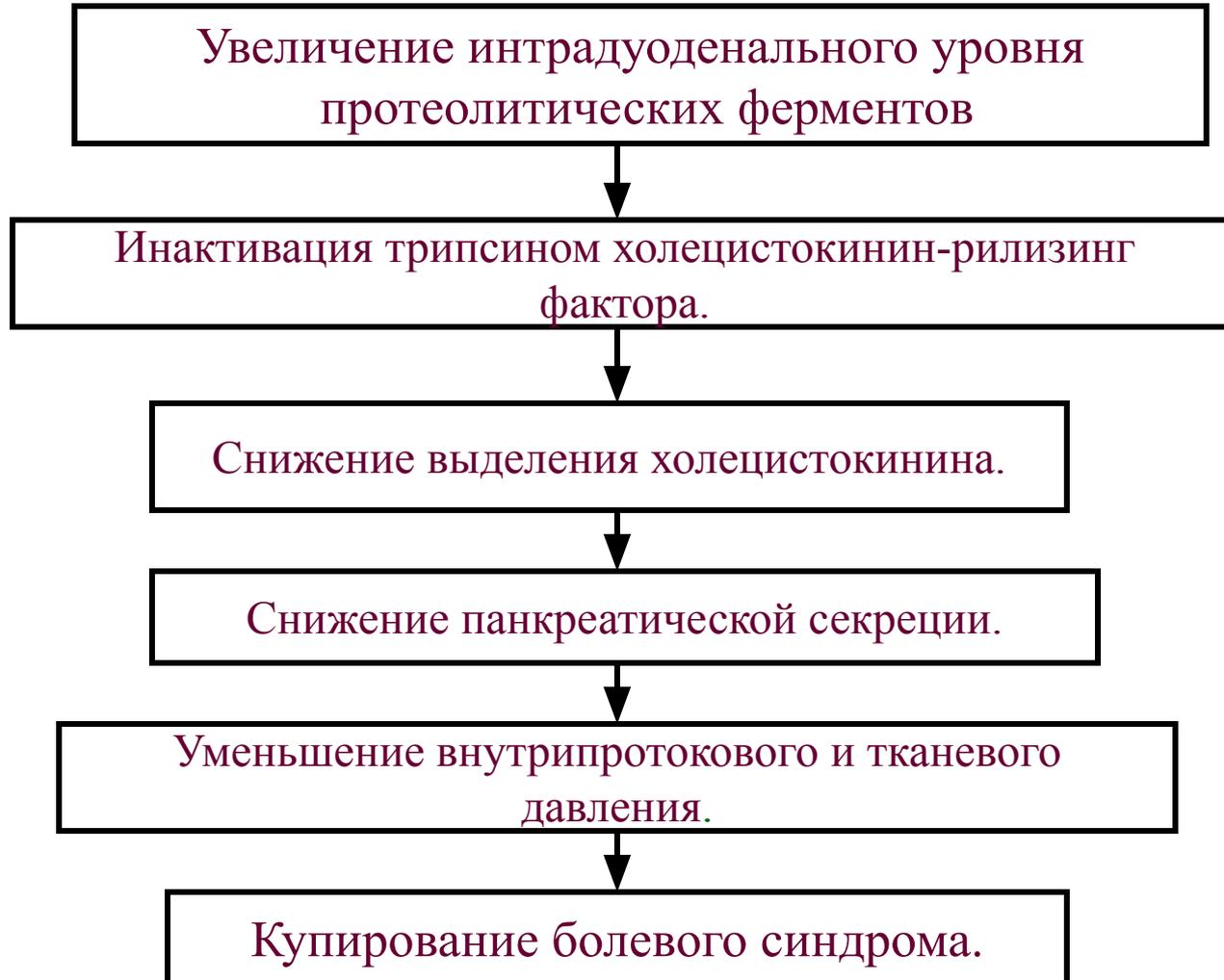
Цель
30 000 МЕ
(90000 PhU)
липазы

Минимикросфер

Ы



Механизм противоболевого эффекта микрокапсулированного панкреатина при хроническом панкреатите



Алгоритм назначения заместительной ферментной терапии при хроническом панкреатите с экзокринной недостаточностью

Микрокапсулированный панкреатин 20 000 - 40 000 ЕД липазы /прием пищи
диетологические рекомендации

не эффективно

Оценка комплайенса → Увеличение дозы в 2-3 раза

не эффективно

Проверка адекватности назначаемой дозы ферментного препарата
посредством анализа фекальной эластазы или химотрипсина

не информативно

Уточнение диагноза (целиакия, гастринома, лямблиоз)

+

Специфическая терапия

Дополнительное подавление
кислотообразования в желудке и/или
снижение количества жира в диете

Правомочен ли термин «высокодозовая» ферментная терапия?

