



УДК 61:615.355



ДОРОФЕЕВ А.Э., ТАРАСЕНКО С.А.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Резюме. Статья посвящена одной из наиболее часто назначаемых групп лекарственных средств в гастроэнтерологии — группе ферментных препаратов. Представлены данные исследований их эффективности и безопасности. Хотя высококачественные рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие эффективность ферментных препаратов, а также преимущества тех или иных конкретных ферментных препаратов, практически отсутствуют, исходя из имеющегося клинического опыта, их все же следует рассматривать как эффективные терапевтические средства коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и дополнительный метод купирования панкреатической боли.

Ключевые слова: ферментные препараты, исследования, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

Одними из наиболее часто назначаемых медикаментов в общетерапевтической и гастроэнтерологической практике являются препараты, содержащие ферменты поджелудочной железы (ПЖ). Они рассматриваются как безопасные и хорошо переносимые средства, эффективные при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ) и широком спектре гастроэнтерологических расстройств, сопровождающихся синдромами диспепсии и мальдигестии [10]. ВНПЖ — частое проявление панкреатической патологии, такой как хронический панкреатит (ХП), перенесенный острый некротический панкреатит, рак ПЖ, кистозный фиброз, операции на ПЖ, обструкции главного панкреатического протока. Кроме того, ВНПЖ встречается при некоторых экстрапанкреатических заболеваниях (целиакия, болезнь Крона, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, резекции желудка или тонкой кишки) и метаболических расстройствах (гиперкальциемия, гиперлиппротеинемия) [17]. Считается, что 8–10 % всех гастроэнтерологических больных имеют в той или иной степени выраженную ВНПЖ [3, 15].

Ферментные препараты (ФП) являются основными средствами для лечения ВНПЖ и проведения так называемой заместительной ферментной терапии (ЗФТ). Основной целью ЗФТ является оптимизация качества жизни пациентов с ВНПЖ путем коррек-

ции нарушения всасывания макро- и микроэлементов, нормализации микронутриентного статуса, а также уменьшения или устранения абдоминальных симптомов, связанных с мальдигестией (стеаторея, хронический диарейный синдром, боль, диспептические явления и потеря веса) [17]. Согласно результатам недавнего большого Североамериканского рандомизированного клинического исследования (РКИ), на практике ЗФТ применялась у 70 % взрослых пациентов с ХП, главным образом у тех, у кого имелись стеаторея, признаки мальнутриции и абдоминальная боль [3, 31].

В последнее время среди практических врачей и многочисленных пациентов ширится недовольство результатами применения ФП, сопровождающееся частой сменой различных ФП и изменением схем их приема. Нередко причинами этого является самостоятельный прием ФП пациентами при любых нарушениях пищеварения и игнорирование рекомендованных показаний для их назначения. Кроме того, часто не учитываются различия ФП по составу и форме выпуска, возможная потеря их активности (прием просроченных препаратов), наличие сопутствующих заболеваний

© Дорофеев А.Э., Тарасенко С.А., 2013

© «Гастроэнтерология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

тонкой кишки, плохая приверженность больных к лечению (продолжение употребления жиров, неаккуратный прием ФП) и другие факторы [10, 13]. Продолжение бессистемного назначения ФП и игнорирование их дифференцированного применения по показаниям может привести к тому, что многие практические врачи и пациенты просто разуверятся в эффективности этого класса медикаментов. Поэтому целесообразно еще раз вернуться к этому вопросу и рассмотреть эффективность и безопасность ФП, исходя из принципов доказательной медицины, тем более что в последние годы в этой области произошли существенные изменения.

Терапевтическое применение ферментов стало возможным после того, как в США в 1938 году был принят Федеральный акт о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах, хотя он и не определял требования по безопасности и эффективности ФП. Согласно этому закону ФП не проходили исследования по определению оптимальной дозы, а также исследования эффективности и безопасности, которые в настоящее время требуются для всех регистрируемых препаратов [11, 17]. Так, еще совсем недавно микрокапсулированные препараты ферментов поступали на рынок США без официального одобрения Food Drug Administration (FDA) и применялись, по сути, как пищевые добавки, поскольку они попадали под действие нормативных актов 1938 года. Во многом это было связано с тем, что данных доказательной медицины в отношении эффективности и безопасности ФП было и остается не очень много.

