

A. Chaudhary, J.E. Dominguez-Munoz, P. Layer, M.M. Lerch

Екзокринна недостатність підшлункової залози як ускладнення після оперативних втручань на органах ШКТ та вплив на неї замісної ферментної терапії

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) асоційована з такими захворюваннями цього органу, як хронічний панкреатит, панкреонекроз та рак підшлункової залози (ПЗ), але може виникати і як наслідок оперативних втручань на ПЗ та органах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1]. Однак у пацієнтів, які перенесли операцію на органах ШКТ, має місце гіподіагностика ЕНПЗ та недостатнє її лікування [2].

ЕНПЗ характеризується порушенням травлення, зазвичай зумовленим структурними або функціональними змінами тканин ШКТ, що призводять до неадекватної продукції, недостатньої секреції, обмеженої активації та/або інактивації панкреатичних ферментів [1, 3]. Крім того, структурні зміни ШКТ після оперативного втручання можуть призводити до асинхронізації між вивільненням ферментів та пасажом нутрієнтів (панкреатикоцибальна асинхронія) [1, 3]. Зміни секреції панкреатичних ферментів спричиняють порушення всмоктування поживних речовин, при цьому мальабсорбція жирів та жиророзчинних вітамінів, зазвичай, викликає початкові симптоми ЕНПЗ [4]. Як правило, ЕНПЗ проявляється стеатореєю, абдомінальним болем, флатуленцією та здуттям живота [2], однак ці симптоми можуть варіювати і зазвичай проявляються лише тоді, коли кількість вживаних жирів, білків та вуглеводів перевищує дигестивну здатність ПЗ [5]. Крім того, пацієнти з ЕНПЗ часто самі змінюють свій раціон, щоб скоротити споживання важко перетравлюваних продуктів та зменшити стеаторею; як наслідок, симптоми мальабсорбції наявні не завжди [5].

Кореляція між ЕНПЗ, вторинною по відношенню до причинного захворювання або стану, та хронічною мальнутрицією, спричиненою дефіцитом поживних речовин та мальабсорбцією жиру, повинна бути у центрі уваги лікарів через ризик розвитку довгострокових ускладнень [6]. Мальнутриція, спричинена ЕНПЗ, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку інфекцій,

серцево-судинних захворювань, саркопенії та остеопорозу [7–14] і може призвести до підвищення захворюваності, зниження якості життя пацієнтів та зростання смертності [2, 6, 15, 16]. Оскільки асоційована з ЕНПЗ мальнутриція також є значним тягарем для пацієнта та системи охорони здоров'я, своєчасне лікування хворих із цією патологією обов'язкове [2, 6].

Діагноз ЕНПЗ може бути встановлений за допомогою інвазивних прямих досліджень функції ПЗ (таких як секретиновий тест) або неінвазивних досліджень, включаючи визначення фекальної еластази-1 (ФЕ-1), фекального хімотрипсину, екскреції жиру з калом та дихальний тест із використанням ¹³С-змішаних тригліцеридів (¹³С-ЗТГ-ДТ) [5, 17]. Прямі дослідження з метою оцінки функції ПЗ мають найвищу точність у визначенні панкреатичної секреції, але є інвазивними, затратними за часом, дорогими та не повністю стандартизованими [5, 17]. Хоча тест на визначення у калі еластази-1 корисний для виявлення ЕНПЗ у певних популяціях пацієнтів [18], його діагностична точність після оперативних втручань на ПЗ обмежена, оскільки ЕНПЗ може розвиватися у цих пацієнтів через непанкреатичні механізми, а не тільки через зниження екзокринної секреції [19]. Тест на визначення екскреції жиру з калом та ¹³С-ЗТГ-ДТ, навпаки, корисний для виявлення ЕНПЗ після резекції шлунка та дванадцятипалої кишки, оскільки ці дослідження визначають рівні неперетравлених або перетравлених продуктів відповідно, а не рівні панкреатичної секреції [1].

Згідно з оцінками, поширеність ЕНПЗ у пацієнтів після оперативних втручань на ПЗ становить 46–100%, залежно від типу резекції [20–22]. Найвні докази того, що панкреатична секреція та абсорбція жирів порушуються після операції на шлунку [23–25]. Пацієнти, які перенесли оперативне втручання на органах ШКТ, мають високий ризик розвитку ЕНПЗ. Отже, ефективне лікування цього ускладнення та асоційованої з ним мальнутриції має бути основним завданням післяопераційного догляду за пацієнтом [26].

Метою цього огляду є викладення сучасних доказових даних, які описують патофізіологію та поширеність ЕНПЗ, що розвивається внаслідок оперативних втручань на органах ШКТ, а також оцінка ведення пацієнтів із післяопераційною ЕНПЗ, зокрема – застосування замісної ферментної терапії (ЗФТ) та її потенційного впливу на стан здоров'я та якість життя пацієнтів із ЕНПЗ.

Матеріали та методи

Для виявлення публікацій, що описують поширеність та патофізіологію ЕНПЗ у пацієнтів, котрі перенесли оперативні втручання на органах ШКТ, був проведений літературний пошук у базі даних PubMed (дата завершення – 3 липня 2018 р.) із використанням наступних пошукових термінів: «екзокринна недостатність підшлункової залози» або «ЕНПЗ або ЕПН» та «поширеність або патофізіологія» та «операція на підшлунковій залозі» або «операція на шлунку». Статті, не присвячені поширеності або патофізіології ЕНПЗ після оперативних втручань на ПЗ або шлунку, а також неангломовні публікації були виключені. Пошук у PubMed дав 335 результатів; із них 19 публікацій щодо поширеності ЕНПЗ були визнані придатними для включення в цей огляд. Для виявлення клінічних досліджень, в яких оцінювали ефекти ЗФТ у пацієнтів, що перенесли оперативні втручання на органах ШКТ, був проведений літературний пошук у базі даних PubMed (дата завершення – 3 липня 2018 р.) з використанням наступних пошукових термінів: «екзокринна недостатність підшлункової залози або ЕНПЗ АБО ЕПН» та «операція на підшлунковій залозі або операція на шлунку» та «ЗФТ або замісна терапія екзокринної панкреатичної недостатності або панкреатин або панкреліпаза». Статті, не присвячені клінічним результатам та ЗФТ після операцій на ПЗ або шлунку, а також неангломовні публікації було виключено. Пошук у PubMed дав 98 результатів; із них 9 придатних публікацій були включені до огляду. Результати вищезазначеного пошуку складають основу цього огляду.

ЕНПЗ як ускладнення оперативних втручань на органах ШКТ

Операції на ПЗ

Патофізіологія

Анатомічні зміни внаслідок операції на ПЗ часто призводять до розвитку ЕНПЗ (рис. 1) [1].

Зниження екзокринної секреції може виникнути після резекції ПЗ (через видалення її паренхіми) та/або потенційного

пошкодження панкреатичної тканини, що залишилася, у той час як закупорка панкреатичної протоки може розвинути внаслідок формування анастомозу [2]. Постпрандіальна панкреатична секреція початково стимулюється рефлексом із блукаючого нерва, викликаним розслабленням дна шлунка, а потім – гормоном холецистокініном, який вивільняється у дванадцятипалій кишці [1]. У дванадцятипалій кишці також вивільняється секретин, який стимулює продукцію бікарбонату в ПЗ та збільшує об'єм панкреатичного секрету [27]. Таким чином, деякі втручання з резекції ПЗ можуть призвести до втрати антрофундального та дуоденофундального рефлексів, а також дуоденальної тканини, що може зменшити екзокринну секрецію ПЗ та призвести до розвитку ЕНПЗ [1, 2]. Крім того, у результаті анатомічної реконструкції, спричиненої панкреатодуоденоектомією, також може розвинути асинхронія між секрецією панкреатичних ферментів та жовчі [1, 2]. Такі реконструкції також можуть сприяти мальабсорбції, спричиняючи зв'язування солей жовчних кислот із погано перетравленими білками, вуглеводами та волокнами; ці реконструкції можуть також підвищувати схильність пацієнтів із ЕНПЗ до розвитку синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці (додатково сприяючи появі гастроінтестинальних симптомів) [2]. Отже, тип виконаної резекції ПЗ та реконструкції впливає на ризик розвитку ЕНПЗ після операції. Загалом, фактори, які впливають на ступінь ЕНПЗ після операції, включають: захворювання, яке виступало показанням до операції [28]; тип та об'єм резекції ПЗ, шлунка та/або дванадцятипалої кишки [2, 28, 29]; кількість та якість тканини ПЗ, яка залишилася; застосування інгібіторів екзокринної секреції (такі як октреотид) та тип панкреатичного анастомозу [2]. Слід зазначити, що зміни рівня рН у кишечнику можуть виникати внаслідок резекції ПЗ через знижену секрецію бікарбонатів, що призводить до зниження активності та/або незворотньої інактивації панкреатичних ферментів [28] та преципітації солей жовчних кислот [2].