- Да, если речь НЕ ИДЕТ о терапии экзокринной панкреатической недостаточности – в этом случае режим лечения даже в начале терапии будет «высокодозовым»
- Для симптоматического лечения подходят «обычные» (НИЗКИЕ) дозы ферментов 10-25 000 ЕД липазы на основной прием пищи

Какую терапию считать высокодозовой?

- 25 - 80 000 ЕД липазы на основной прием пищи
- 10 - 25 000 ЕД липазы на промежуточный прием пищи («перекус»)
- суточные дозы – более 120 – 150 000 ЕД липазы

Почему высокие дозы?

Патофизиологические основы заместительной ферментной терапии

Норма

Физиологическая гиперсекреция



Выделение ~ 2,0 л секрета в сутки с содержанием ферментов в 10 раз больше, чем необходимо для адекватного пищеварения

Патология

Экзокринная недостаточность



Для развития мальабсорбции уровень секреции должен снизиться более, чем на 90% от исходного

Заместительная терапия ферментами поджелудочной железы Какой должна быть доза?

Препараты ферментов ПЖ должны назначаться внутрь в дозах, позволяющих избежать клинических симптомов и нормализовать пищеварение.

Минимальная начальная
доза:
40 000-50 000 ЕД/еда
20 000-25 000 ЕД/перекус

Почему высокие дозы? – Меньше не имеет смысла...

Постпрандиальная экскреция липазы ~ 140 тыс ЕД липазы/ час
в течение 6-ти часов

мальабсорбция не
развивается при
поступлении в 12-ти
перстную кишку более
5% от физиологически
секретируемой
липазы

42 000 ЕД липазы на прием пищи

1 капсула
Микрокапсулированног
о
панкреатина 40 000
на прием пищи

12 таблеток
мезим форте
на прием пищи

редукция или уменьшение стеатореи

**Для заместительной терапии необходимы
полиферментные препараты с достаточным количеством липазы!**

Коррекция экзокринной недостаточности: почему акцент на липазу?

Дефицит липазы развивается раньше и выражен сильнее.

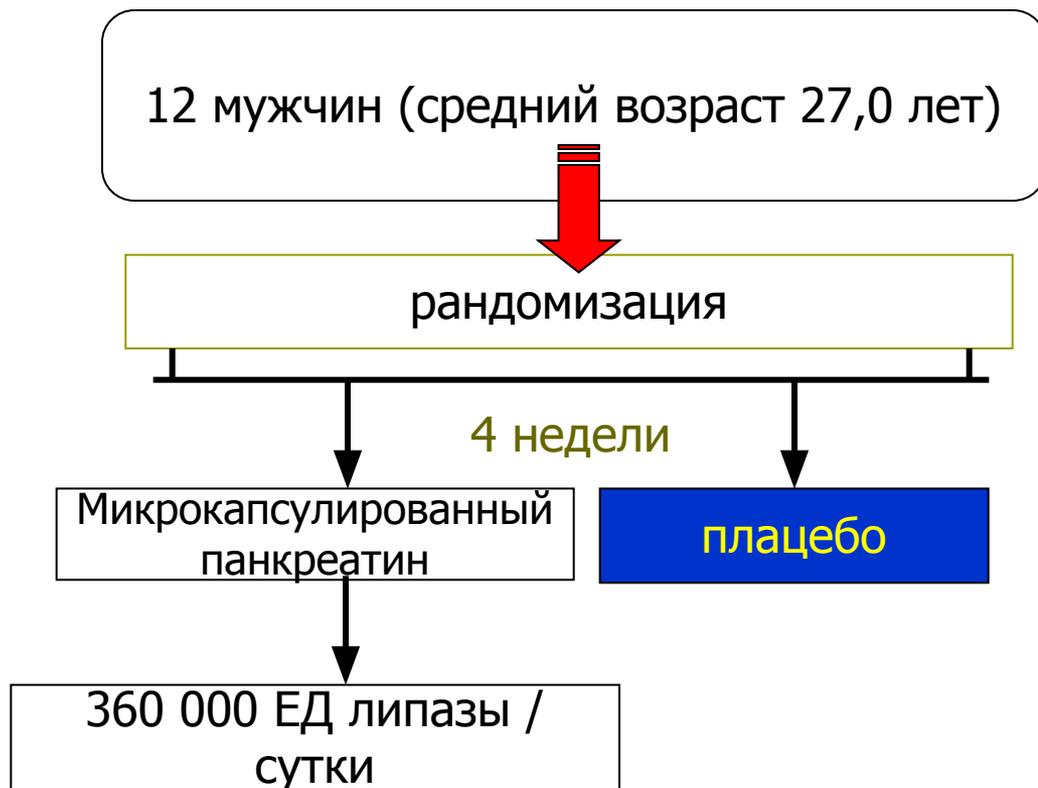
Липаза по сравнению с амилазой и протеазами в большей степени подвергается протеолитическому гидролизу.