Последние систематизированные анализы эффективности и безопасности применения ФП у пациентов с ВНПЖ включают 12 перекрестных РКИ [26, 30]. Было проведено всего 2 плацебо-контролируемых РКИ и 4 рандомизированных параллельных исследования эффективности ФП при мальабсорбции жиров. Они показали, что ФП повышают коэффициент абсорбции жиров (КАЖ) > 80 % и снижают фекальную экскрецию жира (ФЭЖ) по сравнению с плацебо, а также уменьшают выраженность стеатореи [26]. Опубликованные исследования, однако, не продемонстрировали постоянных различий между отдельными ФП относительно улучшения нарушенной абсорбции жира или частоты и выраженности побочных эффектов. Существенная разница в дизайнах исследования, включая дозировки панкреатических ферментов и измерение КАЖ, сделали сравнение различных препаратов невозможным. Данных для определения того, приводит ли увеличение дозировки ФП к пропорциональному улучшению нарушенной абсорбции жира, также было недостаточно [30].

Эффективность и безопасность ФП у пациентов с алкогольным ХП изучались в 5 исследованиях, но только одно из них было плацебо-контролируемым [26]. В большинстве исследований проводилось простое сравнение ФП с различными системами высвобождения или разными типами рН-чувствительного кишечнорастворимого покрытия с одинаковым количеством липазы, амилазы и протеазы. В этих иссле-

дованиях различия в КАЖ или ФЭЖ между отдельными ФП и режимами лечения выявлено не было. За исключением значительного уменьшения степени вздутия живота при употреблении ФП с кишечнорастворимым покрытием по сравнению с ФП без кишечнорастворимого покрытия, а также значительного повышения частоты стула при лечении некапсулированными ФП по сравнению с капсулированными, достоверного различия в приросте массы тела, частоте и консистенции стула или других симптомов между различными методами терапии обнаружено не было [2, 12]. Эти исследования также не смогли определить, какие дозировки панкреатических ФП являются более или менее эффективными при лечении мальабсорбции жиров. Поэтому на основании данных этих исследований был сделан вывод, что преимущества специфических оригинальных ФП или систем высвобождения ферментов при лечении мальабсорбции жиров у пациентов с алкогольным ХП практически отсутствуют. Справедливости ради следует сказать, что эти исследования (за исключением одного) не имели соответствующего дизайна для демонстрации отсутствия преимуществ, а в оставшихся исследованиях изучались очень малые выборки (6, 32, 6 и 35 пациентов соответственно). Кроме того, в большинстве этих исследований не использовался соответствующий стандартам FDA «отмывочный» период между назначением активного лечения, а адекватные данные касательно побочных эффектов были представлены только в двух исследованиях [14]. В единственном плацебо-контролируемом исследовании, задействовавшем только 6 пациентов с алкогольным ХП, было продемонстрировано, что препараты с более высоким содержанием панкреатических ферментов приводят к более выраженному снижению суточной ФЭЖ по сравнению с плацебо [26].

В нескольких исследованиях сравнивались различные системы доставки ФП с добавлением ингибитора протонной помпы (омепразол) или без него. Было показано, что добавление омепразола к ФП ассоциировалось со значительным снижением показателей ФЭЖ, хотя при этом снижалось переваривание белка. В общем, был сделан вывод, что использование омепразола (или H_2 -антагониста) является простой потенциальной терапевтической опцией для повышения эффективности лечения мальабсорбции жиров [5, 9, 29].