Поширеність ЕНПЗ після оперативних втручань на ПЗ

Поширеність ЕНПЗ після операцій на ПЗ, про яку повідомляється, варіює у широкому діапазоні – частково через тип оперативного втручання [20, 21, 30–44] (табл. 1); при цьому резекція голівки ПЗ зі збереженням дванадцятипалої кишки зазвичай асоціюється з меншою поширеністю ЕНПЗ, ніж панкреатодуоденоектомія [22, 45].

Повідомляється, що після резекції голівки ПЗ зі збереженням дванадцятипалої кишки показники поширеності ЕНПЗ складають 75–86% [20, 21, 33, 35]. Дистальна панкреатектомія асоційована з набагато більш варіабельною поширеністю ЕНПЗ – її показники знаходяться в діапазоні 19,1–80% [33, 34, 36, 37]. Систематичний огляд 94 досліджень за участю 963 пацієнтів виявив, що, порівняно з дистальною панкреатектомією, після центральної панкреатектомії відзначався нижчий ризик ЕНПЗ, поширеність якої складала 11,9% [37]. За своєю природою тотальна панкреатектомія завжди призводить до ЕНПЗ [36].

Продовження на стор. 14.

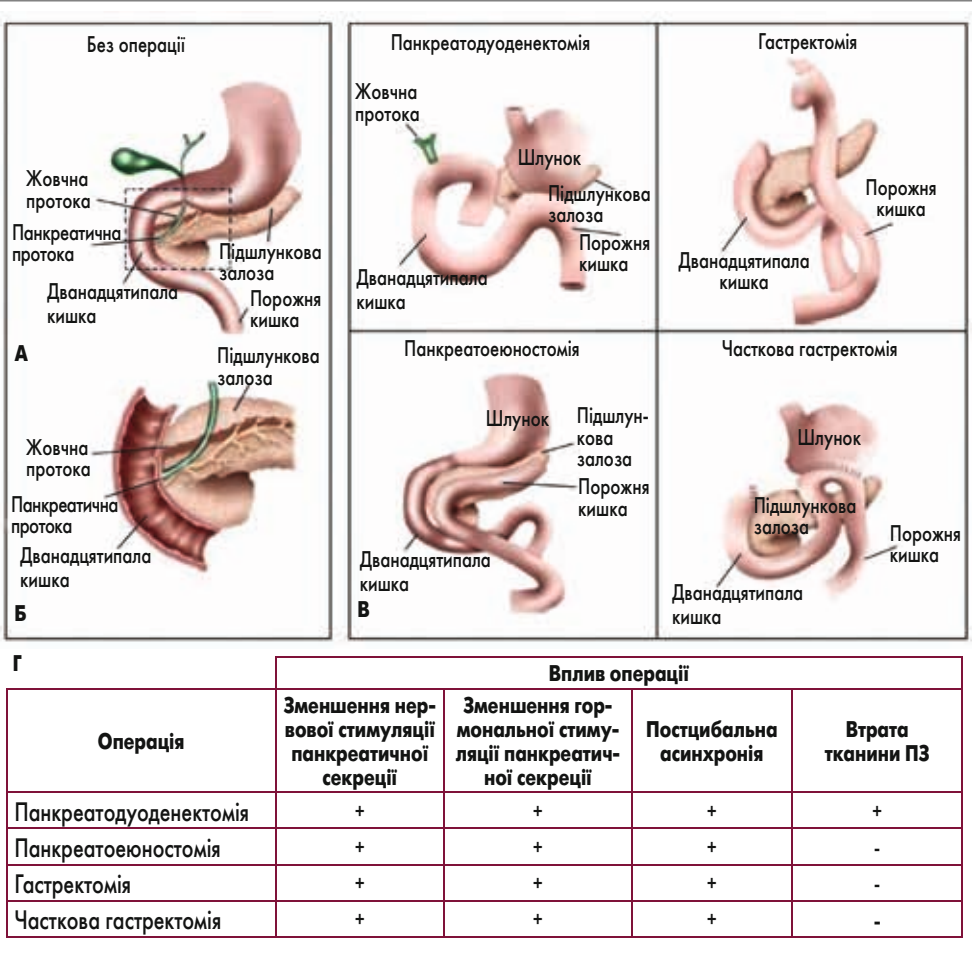


Рис. 1. Патофізіологія типових втручань на органах ШКТ [1, 3, 72]: (А) без операції; (Б) вигляд у поперечному розрізі ділянки, в якій панкреатична та жовчна протоки відкриваються у дванадцятипалу кишку; (В) анатомічні зміни після оперативних втручань на органах ШКТ; (Г) можливий вплив анатомічних змін на функцію ПЗ. Знак + вказує на наявність впливу оперативного втручання, - на мінімальний вплив операції або його відсутність

Екзокринна недостатність підшлункової залози як ускладнення після оперативних втручань на органах ШКТ та вплив на неї замісної ферментної терапії

Продовження. Початок на стор. 3.

У дослідженнях, що описують розвиток ЕНПЗ після панкреатодуоденектомії, повідомляється про її поширеність, що складає 34,7-100% [21, 33-36, 38-44]. Існують суперечливі дані щодо того, чи призводять панкреатогастростомія та панкреатоеюностомія після панкреатодуоденектомії до більш високого ризику ЕНПЗ: повідомляється про широкий діапазон показників поширеності – 62,0-100% при проведенні панкреатогастростомії [38-42] та 44-100% при

виконанні панкреатоеюностомії [39, 40, 43]. Проспективне нерандомізоване дослідження (n=34), в якому порівнювали пацієнтів, котрі перенесли панкреатогастростомію (n=14) або панкреатоеюностомію (n=20), виявило, що в усіх хворих у групі панкреатогастростомії розвинулася тяжка ЕНПЗ, у той час як у групі панкреатоеюностомії тяжка та легка ЕНПЗ виникла у 75 та 20% осіб відповідно (p=0,05) [39]. Навіть незважаючи на те, що це дослідження було

проведено за участю незначної кількості пацієнтів, його результати свідчать, що обидва втручання призводять до розвитку ЕНПЗ і що більш виражене порушення екзокринної функції ПЗ спостерігалось після панкреатогастростомії [39]. Подальші докази, отримані щодо 42 пацієнтів, яким проводили лікування периампулярних уражень за допомогою панкреатодуоденектомії зі збереженням пілоруса, виявили, що ЕНПЗ розвинулася у 63% осіб у групі

панкреатогастростомії порівняно з 44% осіб у групі панкреатоеюностомії [40]. У цих пацієнтів як причина ЕНПЗ має розглядатися інактивація панкреатичних ферментів, опосередкована впливом кислотного фактору.

На підставі вищезазначеного очевидно, що оперативні втручання на ПЗ асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ЕНПЗ, при цьому він є найбільшим при виконанні панкреатодуоденектомії та тотальної панкреатектомії [36].

Операції на шлунку

Патофізіологія

Хоча операція на шлунку не передбачає видалення екзокринної тканини ПЗ, вона призводить до фізіологічних змін, які сприяють розвитку ЕНПЗ (рис. 1). Як і резекція дванадцятипалої кишки, резекція шлунка може призвести до втрати антрофундальних рефлексів, що беруть участь у розслабленні дна шлунка, порушуючи тим самим нервову стимуляцію панкреатичної секреції [1].