Недостаточность панкреатических протеаз может быть компенсирована кишечными протеазами, панкреатической амилазы – амилазами слюны и кишечника.

Компенсаторные возможности слюнной и желудочной липаз значительно ниже и не могут предотвратить появление стеатореи при панкреатической недостаточности.

Оценка безопасности длительной терапии панкреатическими ферментами

(двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование)



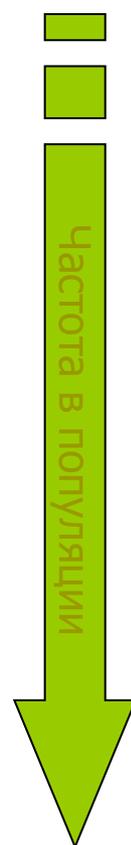
ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

За период наблюдения не отмечено достоверных признаков нарушения эндо- и экзокринной функции поджелудочной железы, а также морфологических изменений поджелудочной железы

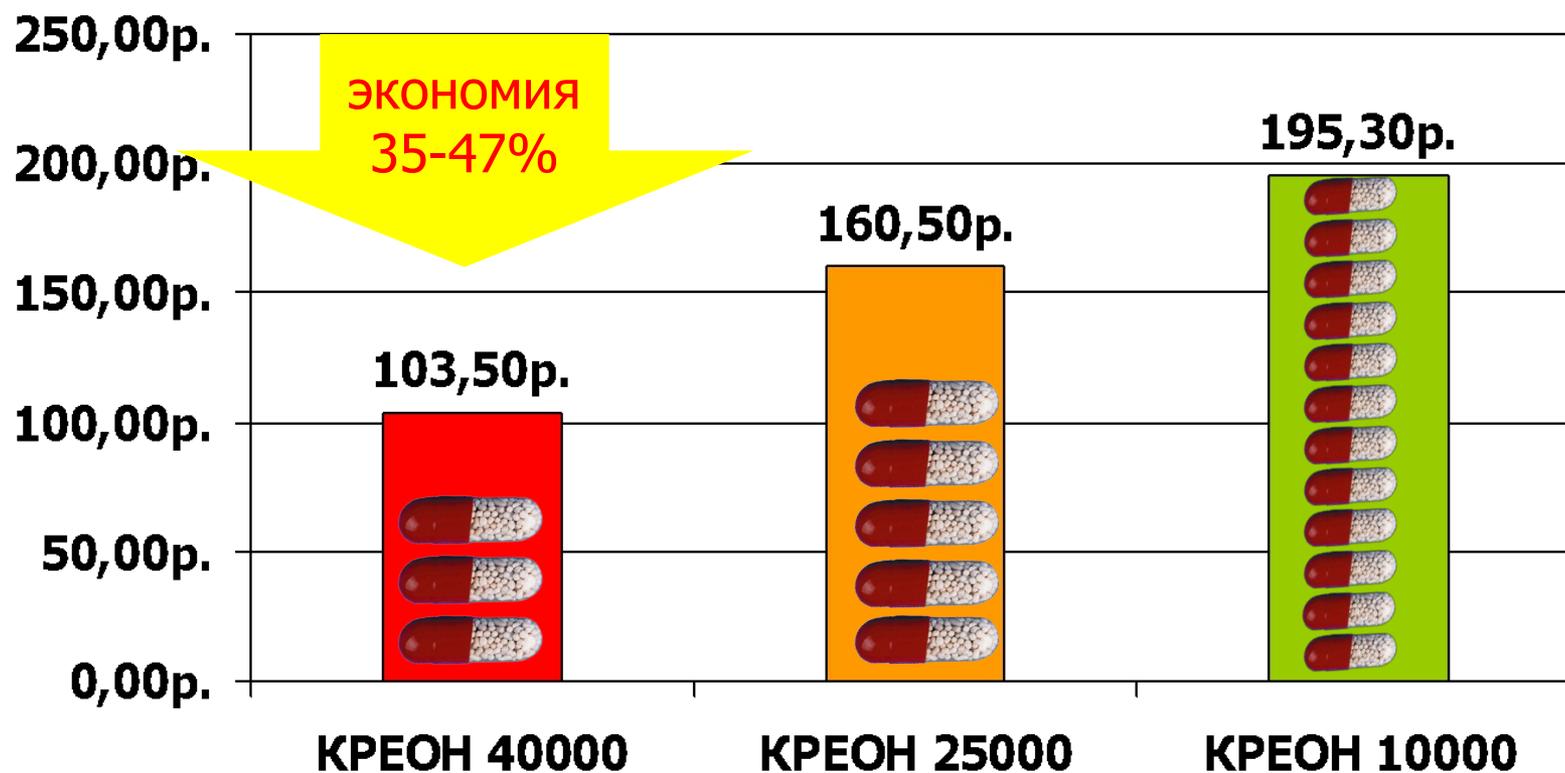
В здоровой поджелудочной железе не происходят функциональные приспособительные реакции на фоне ферментной терапии панкреатина в больших дозах

Абсолютные этиологические показания к высокодозовой заместительной ферментной терапии

- Тяжелая экзокринная панкреатическая недостаточность любой этиологии
 - Хронический панкреатит
 - Гастрэктомия
 - Панкреатэктомия, резекция pancreas
 - Муковисцидоз
 - Синдром короткой тонкой кишки



Стоимость одного дня лечения разными формами КРЕОНА



ЭКОНОМИЯ ДО 1500 РУБЛЕЙ В МЕСЯЦ

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

2.СИНДРОМ ВНЕШЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- Панкреатические ферменты (Микрокапсулированный панкреатин)
- Буферные антациды – кратковременно.

Задачи:

- компенсировать нарушенные процессы пищеварения,
- повышение интрадуоденального уровня РН

НАРУШЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖКТ

В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА РАЗВИВАЕТСЯ РАЗНАЯ СТЕПЕНЬ НЕДОСТАТОЧНОЙ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ПЖ

У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ В ФАЗУ ПИЩЕВАРЕНИЯ (В ТЕЧЕНИЕ 6 ЧАСОВ) ВЫДЕЛЯЕТСЯ

300-600 ТЫСЯЧ

=

30-60 КАПСУЛАМ ПРЕПАРАТА

**Микрокапсулированный
панкреатин 10 000**

М.ЕД. ЛИПАЗЫ

При тяжелых формах экзокринной недостаточности pancreas

**10-30 капсул на прием пищи = 50-100 %
от активности липазы в стадии
пищеварения**

При диспепсии

**1-2 капсулы на прием пищи =
3-7%
от активности липазы
в фазе пищеварения**

**Микрокапсулированный панкреатин 10000® –
возможность индивидуального подбора дозы**

Дозы микрокапсулированного панкреатина для коррекции экзокринной панкреатической недостаточности (рекомендации Немецкой гастроэнтерологической ассоциации)

	ЕД липазы
Завтрак (основной прием пищи)	25,000-40,000
1-й перекус	10,000-20,000
Обед (основной прием пищи)	25,000-40,000
2-й перекус/кофе	10,000-25,000
Ужин (основной прием пищи)	25,000-40,000
3-й перекус	10,000-20,000