Таким образом, хотя данные проведенных РКИ дают основания полагать, что ФП являются эффективными при нарушенной абсорбции жира, однако преимуществ препаратов конкретного производителя или конкретной системы доставки ферментов для лечения нарушенной абсорбции жира у пациентов с ВНПЖ достоверно выявлено не было. К сожалению, большинство проведенных РКИ были значительно ограниченными с методологической точки зрения. Это включало неправильный размер выборки для определения наличия/отсутствия преимуществ, отсутствие плацебо-контролируемой группы исследования, отсутствие периода «отмывания» между

периодами активного лечения, недостаточность детальных отчетов о побочных эффектах и ненадлежащие отчеты о значении абсорбции жира до терапии по сравнению со значением после терапии. Проведенные исследования не разграничивали результаты в зависимости от наличия у пациентов алкогольного ХП и не оценивали влияние текущего злоупотребления алкоголем на эффективность ЗФТ [26]. Кроме того, эти исследования окончательно не установили, являются ли высокие дозы ФП более эффективными при нарушенной абсорбции жира [30]. К сожалению, за исключением одного исследования, в этих РКИ не проводилась оценка важных моментов контроля качества, рекомендованных FDA, в частности: 1) срока годности или эффективности этих препаратов через 12 месяцев; и/или 2) концентрации свиных ферментов в препарате (например, в некоторых ФП содержалось не 100 % заявляемого количества ферментов, а отмечались вариации до $\pm 65\%$) [10, 11].

В связи с вышеизложенными недостатками проведенных ранее РКИ требования контролирующих фармакологических организаций в отношении ФП в последние годы изменились. В отчете FDA 2004 года было отмечено, что «находящиеся в настоящее время в продаже панкреатические ФП отличаются по своей структуре, ферментной активности, составу, стабильности и биоактивности. Эти различия приводят к значительному непостоянству качества и терапевтического действия панкреатических ферментных препаратов... и к неприемлемой вариативности... качества и терапевтической эффективности» [11]. Более того, FDA был сделан вывод, что предыдущие данные опубликованных РКИ панкреатических ФП для подтверждения их эффективности и безопасности были недостаточными. В ответ на большое количество жалоб относительно несоответствия ФП и отсутствия достоверных научных данных по этим препаратам FDA в 2004 году опубликовала сообщение в Федеральном Реестре о том, что производители всех существующих ФП для ЗФТ должны провести новые РКИ и представить данные о надлежащей безопасности и эффективности в рамках регистрации нового препарата (New Drug Applications) [11, 14]. Для того, чтобы остаться на рынке, производителям ФП следовало получить одобрение FDA в 2008 году (этот срок впоследствии был продлен до апреля 2010 г.).

Согласно новым требованиям FDA, в проводимых в настоящее время и последующих исследованиях должны быть разрешены все вопросы методологических погрешностей [14]. Во-первых, наличие нарушенной абсорбции жира следует устанавливать путем сбора фекального жира на протяжении 72 часов, одновременно с мониторингом потребления жиров. Это важно, поскольку у многих потенциально соответствующих подопытных субъектов может не быть нарушенной абсорбции жира. Так, одно из наиболее масштабных исследований с параллельными группами продемонстрировало, что у 50 %

подопытных субъектов, которые принимали ФП, после тщательного тестирования без их приема нарушения абсорбции жира и стеатореи выявлено не было [22]. Во-вторых, для обеспечения надлежащего измерения сбора фекального жира на протяжении 72 часов следует применять окрашивающие маркеры для обозначения начала и завершения сбора кала на протяжении 72 часов и контролировать потребление жиров в рационе в общих стационарных центрах клинических обследований. В-третьих, почти во всех исследованиях, в которых сравниваются «равноценные» добавки, размер выборки недостаточен для демонстрации отсутствия преимуществ. В-четвертых, большинство РКИ являются слишком короткими (< 7 дней), чтобы определить, может ли добавление ФП значительно изменить увеличение веса. В-пятых, имеющиеся актуальные данные не обеспечивают достаточную информацию о побочных эффектах. В-шестых, в будущих исследованиях результаты должны разграничиваться в зависимости от того, является ли этиология хронического панкреатита следствием злоупотребления алкоголем, кистозного фиброза или других факторов [30]. Наконец, имеющиеся актуальные данные не подтверждают постоянную эффективность повышения доз добавок с содержанием ФП при лечении нарушенной абсорбции жира. Только одно надлежащим образом спланированное плацебо-контролируемое перекрестное РКИ показало, что более высокая дозировка ФП эффективнее уменьшала нарушенную абсорбцию жира [23].