Таблиця 1. Оцінена поширеність ЕНПЗ після операції на ПЗ

Тип операції на ПЗ	Дослідження	Тип дослідження	Досліджувана популяція	Тест для діагностики ЕНПЗ	Підтип операції (n)	Поширеність ЕНПЗ у післяопераційному періоді, %
Будь-який тип оперативного втручання на ПЗ	[30]	Проспективне когортне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 6 місяців	29 пацієнтів ¹ , яким проводили лікування з приводу раку ПЗ, фатерова соска або жовчної протоки (52% – чоловіки, 48% – жінки; медіана віку – 62 роки)	Тест на визначення ФЕ-1 (≤200 мкг)	Дистальна панкреатектомія (3 пацієнти) або панкреатодуоденектомія (26 пацієнтів)	89 ²
	[31]	Проспективне дослідження з періодом подальшого спостереження тривалістю 12 місяців	40 пацієнтів, яким проводили лікування з приводу раку ПЗ (55% – чоловіки, 45% – жінки; медіана віку – 65 років)	КАЖ ≤93%; визначення ФЕ-1 (<200 мкг)	Ліва панкреатектомія (3 пацієнти), операція Уінпла (16 пацієнтів) або панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса (21 пацієнт)	77% через 6 тижнів; 83% через 12 місяців
	[32]	Систематичний огляд 19 досліджень	301 пацієнт із доброякісними пухлинами та 163 пацієнти зі злоякісними пухлинами, яким була виконана панкреатодуоденектомія	Методи оцінки не використовувалися як критерії включення/виключення	Панкреатодуоденектомія (464 пацієнти)	25,2% – група пацієнтів із доброякісними пухлинами; 49,1% – група пацієнтів зі злоякісними пухлинами
Порівняння процедур панкреатектомії	[21]	Проспективне рандомізоване дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала >5 років	85 пацієнтів, які отримували лікування з приводу хронічного панкреатиту (85% – чоловіки, 15% – жінки; медіана віку – 42 роки)	ЕНПЗ визначалася як наявність стеатореї та/або потреба в пероральному прийомі препаратів панкреатичних ферментів ³	Операція Бегера або операція Фрея (42 пацієнта); панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса (43 пацієнта)	76 61
	[33]	Проспективне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 56 місяців	222 пацієнта, які отримували лікування з приводу хронічного панкреатиту (80% – чоловіки, 20% – жінки; медіана віку – 44 роки)	Візуалізація ПЗ (тобто КТ, МРТ, ЕРХП та ендоскопічне УЗД)	Операція Бегера або операція Фрея (92 пацієнти); дистальна панкреатектомія (21 пацієнт); панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса (109 пацієнтів); загалом 222 пацієнта	75 ⁴ 66 ⁵ 62 ⁶ 65 ⁷
	[34]	Проспективне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 17 місяців	110 пацієнтів, які отримували лікування з приводу патології ПЗ та жовчних шляхів (55% – чоловіки, 45% – жінки; медіана віку – 68 років)	¹³ C-ЗТГ-ДТ	Дистальна панкреатектомія (30 пацієнтів); панкреатодуоденектомія (80 пацієнтів)	30 64
	[35]	Довгострокові результати рандомізованого дослідження, в якому медіана тривалості подальшого спостереження складала 7 років	47 пацієнтів, які отримували лікування з приводу хронічного панкреатиту	Тест на визначення хімотрипсину в калі	Операція Фрея (24 пацієнта); панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса (23 пацієнта)	86 96
	[36]	Ретроспективний аналіз проспективно зібраних даних	133 пацієнта, які отримували лікування з приводу захворювання ПЗ (52% – чоловіки, 48% – жінки; середній вік – 61 рік)	Тест на визначення ФЕ-1 та тест на визначення бета-каротину в сироватці крові	Дистальна панкреатектомія (20 пацієнтів); тотальна панкреатектомія (19 пацієнтів); панкреатодуоденектомія (49 пацієнтів); нерезекційні втручання (45 пацієнтів)	80 100 98 82
	[20]	Довгострокові результати закритого рандомізованого контрольованого дослідження з подальшим спостереженням	45 пацієнтів (через 16 років подальшого спостереження), які отримували лікування з приводу хронічного панкреатиту	Не описано	Операція Бегера (22 пацієнта); операція Фрея (23 пацієнта)	77 83
	[37]	Систематичний огляд 94 досліджень	963 пацієнта, яким була виконана центральна або дистальна панкреатектомія	Методи оцінки не використовувалися як критерії включення/виключення	Дистальна панкреатектомія (480 пацієнтів); центральна панкреатектомія (359 пацієнтів)	19,1 11,9
	[38]	Проспективне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 16 місяців	52 пацієнта, яким було виконано панкреатогастростомію (60% – чоловіки, 40% – жінки; середній вік – 68 років)	¹³ C-ЗТГ-ДТ	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатогастростомія	65
	[39]	Проспективне дослідження за участю пацієнтів, у яких пройшло ≥1 року після операції	34 пацієнта, яким було виконано панкреатодуоденектомію зі збереженням пілоруса і які залишалися живими протягом >1 року без доказів рецидиву (56% – чоловіки, 44% – жінки; середній вік – 58 років)	Тест на визначення ФЕ-1	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатогастростомія (14 пацієнтів); панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатоеюностомія (20 пацієнтів)	100% з тяжкою ЕНПЗ; 75% з тяжкою ЕНПЗ; 20% з легкою ЕНПЗ
	[40]	Проспективне дослідження, в якому середня тривалість періоду подальшого спостереження складала 37 та 103 місяці після панкреатогастростомії та панкреатоеюностомії відповідно	42 пацієнти, які отримували лікування з приводу периампулярних уражень (50% – чоловіки, 50% – жінки; медіана віку – 56 та 67 років для панкреатогастростомії та панкреатоеюностомії відповідно)	ЕНПЗ визначалася як наявність стеатореї та/або потреба у призначенні пероральних препаратів панкреатичних ферментів ³	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатогастростомія (19 пацієнтів); панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатоеюностомія (23 пацієнта)	63 44
	[41]	Дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 32 місяці	19 пацієнтів ⁸ , які отримували лікування з приводу доброякісних або злоякісних пухлин ПЗ (37% – чоловіки, 63% – жінки; середній вік – 55 років)	Аналіз на наявність жиру в калі та тест на визначення ФЕ	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатогастростомія	100
	[42]	Ретроспективне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 17 місяців	61 пацієнт, яких лікували переважно з приводу карциноми або новоутворення (61% – чоловіки, 39% – жінки; середній вік – 68 років)	¹³ C-ЗТГ-ДТ	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатогастростомія	62
	[43]	Пережресне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 52 місяці	26 пацієнтів, яким було виконано панкреатоеюностомію (38% – чоловіки, 62% – жінки; середній вік – 61 рік)	Тест на визначення ФЕ-1	Панкреатодуоденектомія зі збереженням пілоруса: панкреатоеюностомія	100
	[44]	Ретроспективний аналіз, у якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 19,6 місяця	678 пацієнтів, яким було виконано часткову панкреатектомію	Не вказано	Панкреатодуоденектомія та дистальна панкреатектомія	34,7

¹ 27 пацієнтів завершили подальше спостереження.

² 45% перед операцією.

³ Екзокринну функцію не оцінювали за допомогою кількісних тестів.

⁴ У 34% ЕНПЗ розвинулася de novo у післяопераційному періоді.

⁵ У 29% ЕНПЗ розвинулася de novo у післяопераційному періоді.

⁶ У 34% ЕНПЗ розвинулася de novo у післяопераційному періоді.

⁷ У 33% ЕНПЗ розвинулася de novo у післяопераційному періоді.

⁸ Тести з оцінки екзокринної функції були виконані у 17 пацієнтів із 19.

Скорочення: ФЕ-1 – фекальна еластаза-1; ЕРХП – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія; КТ – комп'ютерна томографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія.

Таблиця 2. Оцінка поширеності ЕНПЗ після операції на шлунку						
Тип операції на шлунку	Дослідження	Тип дослідження	Досліджувана популяція	Тест для діагностування ЕНПЗ	Підтип оперативного втручання (п)	Поширеність ЕНПЗ у післяопераційному періоді, %
Гастректомія	[23]	Проспективне дослідження з 3-місячним періодом подальшого спостереження	15 пацієнтів ¹ , які отримували лікування з приводу раку шлунка (80% – чоловіки, 20% – жінки; медіана віку – 62 роки)	Секретин-церулеїновий тест	Тотальна гастректомія	100
	[24]	Порівняльне дослідження, в якому медіана тривалості періоду подальшого спостереження складала 18 місяців	31 пацієнт, що отримували лікування з приводу раку шлунка, порівняно із 15 здоровими особами контрольної групи (71% – чоловіки, 29% – жінки; середній вік у групах лікування – 64 роки)	¹³ С-ЗТГ-ДТ	Реконструктивна операція зі створенням обхідного анастомозу шлунка за Ру після субтотальної гастректомії (14 пацієнтів). Реконструкція за Більрот І після субтотальної гастректомії (17 пацієнтів)	62,3
¹ Тести з оцінки екзокринної функції були виконані 9 пацієнтам з 15.						