Итого: 105 000 – 185 000 ЕД липазы / сут

Для торможения секреции
ферментов ПЖ:

**Микрокапсулированный
панкреатин 25000**

1 капсула за 30-40 мин до еды

+

Для коррекции экскреторной
недостаточности:

**Микрокапсулированный
панкреатин 25000**

1-2 капсулы во время еды

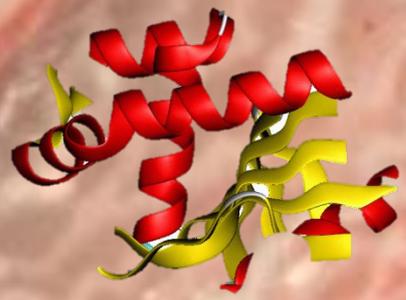
Коррекция синдрома внешнесекреторной недостаточности ПЖ

- Минимальная стартовая доза – Микрокапсулированный панкреатин **25000 Ед. с каждым приемом пищи**
- При необходимости доза должна быть увеличена
- Ферментозаместительная терапия при синдроме внешнесекреторной недостаточности назначается **ПОЖИЗНЕННО**

Зачем нужны

МИКРОГРАНУЛЫ





Липаза и протеаза
РАЗРУШАЮТСЯ
в кислой среде
желудка!

Для **ЗАЩИТЫ**
липазы и
протеазы
необходима
кислотоустойчивая
оболочка



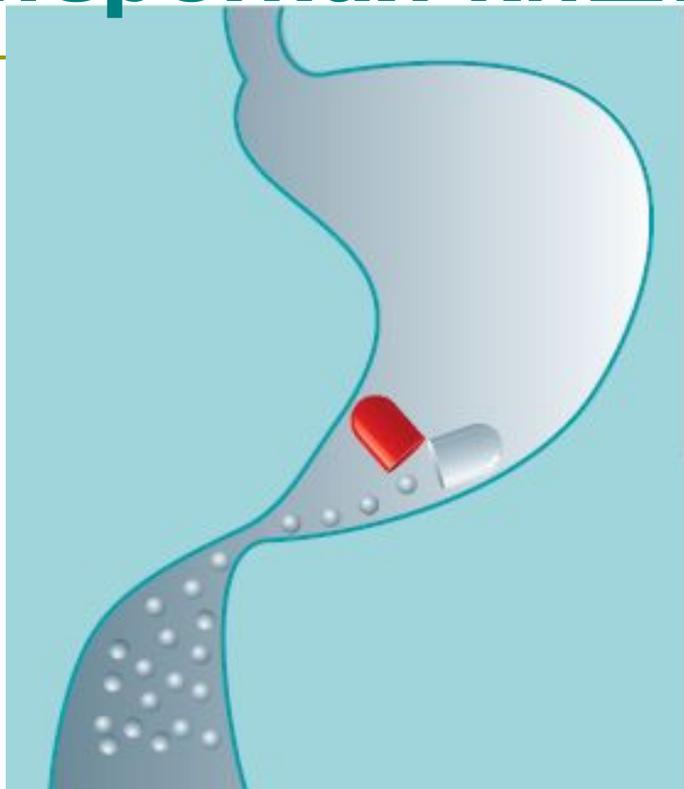
Каждая микрогранула
имеет
КИСЛОТОУСТОЙЧИВУ
Ю оболочку