Современные принципы диагностики ВНПЖ и проведения ЗФТ, представленные с точки зрения доказательной медицины, изложены в рекомендациях, вышедших в 2010 году в Италии, Австралии и Южной Африке, а также в рекомендации Испанского панкреатологического клуба по диагностике и лечению ХП, опубликованных в 2013 году [4, 16, 27].

Лечение ВНПЖ базируется на оральном замещении ферментов панкреатина для оптимизации процесса переваривания и всасывания питательных веществ. Хотя при ВНПЖ отмечается нарушение переваривания жиров, углеводов и белков, большинство авторов настаивают на том, что основное внимание следует уделять стеаторее, так как она чаще всего развивается при ХП [27]. Оральная ферментная терапия может быть рекомендована на начальном этапе пациентам с выраженной стеатореей (> 15 г/день) [20] или нарушением всасывания липидов (дыхательный тест с использованием ^{13}C -смешанных триглицеридов) [6] или пациентам с выраженной диареей, потерей массы тела или другими клиническими или лабораторными признаками недостаточности питания (уровень доказательности: 2b; класс рекомендаций: В) [4, 6, 20]. Лечение пациентов со слабой стеатореей (7–15 г/день) является дискуссионным вопросом.

Среди ФП, имеющихся в продаже, только препараты с энтеросолюбильным покрытием показали в

двойных слепых РКИ достаточную терапевтическую эффективность для лечения ВНПЖ, связанной с ХП [7, 22, 32]. Заместительная ферментная терапия улучшает пищеварение и всасывание питательных веществ, а также ассоциируется со значительным улучшением качества жизни пациентов с ХП [19, 24]. Доза принимаемых ферментов должна быть достаточной для замещения экзокринной функции поджелудочной железы. В целом, хотя не было проведено рандомизированных исследований, сравнивающих различные дозировки ферментов, исследования показали, что клинической эффективности можно достичь при минимальной дозе 40 000–50 000 ЕД липазы с каждым основным приемом пищи и при половине этой дозы (20 000–25 000 ЕД) с утренними или полуденными перекусами (уровень доказательности: 5; класс рекомендаций: D) [4, 6, 7, 20, 32]. Ферменты необходимо принимать непосредственно во время приема пищи или после него (уровень доказательности: 1b; класс рекомендаций: A) [4, 8].

Несмотря на применение ФП в форме мини-микросфер с энтеросолюбильным покрытием и использование подходящих доз с оптимальным режимом дозирования, ЗФТ не приносит результатов в нормализации переваривания жиров почти у 40 % пациентов с ВНПЖ на фоне ХП [6, 9]. Основными факторами неэффективности лечения являются несоблюдение пациентом режима лечения, повышение кислотности желудка и наличие избыточного бактериального роста в кишечнике. Ингибирование кислотной секреции при помощи ингибиторов протонного насоса значительно улучшает эффективность ЗФТ мини-микросферами с энтеросолюбильным покрытием у пациентов с ВНПЖ на фоне ХП, которые дали неудовлетворительный ответ на монотерапию ферментами (уровень доказательности: 1b; класс рекомендаций: A) [4, 9]. Симптоматический ответ на заместительную ферментную терапию (то есть улучшение или избавление от симптомов и таких признаков, как диарея, вздутие или потеря массы тела) не означает, что у пациентов с ВНПЖ на фоне ХП пищеварительная функция и нутритивный статус нормализовались [6, 7]. Следовательно, мониторинг ответа на терапию должен базироваться на объективных параметрах — нормализации пищеварительной функции, что определяется при помощи измерения КАЖ и ФЭЖ, результатов ¹³C-триглицеридного дыхательного теста или стандартизации нутритивного статуса пациента. Из-за ограниченной доступности упомянутых диагностических тестов для того, чтобы сделать вывод об эффективности заместительной ферментной терапии, в большинстве случаев достаточно нормализации нутритивных параметров и симптоматического улучшения (уровень доказательности: 2b; класс рекомендаций: B) [4, 16, 27].