Крім того, зменшення вивільнення холецистокініну та секретину може виникати після операції на шлунку внаслідок виключення дванадцятипалої кишки з абсорбального транзиту поживних речовин, що призводить до зниження постпрандіальної стимуляції панкреатичної секреції [1, 46]. Анатомічні зміни та прискорений або сповільнений транзит поживних речовин через езофагоєюнальний анастомоз (у випадках езофагоєюностомії та тотальної гастректомії) або частину шлунка, що залишилася (у випадках парціальної гастректомії), та/або зниження ендогенної стимуляції продуктами, що перетравлюються, призводять до асинхронії між спорожненням шлунка та білопанкреатичною секрецією (постцидальна асинхронія) [3, 28]. Ця асинхронія призводить до неадекватного перемішування нутрієнтів із панкреатичними ферментами, спричиняючи їх неповне перетравлення та транзит великих і важко перетравлюваних поживних речовин у просвіт порожньої кишки [1]. Розвиток ЕНПЗ внаслідок гастректомії може в подальшому прогресувати шляхом втрати інервації ПЗ через розсічення лімфатичних вузлів у шлунку та стовбурову ваготомію [28]. Подібно до спостережень, зроблених у випадках оперативних втручань на ПЗ, ступінь та ймовірність розвитку ЕНПЗ може визначатися типом і об’ємом резекції та/або реконструкції [2].

Поширеність ЕНПЗ після операцій на шлунку

Хоча наявні лише обмежені клінічні дослідження щодо поширеності ЕНПЗ після операцій на шлунку, було виявлено 2 невеликі дослідження, котрі продемонстрували зв’язок між оперативним втручанням на шлунку та розвитком ЕНПЗ (табл. 2) [23, 24].

Проспективне дослідження за участю 15 пацієнтів, що перенесли тотальну гастректомію з приводу раку шлунка і яким було проведено дослідження екзокринної функції ПЗ, виявило, що протягом 3-х місяців після операції в усіх учасників розвинулася тяжка ЕНПЗ [23]. Порівняльне дослідження за участю 31 пацієнта, яким після субтотальної гастректомії були виконані реконструктивні операції шляхом формування обхідного анастомозу шлунка за Ру (n=14) або анастомозу за Більрот І (n=17), виявило, що перетравлення жирів та функція всмоктування були зниженими після обох втручань порівняно із 15 здоровими особами контрольної групи [24]. Реконструктивна операція шляхом формування обхідного анастомозу шлунка за Ру призвела до більш вираженого погіршення перетравлення та абсорбції жирів згідно з оцінкою відсотка від кумулятивної дози ¹³СО₂ через 7 год (% CD-7 год) порівняно з реконструктивною операцією за Більрот І (8,1 [±3,4] порівняно з 11,1% [±3,4] відповідно (p=0,02), порівняно з 13,9% [±7,2] в осіб контрольної групи) [24]. На підставі вищезазначених даних щодо поширеності ЕНПЗ після операції на шлунку можна зробити висновок, що тип та об’єм оперативного втручання можуть різною мірою сприяти розвитку та поширеності ЕНПЗ.

Вплив ЕНПЗ після операції на органах ШКТ

Якщо лікування ЕНПЗ, яка розвинулася після оперативного втручання на ПЗ, не проводиться або є недостатнім, ця патологія асоціюється зі значущою захворюваністю, пов’язаною з гастроінтестинальною симптоматикою, мальнутрицією та зниженням якості життя пацієнта і може призвести до зменшення довгострокової виживаності [31, 36]. Ретроспективний аналіз проспективно отриманих даних 133 пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ із приводу захворювання цього органу, показав, що розвиток ЕНПЗ асоціювався з істотно зниженою якістю життя пацієнтів [36]. Проспективне дослідження за участю 40 пацієнтів, які перенесли операцію з приводу раку ПЗ, виявило, що хворі на ЕНПЗ мали нижчі показники якості життя, оціненої за опитувальником EORTC QLQ-C30 (слід зазначити, що зниження було статистично значущим лише у випадку безсоння; p=0,001) [31]. Слід зазначити, що зниження якості життя у пацієнтів із ЕНПЗ не було достовірним у цій популяції пацієнтів (за винятком безсоння) [31] – ймовірно, через наслідки прогресуючого раку ПЗ, що в подальшому ще більше погіршувало якість життя, ніж ЕНПЗ.

Після операції наявність ЕНПЗ також може призводити до посилення больового синдрому. Проспективне дослідження за участю 224 пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ з приводу хронічного панкреатиту, виявило сильну асоціацію між наявністю ЕНПЗ та частим виникненням болю (як мінімум 1 раз на тиждень) у період подальшого спостереження [33]. Подальший ретроспективний аналіз даних 147 пацієнтів із хронічним панкреатитом, яким була виконана операція на ПЗ, продемонстрував, що нелікована ЕНПЗ на момент виписки зі стаціонару (p=0,04; Exp В=2,102; 95% ДІ: 1,04-4,26), а також постопераційна залежність від інсуліну (p=0,03; Exp В=2,111; 95% ДІ: 1,09-4,09) виступали достовірними факторами ризику зменшення довгострокової виживаності [15]. Хоча очевидно, що необхідні добре сплановані проспективні дослідження, вищезазначені дані підкреслюють клінічну значущість ЕНПЗ у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ПЗ – групі хворих, у яких має місце гіподіагностика та недостатнє лікування ЕНПЗ. Лікарі мають більшою мірою усвідомлювати важливість діагностування та адекватного лікування цієї патології, розпочатого якомога раніше після її появи.

Лікування ЕНПЗ за допомогою ЗФТ

ЗФТ вважається стандартним методом лікування ЕНПЗ [4, 7, 47]. Вона включає введення в організм панкреатичної ліпази, амілази та протеази в дозах, які призводять до послаблення симптомів та покращення нутритивного статусу [47]. Сучасні лікарські форми препаратів на основі панкреатичних ферментів, що застосовуються для ЗФТ, включають вкриті кишково-розчинною оболонкою рН-чутливі мінімікросфери, мікросфери або мікротаблетки, котрі попереджують розпад ферментів у шлунку та дозволяють їм вивільнитися у дванадцятипалій

кишці при pH>5,5 [4, 28]. ЗФТ сприяє покращенню нутритивного статусу та збільшенню маси тіла пацієнтів із ЕНПЗ, ефективно коригуючи причину мальабсорбції [4]. Нещодавно проведене масштабне ретроспективне обсерваційне дослідження показало, що ЗФТ була незалежно асоційована з покращенням виживаності після панкреатодуоденектомії, виконаної з приводу раку [48]. У цьому дослідженні вплив ЗФТ на покращення виживаності переважно спостерігався у пацієнтів із розширенням панкреатичної протоки (≥3 мм) [48]. Згідно з цим дослідженням, недостатнє застосування ЗФТ після оперативних втручань на ПЗ асоціюється зі зниженням виживаності та якості життя [15]. Проспективне перехресне дослідження за участю 91 пацієнта, які перенесли операцію на ПЗ та отримували ЗФТ, виявило, що 68% з них все ще страждають від симптомів стеатореї, а 39% втратили масу тіла, що свідчить про недостатнє лікування [49]. Слід зазначити, що медіана дози препаратів для ЗФТ складала 150 000 Од ліпази на добу, а 25% пацієнтів отримували ≤75 000 Од на добу [49]; отже, доза препаратів для ЗФТ, які застосовувалися для лікування цих пацієнтів, була істотно нижчою, ніж вказана у найновіших рекомендаціях з лікування ЕНПЗ після оперативних втручань на органах ШКТ (75 000 Од з основним прийомом їжі та 50 000 Од ыз перекусами) [5].

Усунення мальабсорбції та покращення нутритивного статусу при ЗФТ після операції на органах ШКТ

Хоча існують обмежені дані клінічних досліджень з оцінки застосування ЗФТ у пацієнтів, які перенесли операцію на органах ШКТ, декілька досліджень продемонстрували ефективність ЗФТ у цій популяції пацієнтів (табл. 3) [50-58].

Після 1-річної відкритої розширеної фази 1-тижневого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження у паралельних групах за участю 51 пацієнта з тяжкою ЕНПЗ внаслідок резекції ПЗ ЗФТ призвела до достовірного покращення коефіцієнта абсорбції жиру (КАЖ; p<0,001), коефіцієнта абсорбції азоту (КАА; p<0,001), збільшення маси тіла (p<0,05) та індексу маси тіла (ІМТ; p<0,05) [55].