Микрогранулы
смешиваются
с пищей
БЫСТРО и
равномерно

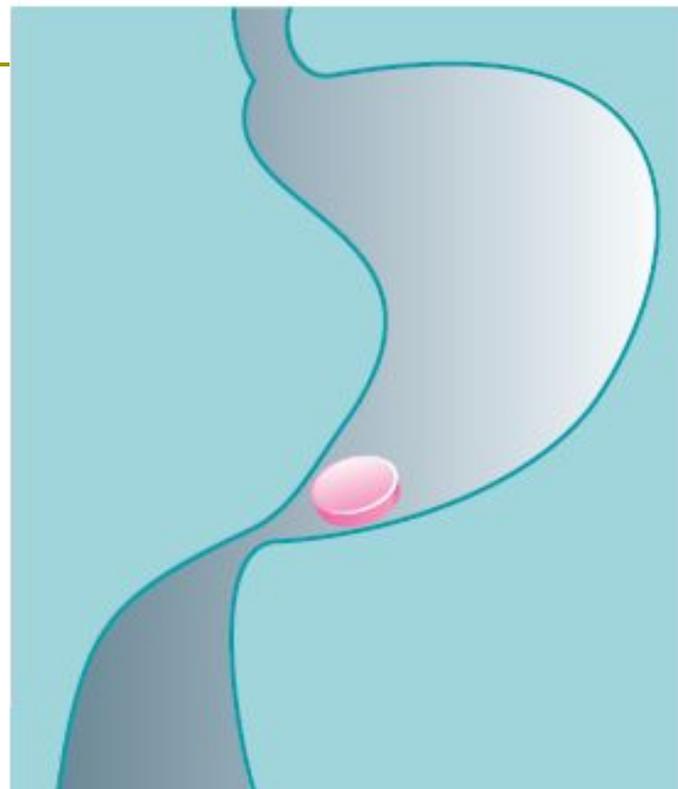
Микрогранулы имеют в **3 РАЗА БОЛЬШУЮ** площадь контакта с химусом, чем
таблетки