В настоящее время в США в продаже имеются всего 6 препаратов для ЗФТ, одобренных FDA. В первую очередь это капсулы с замедленным высвобождением в виде кишечнорастворимых мини-микросфер

(Creon 3000, 6000, 12000, 24000), кишечнорастворимых мини-таблеток (Ultresa 13800, 20700, 23000), кишечнорастворимых гранул (Zenper 3000, 5000, 10000, 15000, 20000, 25000), кишечнорастворимых гранул с бикарбонатом (Pertzue 8000, 16000) и кишечнорастворимых микротаблеток (Pancreaze 4200, 10500, 16800, 21000) [10]. Кроме того, FDA одобрены и безоболочечные капсулы немедленного высвобождения (Viokase 10440, 20880), которые для предупреждения разрушения липазы кислотой должны применяться совместно с кислотоснижающими препаратами, такими как ингибиторы протонной помпы.

В большом обзоре V.A. Stallings et al. (2008) рассматривалось использование не столько запатентованных, сколько генерических препаратов для ЗФТ в плане их влияния на КАЖ, статус питания и рост [25]. Был сделан вывод, что достаточных доказательств, подтверждающих эффективность генерических ФП, не существует. При этом еще раз было заявлено о необходимости проведения хорошо продуманных исследований состава, дозировки и важнейших клинических результатов ЗФТ. В связи с отсутствием убедительных доказательств для генерических препаратов Фонд кистозного фиброза рекомендовал для проведения ЗФТ использовать только патентованные препараты ферментов поджелудочной железы [14, 17, 18].

Несмотря на это, в Европе и других странах, в частности в Украине, в настоящее время наряду с оригинальными патентованными препаратами широко применяются и генерические ФП, в основном кишечнорастворимые формы ферментов в мини-микросферах или микротаблетках. В частности, в качестве эффективного ФП, отвечающего современным требованиям, широко применяется немецкий препарат Пангрол® 25000, выпускаемый в желатиновых капсулах с энтеросолюбильной оболочкой, содержащих микротаблетки. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микротаблетки, диаметр которых не превышает 1,8 мм, смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. При pH дуоденального содержимого выше 5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на большой поверхности. При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка. Отличительной особенностью препарата Пангрол® 25000 является высокое содержание панкреатических ферментов в оптимальном соотношении (липаза — 25 000 ЕД, трипсин — 1250 ЕД), отсутствие в составе энтеросолюбильной оболочки токсичных фталатов, наличие дополнительных компонентов (симетикон, целлюлоза, макроголь 6000 и др.), уменьшающих метеоризм и другие диспептические проявления. Пангрол® 25000 зарекомендовал себя как современный ФП, высокоэффективный и удобный для проведения ЗФТ и лечения болевых форм ХП (уровень доказательности: 2b).

Еще один аспект применения ФП, который до сих пор не имеет надлежащей доказательной базы, — это использование ФП с высокой протеолитической активностью для контроля боли у больных ХП. Основой их использования с этой целью является способность разрушать холецистокинин-рилизинг фактор в двенадцатиперстной кишке. В результате снижается продукция и высвобождение холецистокинина (ХЦК), следовательно, по механизму обратной связи тормозится и секреция ПЖ [3, 15, 24]. Снижается давление в протоках и паренхиме органа, уменьшается его ишемия, становится меньше напряжение капсулы, в результате чего уменьшается или подавляется болевой синдром. Данный аспект был объектом нескольких РКИ и метаанализов [28, 33]. Всего проведено 7 РКИ, положительные результаты в отношении купирования боли подтверждены только в 2 исследованиях. В частности, в большом Североамериканском панкреатическом исследовании-2 было обследовано 1000 пациентов с ХП и 695 пациентов контроля. ФП с противоболевой целью применялись всего у 363/516 (70 %) пациентов, причем в качестве монотерапии — у 263/363 (74 %) пациентов, в комбинации с другими методами — у 100/363 (26 %) пациентов [31]. Оказалось, что пациенты с ХП и перемежающейся болью употребляли ФП в 2 раза чаще, а пациенты с постоянной и выраженной болью — почти в 3 раза чаще, чем пациенты только с ВНПЖ [3].