У ході проспективного дослідження нутритивний статус та травна функція у 9 пацієнтів, яким була виконана панкреатодуоденектомія зі склерозуванням резидуальної панкреатичної культі, були оцінені через 2 роки після втручання (вихідний стан) та в подальшому після призначення ЗФТ протягом 6 місяців [50]. ЗФТ була асоційована з нормалізацією нутритивного статусу згідно з оцінкою рівнів сироваткового альбуміну, загальної залізов’язувальної здатності сироватки крові та загальної кількості лімфоцитів, а також за достовірним збільшенням маси тіла (p<0,05) [50].

У випадках локальної резекційно-поздовжньої панкреатоеюностомії зменшення вираженості мальабсорбції жиру було продемонстровано у невеликому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 11 пацієнтів, яким оперативне втручання було виконано з приводу

хронічного панкреатиту. Всі пацієнти отримували ЗФТ протягом 4 тижнів після операції перед тим, як їх рандомізовано розподіляли для отримання ЗФТ або плацебо протягом подальших 4 тижнів [51]. Додаткові 4 тижні застосування ЗФТ були асоційовані з достовірним покращенням КАЖ порівняно з плацебо (p<0,02) [51]. Хоча нутритивний статус, оцінений за рівнями тіаміну, фолату та вітамінів А, В₁₂, D і Е, не був достовірно порушений у цьому дослідженні, 4 пацієнти, рандомізовані для отримання ЗФТ протягом подальших 4 тижнів, набрали >3,6 кг маси тіла на момент завершення 8-тижневого періоду дослідження [51]. Аналогічним чином, у ході плацебо-контрольованого подвійного сліпого дослідження у паралельних групах за участю 54 пацієнтів із ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту (n=40) або оперативного втручання на ПЗ (n=14) було виявлено, що лікування за допомогою ЗФТ протягом 7 днів було асоційовано з покращенням КАЖ (p<0,0001) та КАА (p=0,001) порівняно з плацебо [53]. У ході 6-місячної відкритої розширеної фази цього дослідження ЗФТ призвела до достовірних покращень маси тіла (p<0,0001) на додачу до чисельного, проте недостовірного збільшення ІМТ (на 0,9 кг/м²), що вказує на поліпшення нутритивного статусу [54].

Це свідчить про те, що ЗФТ асоціюється зі зменшенням вираженості мальабсорбції жирів та білків, а також із покращенням інших показників нутритивного статусу (рівні сироваткового альбуміну, загальна залізов’язувальна здатність сироватки крові та загальна кількість лімфоцитів) і може бути ефективним методом лікування потенційної мальнутриції після оперативних втручань на органах ШКТ.

Контроль симптомів ЕНПЗ за допомогою ЗФТ після операції на ПЗ

Використання ЗФТ у пацієнтів, які перенесли оперативні втручання на ПЗ, також є ефективним у зменшенні типових гастроінтестинальних симптомів ЕНПЗ. Проведене на базі лікарні 6-місячне дослідження за участю пацієнтів, яким була виконана панкреатодуоденектомія, виявило, що на тлі застосування ЗФТ ескреція жиру з калом зменшилася з 32,8 до 16,7 г на добу [50]. Рандомізоване подвійне сліпе перехресне дослідження, яке порівнювало ЗФТ за допомогою капсульованих препаратів у стандартних та високих дозах у 37 пацієнтів, котрі перенесли панкреатектомію, виявило, що ці лікарські форми препаратів для ЗФТ мали аналогічну ефективність за критеріями ескреції жиру з калом, абдомінального болю та глобальних симптомів; однак у 56% пацієнтів ескреція жиру з калом все ще становила >7 г на добу, що свідчить про те, що на тлі застосування середньої загальної дози 155 000 Од ліпази на добу лікування цієї популяції пацієнтів було недостатнім [52]. У 7-денному плацебо-контрольованому дослідженні ЗФТ була асоційована з достовірним зменшенням флатуленції (p=0,006) та покращенням консистенції калу (p=0,03) [53], а також із достовірним зменшенням частоти дефекації (p<0,001) у ході 6-місячної відкритої розширеної фази цього дослідження, спланованої як дослідження у паралельних групах за участю пацієнтів із ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту або оперативного втручання на ПЗ (n=48) [54]. Про достовірне зменшення частоти дефекацій (p<0,001) повідомлялося після 1 року проведення ЗФТ у 51 пацієнта з тяжкою ЕНПЗ внаслідок резекції ПЗ [55]. Отже, хоча об’єм доступних сьогодніх даних щодо пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на ПЗ, обмежений, ЗФТ, ймовірно, є ефективною для лікування гастроінтестинальних симптомів, які виникають внаслідок ЕНПЗ.

Продовження на стор. 16.

A. Chaudhary, J.E. Dominguez-Munoz, P. Layer, M.M. Lerch

Екзокринна недостатність підшлункової залози як ускладнення після оперативних втручань на органах ШКТ та вплив на неї замісної ферментної терапії

Продовження. Початок на стор. 3.

Контроль симптомів ЕНПЗ за допомогою ЗФТ після операції на шлунку

Хоча ЕНПЗ часто виникає через проведеної операції на шлунку, застосування ЗФТ для лікування ЕНПЗ у цій популяції пацієнтів було оцінено лише у незначній кількості досліджень. Плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження за участю 52 пацієнтів із ЕНПЗ, яким було виконано тотальну гастректомію з приводу раку шлунка, не виявило достовірного покращення засвоєння жиру після призначення ЗФТ порівняно з плацебо [56]. Хоча між групами ЗФТ та плацебо не відзначалося достовірних змін маси тіла або гастроінтестинальних симптомів, ЗФТ була асоційована з загальним послабленням симптомів порівняно з плацебо ($p=0,006$) [56]. Крім того, дані невеликого ретроспективного плацебо-контрольованого подвійного сліпого перехресного дослідження за участю 15 пацієнтів, що перенесли з приводу раку шлунка тотальну

гастректомію з накладанням обхідного анастомозу за Ру, виявило, що призначення ЗФТ було асоційовано з достовірним зменшенням екскреції жиру з калом (з 643 до 501 ммоль/72 год; $p<0,05$) у пацієнтів із тяжкою стеатореєю ($n=7$); однак загальна екскреція жиру з калом достовірно не знизилася [57]. Аналогічним чином консистенція калу достовірно покращилася у групі ЗФТ (бальна оцінка — $7,6\pm0,5$) порівняно з плацебо (бальна оцінка — $9,3\pm0,7$; $p<0,05$) [57]. Пілотне дослідження, проведене за участю 22 пацієнтів із ЕНПЗ, яка виникла після езофагектомії, виявило, що 64% з них мали симптоматичне покращення, а в 41% збільшилася маса тіла після лікування методом ЗФТ [58]. Загалом, докази щодо застосування ЗФТ у пацієнтів із ЕНПЗ після операції на шлунку свідчать, що це лікування може бути корисним; однак існує потреба у проведенні добре спланованих масштабних контрольованих досліджень з оцінки

ЗФТ, в яких у цій популяції пацієнтів застосовувалися б сучасні ферментні препарати. Проте перш ніж з'являться нові дані, слід враховувати можливість наявності ЕНПЗ та потребу у проведенні ЗФТ у тих пацієнтів, які перенесли операції на шлунку, з метою контролю як симптоматики, так і нутритивного статусу.

Національні та міжнародні керівництва із застосування ЗФТ після операції на органах ШКТ

Різноманітні керівництва з ведення ЕНПЗ характеризуються консенсусом щодо важливості ЗФТ у лікуванні ЕНПЗ після оперативного втручання на органах ШКТ (табл. 4) [45, 59-61].

Рекомендується проактивний скринінг на наявність ЕНПЗ в усіх пацієнтів, які перенесли оперативні втручання на ПЗ [61]; призначення ЗФТ має починатися одразу ж після встановлення діагнозу ЕНПЗ або за наявності обґрунтованої клінічної підозри

на неї під час маніфестації гастроінтестинальних симптомів [45, 60]. Своєчасна діагностика та лікування ЕНПЗ обов'язкові для пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на органах ШКТ, оскільки застосування ЗФТ може призводити до покращення якості життя [45, 61], поліпшення загального самопочуття [56] та зниження у післяопераційному періоді смертності, асоційованої з мальнутрицією [60].