Место действия ферментов – 12-перстная кишка

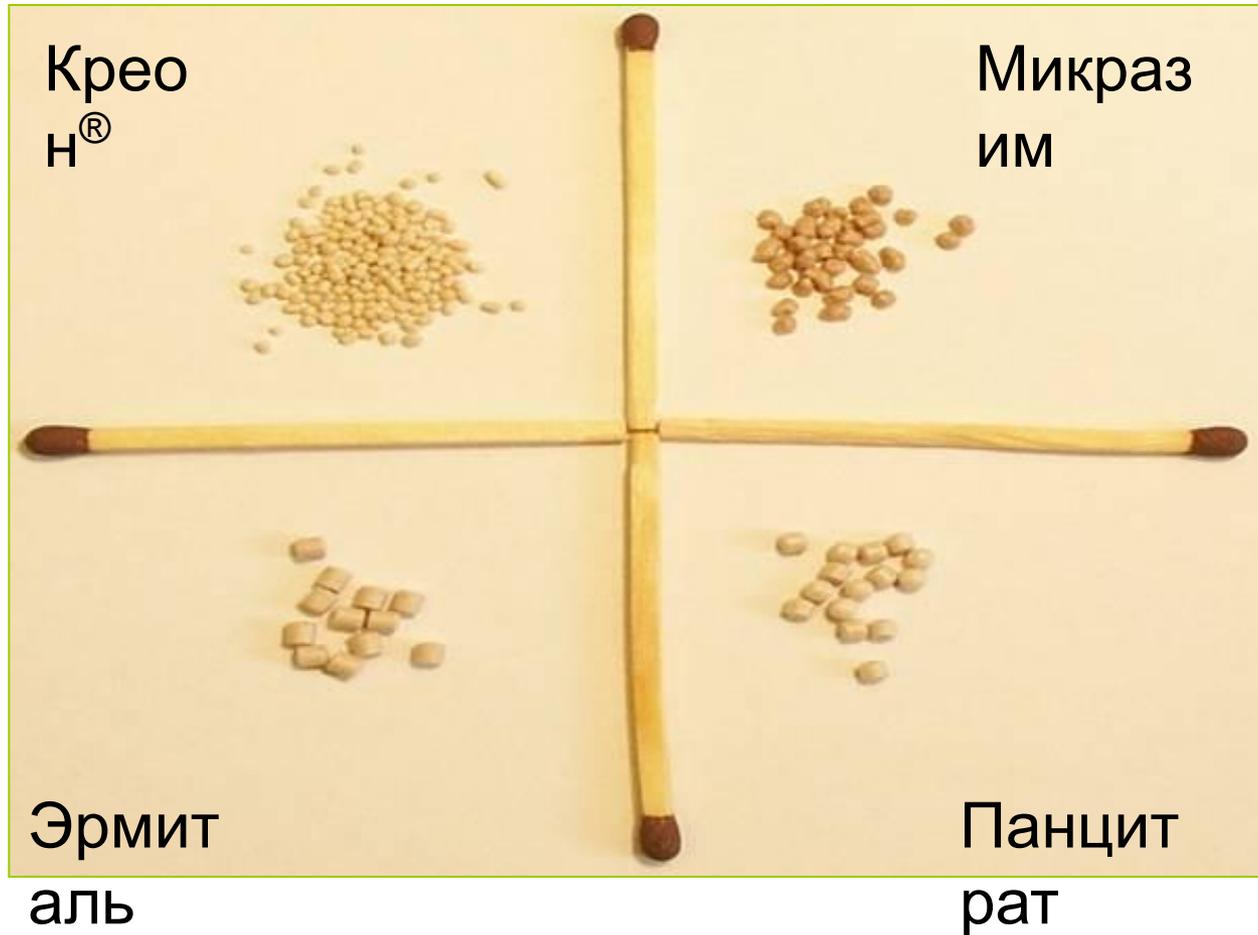


Микрогранулы попадают в 12-перстную кишку
ВМЕСТЕ С ПИЩЕЙ

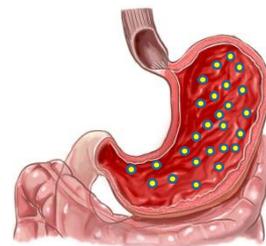