В настоящее время считается, что применение современных ФП в энтеросолюбильной оболочке с высоким содержанием липазы и протеаз оказывается эффективным в купировании боли примерно у 30 % больных с ХП (в первую очередь при повышенном уровне ХЦК). В будущем перспективными являются долгосрочные сравнительные исследования, посвященные применению различных ферментных препаратов в группах больных ХП, четко рандомизированных по этиологическому фактору, полу, тяжести течения и степени ВНПЖ. Отсутствие подобных исследований в настоящее время, по всей видимости, обусловлено тем, что длительная терапия только ФП у больных ХП с наличием болевого абдоминального синдрома невозможна по клиническим и этическим соображениям.

Еще одним вопросом, который требует проведения дополнительных доказательных исследований, является вопрос переносимости и безопасности ФП. При приеме обычных терапевтических доз ферментов они, как правило, хорошо переносятся. Тем не менее при применении высоких доз ФП могут возникать тошнота, рвота и диарея, связанные с транзиторными кишечными расстройствами, а также гиперурикемия [17]. В прошлом, когда преимущественно использовались порошкообразные ФП, у некоторых пациентов нередко возникали реакции гиперчувствительности. Наиболее серьезным осложнением длительного приема высоких доз ФП является фиброзирующая колонопатия, которая в запущенной стадии может привести к

стриктурам толстой кишки. Первые сообщения о развитии стриктур толстой кишки у пациентов с кистозным фиброзом появились через 3 года после того, как на рынок в 1991 году вышли высокодозовые микрокапсулированные ФП, содержащие более 20 000 ЕД липазы [13, 20]. Была высказана гипотеза, что содержание в ФП ультравысоких доз протеаз может у отдельных предрасположенных популяций пациентов вызывать фиброзирующее воспаление кишечника. Последние исследования показали, что причиной фиброзирующей колонопатии скорее является входящий в состав ФП сополимер метакриловой кислоты, который используется в качестве кислотостойкого покрытия в микрокапсулированных ферментах некоторых торговых марок [1]. Возможность развития фиброзирующей колонопатии должна рассматриваться у пациентов, получающих ЗФТ, с признаками кишечной непроходимости, кровавым поносом или хилезным асцитом, а также у пациентов с болью в животе и упорным поносом, отставанием в прибавке массы тела или с комбинацией вышеперечисленных признаков [17]. Относительный риск развития этого заболевания увеличивается в зависимости от дозы ФП. Высокий риск развития фиброзирующей колонопатии имеют лица, принимающие дозы ферментов, превышающие 6000 ЕД активности липазы на килограмм веса при каждом приеме пищи в течение более чем 6 месяцев, или лица с синдромом дистальной кишечной непроходимости, недавней операцией на кишечнике или воспалительными заболеваниями кишечника в анамнезе [13, 17]. Пока причина фиброзирующей колонопатии точно не установлена, следует по возможности избегать чрезмерного увеличения дозы микрокапсулированных препаратов. Тем не менее, в целом ЗФТ является безопасным методом лечения, она хорошо переносится, дает немного побочных эффектов и хорошо контролируется путем оценки симптомов и нутритивного статуса.

Таким образом, высококачественные РКИ, подтверждающие эффективность ФП, а также преимущества тех или иных конкретных ФП практически отсутствуют. Тем не менее, исходя из имеющегося клинического опыта, их все же следует рассматривать как эффективные терапевтические средства коррекции ВНПЖ и дополнительный метод купирования панкреатической боли. Терапевтический ответ на любой ФП весьма вариателен и зависит от многих факторов (форма выпуска, доза, наличие сопутствующих заболеваний, возраст и др.). Одним из высокоэффективных универсальных современных ФП, который может и должен применяться как для коррекции ВНПЖ, так и для лечения болевого синдрома при ХП, является Пангрол® 25000. По мере совершенствования методологических аспектов эффективности и безопасности различных ФП как при ВНПЖ, так и в лечении болевого синдрома при ХП должна быть убедительно продемонстрирована в последующих РКИ.