Іспанські рекомендації визнають, що діагностика ЕНПЗ у пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ, може бути складною; отже, рекомендується застосовувати ЗФТ у пацієнтів з обґрунтованою підозрою на цей патологічний стан через наявні симптоми, з ретроспективним встановленням діагнозу, підтвердженого послабленням симптомів, покращенням рівнів маркерів нутритивного статусу та/або збільшенням маси тіла після ЗФТ [45]. Румунські рекомендації пропонують рутинне призначення ЗФТ після операції з приводу хронічного панкреатиту, навіть за відсутності клінічних ознак ЕНПЗ [60]. Цей же підхід відображається в італійських рекомендаціях, в яких представлені алгоритми моніторингу та лікування ЕНПЗ після оперативних втручань на ПЗ або шлунку; призначення ЗФТ рекомендується пацієнтам зі зловиясним новоутворенням (за винятком випадків атипової резекції), особливо після панкреатодуоденектомії [59]. У пацієнтів із доброякісним захворюванням оцінку ЕНПЗ рекомендується проводити до панкреатодуоденектомії та після неї,

Таблиця 3. Покращення абсорбції жиру та нормалізація маси тіла, асоційовані з ЗФТ у пацієнтів, які перенесли операцію на органах ШКТ

Тип операції	Дослідження	Досліджувана популяція	Лікування	Наслідок проведення ЗФТ		Ключовий висновок
				Абсорбція або екскреція жиру з калом (± СВ, якщо це може бути застосовано)	Інші наслідки (± СВ, якщо це може бути застосовано)	
Оперативне втручання на ПЗ	[50]	9 пацієнтів, яким була виконана панкреатодуоденектомія та склерозування резидуальної культи панкреатичної протоки за допомогою неопрену	6 місяців; 18 000 Од ліпази на прийом їжі	Екскреція жиру з калом: 16,7 г/добу на тлі ЗФТ порівняно з 32,8 г/добу у вихідному стані	Маса тіла: 58 кг ($\pm 11,1$; $p<0,05$) на тлі ЗФТ порівняно з 52,8 кг ($\pm 9,7$) у вихідному стані	Пацієнти, які отримували ЗФТ протягом 6 місяців, набагато краще відновили масу тіла та досягли нормалізації нутритивного статусу
	[51]	11 пацієнтів, яким було виконано локальну резекційно-поздовжню панкреатоеюностомію з приводу хронічного панкреатиту	4 тижні ЗФТ, після чого ще подальші 4 тижні ЗФТ порівняно з плацебо; панкреатин 32 000-96 000 Од ліпази на добу	КАЖ: 83,3% ($\pm 2,9$; $p<0,02$) на тлі ЗФТ порівняно з 52,7% ($\pm 9,1$) на тлі прийому плацебо	Маса тіла: 4 пацієнти, які отримували ЗФТ, набрали >3,6 кг протягом 8-тижневого періоду дослідження	Дані свідчать, що ЗФТ у післяопераційному періоді є ефективною та необхідною у пацієнтів із хронічним панкреатитом після локальної резекційно-поздовжньої панкреатоеюностомії
	[52]	37 пацієнтів, яким була проведена панкреатектомія	4 тижні після 2-тижневого вступного періоду; середня доза – 155 000 Од ліпази на добу	Екскреція жиру з калом: відсутність достовірної різниці між високодозовою ЗФТ та ЗФТ у стандартних дозах; у 56% пацієнтів все ще відзначалася екскреція жиру з калом >7 г/добу		Високодозова ЗФТ може знизити кількість капсул, які необхідно приймати, та підвищити зручність лікування і покращити комплаєнс; однак необхідний подальший прогрес в усуненні стеатореї після резекції ПЗ
	[53]	54 пацієнти з ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту ($n=40$) або оперативного втручання на ПЗ ($n=14$)	7 днів; 72 000 Од ліпази на прийом їжі; 36 000 Од на перекус	КАЖ: 85,6% ($\pm 6,3$; $p<0,0001$) на тлі ЗФТ порівняно з 66,3% ($\pm 20,4$) на тлі прийому плацебо	КАА: 13% ($\pm 45,4$; $p=0,001$) на тлі ЗФТ порівняно з 64% ($\pm 101,5$) при застосуванні плацебо. Інші симптоми: зменшення флатуленції ($p=0,006$) та покращення консистенції калу ($p=0,03$) на тлі ЗФТ порівняно з прийомом плацебо	ЗФТ була ефективною у лікуванні мальабсорбції жирів та білків у пацієнтів із ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту або оперативного втручання на ПЗ
	[54]	48 пацієнтів із ЕНПЗ внаслідок хронічного панкреатиту ($n=39$) або оперативного втручання на ПЗ ($n=12$) ¹	6 місяців; середня доза 186 960 $\pm$ 74 640 Од ліпази на добу		Маса тіла збільшилася на 2,7 кг ($\pm 3,4$; $p<0,0001$) на тлі ЗФТ з маси тіла 67,2 кг ($\pm 14,6$) у вихідному стані. Частота дефекації на добу 1,8 ($\pm 0,9$; $p<0,001$) на тлі ЗФТ порівняно з 2,8 ($\pm 1,3$) у вихідному стані	Лікування методом ЗФТ протягом 6 місяців призвело до достовірної прибавки маси тіла та зменшення частоти дефекації у пацієнтів із ЕНПЗ
	[55]	51 пацієнт із тяжкою ЕНПЗ внаслідок резекції ПЗ	51 тиждень; панкреатин у дозі 75 000 Од ліпази на прийом їжі та 50 000 Од на перекус; 3 основні прийоми їжі та 2 перекуси на день	КАЖ: 78,4% ($\pm 20,7$; $p<0,001$) на тлі ЗФТ протягом 1 року порівняно з 53,6% ($\pm 20,6$) у вихідному стані	КАА: 74,6% ($\pm 14,0$; $p<0,001$) на тлі ЗФТ протягом 1 року порівняно з 52,8% ($\pm 24,4$) у вихідному стані. Маса тіла 70,5 кг ($\pm 16,3$; $p<0,05$) на тлі ЗФТ порівняно з 68,2 кг ($\pm 15,8$) у вихідному стані. Частота дефекації на добу 1,5 ($\pm 0,8$; $p<0,001$) на тлі ЗФТ порівняно з 2,4 ($\pm 1,6$) у вихідному стані	Лікування методом ЗФТ було ефективним у покращенні КАЖ у пацієнтів після операції на ПЗ
Тотальна гастректомія	[56]	52 пацієнти з ЕНПЗ, яким була виконана тотальна гастректомія з приводу раку шлунка	2 тижні; 72 000 Од ліпази на прийом їжі; 36 000 Од із перекусом	Асиміляція жиру: 15,5% (МКД 9,2-24,9) на тлі ЗФТ порівняно з 20,8% (МКД 16,4-30,4) у вихідному стані, порівняно з 18,7% (МКД 11,7-29,1) у групі плацебо, порівняно з 19,4% (МКД 14,3-27,1) у вихідному стані	Загальний стан достовірно покращився на тлі ЗФТ порівняно з плацебо ($p=0,006$)	Високодозова ЗФТ була асоційована з покращенням асиміляції жиру та загального стану після тотальної гастректомії у цих пацієнтів
	[57]	15 пацієнтів, яким була виконана тотальна гастректомія з формуванням обхідного анастомозу шлунка за Ру	7 днів; 120 000 Од ліпази на добу	Екскреція жиру з калом: загальною достовірно не зменшилася, але знизилася з 643 до 501 ммоль/72 год ($p<0,05$) у пацієнтів із тяжкою стеатореєю	Консистенція калу: бальна оцінка 7,6 ($\pm 0,5$; $p<0,05$) ² на тлі ЗФТ порівняно з 9,3 ($\pm 0,7$) ² на тлі прийому плацебо	ЗФТ зменшує тяжку стеаторею та покращує консистенцію калу після тотальної гастректомії
Езофагектомія	[58]	22 пацієнта з ЕНПЗ після езофагектомії	Тривалість не вказана (пілотне дослідження); 25 000 Од ліпази на прийом їжі	–	У 64% пацієнтів відзначалося покращення симптоматики; у 41% пацієнтів збільшилася маса тіла	ЕНПЗ може робити внесок у післяопераційну захворюваність пацієнтів, яким була виконана езофагектомія; ці пацієнти можуть отримати користь від ЗФТ

¹ Це дослідження являло собою продовження дослідження, про яке повідомлялося раніше [53].

² У цій публікації були наведені стандартні похибки замість стандартних відхилень (СВ).

Скорочення: КАА – коефіцієнт абсорбції азоту; МКД – міжквартильний діапазон.