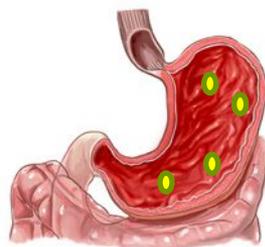
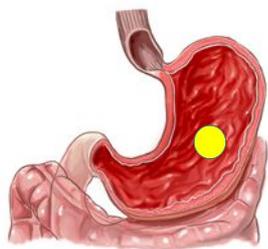
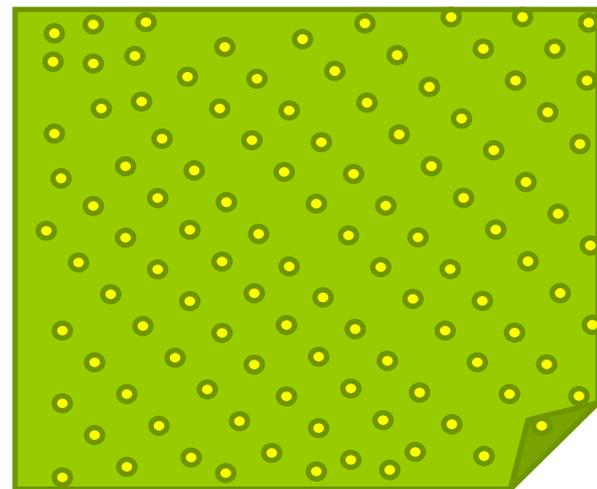
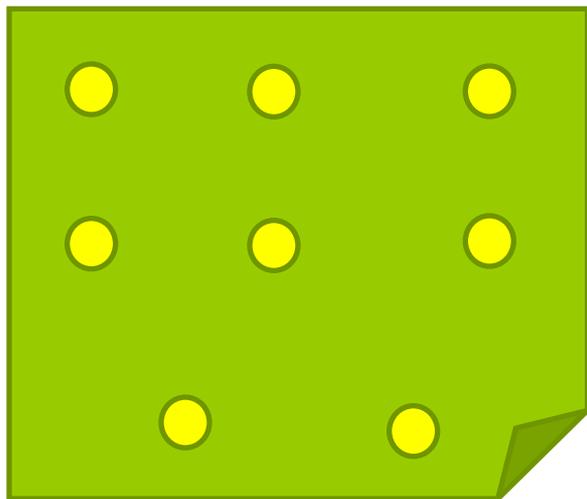
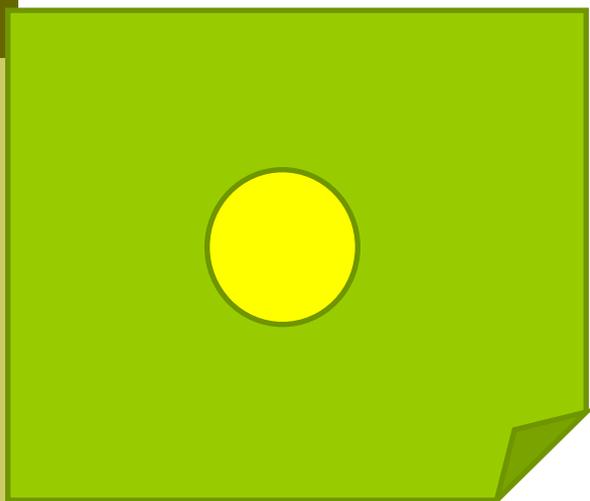