Таблиця 4. Керівництва із застосування ЗФТ у пацієнтів із ЕНПЗ після операції на органах ШКТ					
Керівництво	Дослідження	Метод оцінки	Тип операції на органах ШКТ	Рекомендації щодо дозування	Рівень доказовості для дозування
Іспанська асоціація панкреатології (2016)	[45]	GRADE	Операція на ПЗ	72 000-75 000 Од ліпази на основний прийом їжі; 36 000-50 000 Од на перекус	2с, слабка рекомендація та низька якість доказів
Італійська асоціація з вивчення ПЗ (2013)	[59]	Не вказано	Операція на шлунку або ПЗ	Не < 40 000-50 000 Од ліпази на основний прийом їжі; 25 000 Од на перекус	НЗ
Румунська асоціація з вивчення патології ПЗ (2015)	[60]	Оксфордська класифікація	Операція на шлунку або ПЗ	Початкова доза: 40 000 Од ліпази на основний прийом їжі; 10 000-25 000 Од на перекус	1b, докази з окремих РКД з вузьким ДІ
Австралійський панкреатологічний клуб (2015)	[61]	Оксфордська класифікація ¹	Операція на шлунку або ПЗ	Зазвичай 25 000-40 000 Од ліпази на основний прийом їжі; 10 000 Од на перекус ²	5, експертна думка ³
¹ З додаванням рівня 3с: критичний огляд літератури. ² Для оперативних втручань на шлунку; для оперативних втручань на ПЗ не було вказано конкретних рекомендацій щодо дозування, хоча зазвичай доза має становити 25 000-50 000 Од ліпази. ³ Без чіткої критичної оцінки, лабораторного дослідження або «перших принципів». Скорочення: GRADE – Робоча група з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій; НЗ – не може бути застосовано; ДІ – довірчий інтервал; РКД – рандомізоване контрольоване дослідження.					

а ЗФТ має призначатися при виявленні ЕНПЗ, особливо у випадках, при яких типові резекції виходять за межі правого боку ворітної вени [59]. Не існує єдиної думки щодо необхідності рутинного обстеження на наявність ЕНПЗ у пацієнтів, яким була виконана панкреатектомія, при цьому італійські рекомендації вказують, що це не є обов’язковим для пацієнтів, які перенесли типову або атипичну панкреатектомію (за винятком випадків, коли типові резекції виходять за межі правого боку ворітної вени) [59]. Таким чином, у різних керівництвах з лікування ЕНПЗ консенсус полягає в тому, що застосування ЗФТ слід рутинно розглядати у пацієнтів, які перенесли оперативні втручання на органах ШКТ (табл. 4) [45, 59-61], особливо після резекцій, що асоціюються з вищим ризиком розвитку ЕНПЗ [59], з метою зниження смертності, пов’язаної з цим станом [60].

Адекватне дозування препаратів для ЗФТ у пацієнтів після операції на органах ШКТ
Рекомендації щодо дозування ЗФТ з метою лікування ЕНПЗ розрізняються [5, 26, 45, 59, 60, 62]. Початкові дози, які пропонуються у рекомендаціях для лікування ЕНПЗ після перенесеної операції на органах ШКТ, становлять від 25 000-75 000 Од ліпази на один основний прийом їжі та 10 000-50 000 Од на один перекус (табл. 4) [45, 59-61]. Дослідження встановили, що при застосуванні стартових доз, що дорівнюють 75 000 Од ліпази з основними прийомами

їжі та 50 000 Од з перекусами, досягалося достовірне збільшення значень КАЖ [53, 55]; однак ці значення КАЖ були все ще нижчими, ніж у здорових осіб, у котрих вони зазвичай становлять >90% [63]. Враховуючи труднощі у нормалізації транзиту в анатомічно порушеному ШКТ, у пацієнтів із ЕНПЗ після операцій на органах ШКТ було запропоновано використовувати стартову дозу ферментного препарату, що дорівнює 75 000 Од ліпази (рис. 2) [5].
Дозу призначеного з метою проведення ЗФТ препарату слід контролювати та послідовно збільшувати до мінімальної ефективної дози, на тлі застосування якої зникають симптоми стеатореї [2, 4, 18, 26, 59, 60]. Однак нутритивні дефіцити можуть все ще зберігатися навіть тоді, коли доза препарату для ЗФТ є достатньо високою для послаблення симптомів ЕНПЗ [64, 65]. Отже, дози препаратів для ЗФТ також мають підбиратися індивідуально для нормалізації рівнів нутритивних маркерів, таких як ретинолзв’язуючий протеїн, альбумін та преальбумін [66]. Раніше рекомендовані максимальні дози становили 75 000-80 000 Од ліпази на прийом їжі [26] або 10 000 Од ліпази на кг маси тіла на добу [60] – це було зумовлено ризиком розвитку фіброзуючої колонопатії, асоційованої із застосуванням дуже високих доз препаратів для ЗФТ у пацієнтів із муковісцидозом [26]. Однак докази асоціації між розвитком фіброзуючої колонопатії та застосуванням високих доз препаратів для ЗФТ

у пацієнтів без муковісцидозу є дуже обмеженими, тому це не повинно перешкоджати підвищенню дози для пацієнтів із симптомами ЕНПЗ або мальнутрицією [2].
Рекомендується призначати ЗФТ під час прийому їжі, а не перед ним – для того, щоб вивільнення ферментів співпадало у часі зі спорожненням шлунка [60]. Ця рекомендація стосовно часу застосування препаратів для ЗФТ базується на даних проспективного рандомізованого відкритого перехресного клінічного дослідження за участю пацієнтів із хронічним панкреатитом, яке продемонструвало краще перетравлення жирів у пацієнтів, що отримували препарати для ЗФТ із їжею (відновлення ¹³CO₂ становило 61,4% ± 21,4) або одразу після прийому їжі (відновлення ¹³CO₂ становило 60,6% ± 21,8) порівняно з пацієнтами, які отримували ЗФТ перед прийомом їжі (відновлення ¹³CO₂ становило 53,9% ± 20,3) [67]. Одночасне призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП) з препаратами для ЗФТ рекомендується у тих випадках, коли симптоми не зникають на тлі проведення лише ЗФТ [2, 26, 59, 68]; однак доцільність їх застосування є суперечливою [60] через обмежені докази ефективності у послабленні проявів мальабсорбції [2]: ретроспективний аналіз 34 досліджень (n=1142) свідчить, що немає достовірної різниці у КАЖ у пацієнтів, яким призначалася ЗФТ з ІПП або без них [69]. Крім того, деяким пацієнтам рекомендується призначати ІПП після панкреатодуодектомії з метою зниження ризику утворення виразок при гастроеюностомії [2].

Поточне (безперервне) ведення пацієнта після операції на органах ШКТ
Постійне подальше спостереження за пацієнтами, які отримують ЗФТ, є важливим для забезпечення оптимального контролю симптомів та нутритивного статусу [61, 70, 71]; запропонований алгоритм лікування ЕНПЗ із використанням ЗФТ у пацієнтів, яким було проведено оперативне втручання на органах ШКТ, представлений на рис. 2. Діагностичні тести, що застосовуються для підтвердження наявності ЕНПЗ, такі як ¹³C-3ТГ-ДТ та визначення жиру в калі, можуть бути використані для моніторингу відповіді на ЗФТ [1, 60, 70]. Оцінка нутритивного статусу пацієнтів із ЕНПЗ необхідна для того, щоб гарантувати попередження розвитку мальнутриції [4]; вона може включати оцінку маси тіла та рутинних маркерів нутритивного статусу в крові, таких як жиророзчинні вітаміни, альбумін, преальбумін, ретинолзв’язуючий протеїн, цинк та магній [45, 66, 70, 71]. Крім того, інколи складні нутритивні потреби пацієнтів із ЕНПЗ [4] означають, що може бути корисною регулярна оцінка їх стану досвідченим дієтологом [2, 4, 26, 71]. Якщо у пацієнта продовжує зберігатися дефіцит цих мікронутрієнтів, може бути необхідним додаткове введення жиророзчинних вітамінів [59, 60] та інших мікронутрієнтів, таких як цинк та селен [59].
Рекомендуються менші за об’ємом та більш часті прийоми їжі, оскільки вони зазвичай краще переносяться [18, 26, 60] та можуть сприяти більш ефективному змішуванню хімусу з панкреатичними

ферментами, ніж при 3 великих прийомах їжі на добу [26]. Пацієнтам із ЕНПЗ слід уникати обмеження споживання жирів; рекомендується раціон із нормальним вмістом жирів (30% калорій – з жирів) [60] одночасно з призначенням ЗФТ [2, 18, 26, 59, 60]. Слід зазначити, що італійські рекомендації наголошують на доцільності складання індивідуальної дієти для пацієнтів, які перенесли великі оперативні втручання на органах ШКТ, з метою попередження втрати маси тіла та розвитку анорексії [59].
Згідно з іспанськими рекомендаціями, частота візитів до лікаря у період подальшого спостереження повинна залежати від клінічного та нутритивного статусу пацієнта, а після досягнення оптимального контролю симптоматики та показників нутритивного статусу подальше спостереження, ймовірно, має проводитися у режимі «за вимогою» [45]. І навпаки, огляд думок експертів з Великої Британії дає підстави рекомендувати регулярну оцінку симптомів та адекватності раціону і вказує на те, що при поверненні чи погіршенні симптоматики має бути проведено повторне обстеження [2]. Важливо зазначити, що навчання пацієнта особливостям проведення ЗФТ визнано ключем до забезпечення оптимального застосування цих препаратів у будь-яких обставинах, враховуючи свята, харчування поза домівкою та перебування в умовах спекотної погоди [2]. Таким чином, ефективне лікування ЕНПЗ потребує регулярного моніторингу як симптоматичного, так і нутритивного статусу для індивідуального призначення ЗФТ.