Из-за своего большого размера таблетка
ЗАДЕРЖИВАЕТСЯ в желудке

Размеры частиц различных препаратов панкреатина



Площадь (S) соприкосновения с пищей ферментного препарата



СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РАЗМЕРЫ МИКРОГРАНУЛ И ТАБЛЕТОК

Креон	Микразим	Панцитрат	Некапсулированные препараты
Диаметр 0,8-1,2 мм	Диаметр 1,4-1,6 мм	Диаметр 2,0 мм	Диаметр 5,0 мм и более
микросферы	микрогранулы	микротаблетки	таблетки

Фармакологические аспекты заместительной полиферментной терапии

Группы препаратов	Доказательная база РКИ*	Сравнительные исследования	Комментарии
Энтеросолюбильные таблетки панкреатина	Нет!	Слабый эффект	Недоказанная эффективность, инактивация препарата
Энтеросолюбильные таблетки панкреатина + компоненты желчи	Нет!	Слабый эффект	Недоказанная эффективность, широкий спектр противопоказаний
Ферменты растительного происхождения	Нет!	Нет!	Отсутствие эффекта
Микротаблетки, мини-микросферы	Да	Да	Даже высокодозовая монотерапия может быть недостаточно эффективна!

Микразим. Формы выпуска.



10 000 ЕД №20



25 000 ЕД №20



10 000 ЕД №50



25 000 ЕД №50

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДБОРУ ДОЗЫ

Группы	Данные теста эластазы-1 (мкг/г)	Рекомендуемая доза препарата (ЕД FIP липазы в сутки)
Нормальная экзокринная функция ПЖ	Более 200	50 000 (1к. Микразима 10000 – 5раз в день или Микразима 25000 2 р. в день)
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100 - 199	100 000 (1к. Микразима 25000 – 4 раза в день)
Выраженная экзокринная недостаточность	Менее 100	150 000 (1к. Микразима 25000 – 6 раза в день)

ПРИЧИНЫ НЕДОСТАТОЧНОЙ АКТИВНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ И БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Дефицит желчных кислот в тонкой кишке

- Билиарная обструкция
- Холестатические поражения печени
- Гепатит, цирроз печени

ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Инактивация панкреатических ферментов в кишке

- Синдром Золингера-Эллисона
- Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке

Быстрый транзит кишечного содержимого, снижение концентрации ферментов в результате разведения

- Постгастроэктомический синдром
- Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке
- Состояния холецистэктомии

Нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом

- Дуодено- и гастростаз
- Синдром раздраженного кишечника

Дефицит желчных кислот в тонкой кишке

- Патология терминального отдела тонкой кишки
- Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке

Нарушение продукции холестерина

Структурные повреждения слизистой оболочки тонкой кишки

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Снижение продукции панкреатических ферментов

- Хронический панкреатит
- Рак поджелудочной железы
- Муковисцидоз

Показания к оперативному лечению

- Нарастающая дилатация и деформация головки
- Механическая желтуха
- Киста
- Свищ
- Интрапанкреатический абсцесс
- Калькулез
- Сдавление окружающих органов
- Сегментарная портальная гипертензия

Виды оперативных вмешательств

Прямые:

- Резекция (панкреатодуоденальная, субтотальная, дистальная)
- Цистовирсунгоанастомоз

Санитрующие вмешательства:

- На желчном пузыре и протоках
- На ДПК и желудке

Дренирующие:

- На БСДПК (сфинктеротомия, вирсунготомия)
- Дренирование кист под контролем УЗИ

*Спасибо за Ваш интерес к
нашим общим проблемам!*

ЕКАТЕРИНБУРТ

EKATERINBURG