Висновок
Оперативне втручання на органах ШКТ може включати видалення екзокринної тканини ПЗ і/або чинити вплив на пасаж частинки їжі та процеси, які сприяють їх перетравленню панкреатичними ферментами [1, 2]. Ці зміни в анатомії та функціонуванні ШКТ можуть спричинити розвиток ЕНПЗ – частого довгострокового ускладнення, яке виникає після операції на ПЗ або шлунку [1, 2]. ЕНПЗ асоційована з мальнутрицією та подальшою захворюваністю, що може негативно впливати на якість життя пацієнтів та зумовлювати підвищення смертності [31, 36]. Отже, своєчасне діагностування та лікування ЕНПЗ мають життєво важливе значення для покращення довгострокових наслідків у пацієнтів, які перенесли оперативне втручання на органах ШКТ [5]. ЗФТ ефективно зменшує прояви мальабсорбції, покращує нутритивний статус та збільшує ІМТ [50-58], тим самим мінімізуючи ефекти асоційованої з ЕНПЗ мальнутриції на захворюваність та, можливо, й на смертність [5]. У багатьох керівництвах із ЕНПЗ рекомендується здійснювати рутинний скринінг на її наявність у пацієнтів, які перенесли операції на органах ШКТ, особливо втручання, асоційовані з більш високою ймовірністю її розвитку, такі як панкреатодуоденектомія [18, 26, 59, 60, 71]. Лікування ЕНПЗ повинно виходити за межі контролю симптомів, його метою має бути досягнення значущого покращення показників нутритивного статусу, оскільки дефіцит поживних речовин значною мірою сприяє захворюваності та смертності пацієнтів у післяопераційний період [5]. Таким чином, ефективне лікування ЕНПЗ включає адекватне збільшення дози препаратів для ЗФТ до досягнення оптимальної, регулярну оцінку нутритивного статусу пацієнтів, надання їм належних знань щодо оптимального застосування ЗФТ та повторне обстеження у разі повторної появи симптомів.

Список літератури знаходиться в редакції

A. Chaudhary, J.E. Domingue-Munoz, P. Layer, M.M. Lerch. Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. Dig Dis. 2020; 38 (1): 53-68. doi: 10.1159/000501675

Переклала з англ. Ірина Горобець

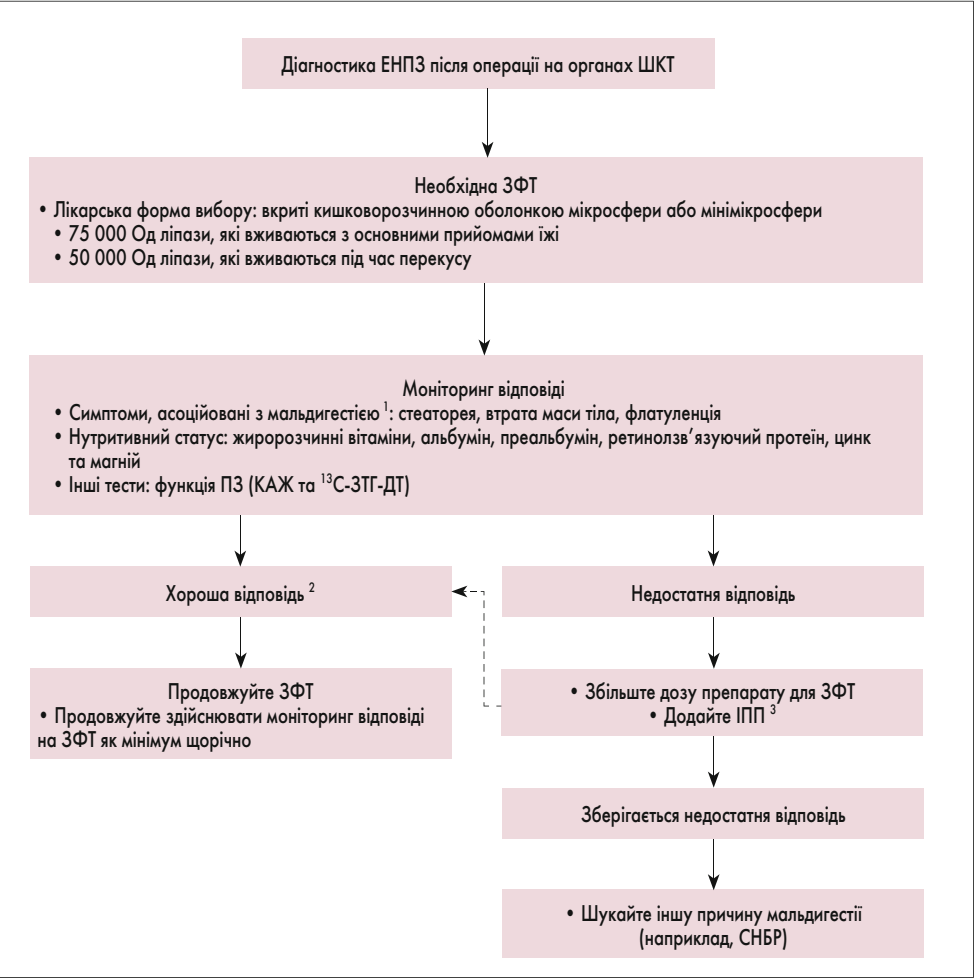


Рис. 2. Запропонований алгоритм лікування ЕНПЗ за допомогою ЗФТ після оперативного втручання на органах ШКТ [5, 61, 70, 71]
¹ У клінічній практиці покращення клінічного стану та нутритивного статусу пацієнта є достатнім критерієм для оцінки відповіді.
² Зменшення симптоматики, покращення нутритивного статусу та якості життя і покращені результати тестів з оцінки функції ПЗ.
³ У випадку недостатнього полегшення симптомів та/або відсутності покращення нутритивного статусу; терапія ІПП не показана після тотальної гастректомії.
Скорочення: СНБР – синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці.



Креон® №1 у СВІТІ СЕРЕД ПАНКРЕАТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ¹

Тільки Креон® містить у своєму складі унікальні мінімікросфери™ з панкреатичними ферментами, адекватні дози яких дозволяють знизити ризик рецидивів хронічного панкреатиту²*

РОЗУМНЕ РІШЕННЯ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ТРАВЛЕННЯ^{3,4}

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТИ КРЕОН® 10 000, КРЕОН® 25 000, КРЕОН® 40 000

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 у гастрорезистентних гранулах (мінімікросферах™). Креон® 10 000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25 000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40 000 — 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, яка спричинена 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. 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 мінімікросферичні гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати мінімікросферичні гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (pH<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (pH<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з pH<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш 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. ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років — 500 од. ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ліпази на грам спожитого жиру.

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

Побічні реакції. Дуже часто відмічалась біль у животі; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*.

*Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо.

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

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

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина.

Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 13.09.2019 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджуються на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики / Для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися ТОВ Абботт Україна: 01010, м. Київ, вул. Московська 32/2, 7 поверх.
Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

1. Internal calculations based IMS Health data - IMS Health Analytics Link MAT12 2016.

2. Л.И. Буторова с соавт. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания // РМЖ. — 2008. — Т. 9, № 7. — С. 513—523.

3. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 21. — Р. 1024-1031 (через 15 минут инкубации минимикросфер препарата Креон® 25000 при pH 6,0 максимальная активность липазы составила 74-82% от исходной дозы).

4. Інструкція для медичного застосування препарату Креон® 10 000, Креон® 25 000.

* Креон® — єдиний препарат панкреатину, зареєстрований в Україні, капсули якого містять мінімікросфери, згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів на 01.04.2020.