Список літератури

1. Bansi D.S., Price A., Russel C. et al. Fibrosing colonopathy in an adult owing to over dose of pancreatic enzyme supplements // *Gut*. — 2000. — 46. — 283-285.
2. Borowitz D., Konstan M.W., O'Rourke A., Cohen M., Hendeles L., Murray F.T. Coefficients of fat and nitrogen absorption in healthy subjects and individuals with cystic fibrosis // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* — 2007. — 12. — 47-52.
3. Burton F., Alkaade S., Collins D. et al. Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — 33. — 149-159.
4. De-Madaria E., Abad-González A., Aparicio J.R. et al. Spanish Pancreatic Club recommendation on diagnostic and treatment of chronic pancreatitis // *Pancreatology*. — 2013. — 13. — 18-28.
5. DiMagno E.P. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — 15. — 477-86.
6. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Rey M. ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — 5. — 484-8.
7. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? // *JOP*. — 2010. — 11. — 158-62.
8. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Figueiras A., Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — 21. — 993-1000.
9. Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // *Gut*. — 2006. — 55. — 1056-7.
10. Giuliano S.A., Dehoorne-Smith M.L., Kale-Pradhan P.B. Pancreatic enzyme products // *Ann. Pharmacother.* — 2011. — 45. — 658-666.
11. Federal Register cited (69 82); Docket No. 2003N-0205. Available at: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/04-9652.htm> (accessed 25 October 2009).
12. Ferrone M., Raimondo M., Scolapio J.S. Pancreatic enzyme pharmacotherapy // *Pharmacotherapy*. — 2007. — 27. — 910-920.
13. Fieker A., Philpott J., Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2011. — 4. — 55-73.
14. FDA. Guidance for Industry Exocrine Pancreatic Insufficiency Drug Products // Services USDoHaH, ed. — Rockville, MD, 2006.
15. Forsmark C. Management of Chronic Pancreatitis // *Gastroenterology*. — 2013. — 144. — 1282-1291.
16. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R. et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — 42 (Suppl. 6). — S381-406.
17. Kadiyala V., Suleiman S., Conwell D. Pancreatic exocrine insufficiency // *Gastroentero&Endoscopy News*. — June 2012. — 1-11.
18. Kalnins D., Ellis L., Corey M. et al. Enteric-coated pancreatic enzyme with bicarbonate is equal to standard enteric-coated enzyme in treating malabsorption in cystic fibrosis // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — 42. — 256-61.
19. Konstan M.W., Stern R.C., Trout J.R. et al. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — 20. — 1365-71.
20. Layer P., Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives // *Pancreas*. — 2003. — 26. — 1-7.
21. Ljeb J.G. II & Forsmark C.E. Review article: pain and chronic pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — 29. — 706-719.
22. Safdi M., Bekal P.K., Martin S., Saeed Z.A., Burton F., Toskes P.P. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis // *Pancreas*. — 2006. — 33. — 156-62.
23. Santini B., Antonelli M., Battistini A. et al. Comparison of two enteric coated microsphere preparations in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis // *Dig. Liver Dis.* — 2000. — 32. — 406-11.
24. Shafiq N., Rana S., Bhasin D., Pandhi P., Srivastava P., Sehmy S.S. et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — CD006302.
25. Stallings V.A., Stark L.J., Robinson K.A. et al. Evidence-based practical recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of systematic review // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2008. — 108. — 832-839.
26. Taylor J.R., Gardner T.B., Waljee A.K., DiMagno M.J., Schoenfeld P.S. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — 31. — 57-72.
27. Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R. et al. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Austral-Asian Pancreatic Club recommendations // *Med. J. Austr.* — 2010. — 193. — 461-467.
28. Van Esch A.A., Wilder-Smith O.H., Jansen J.B., van Goor H., Drenth J.P. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* — 2006. — 38. — 518-26.
29. Vecht J., Symersky T., Lamers C.B., Masclee A.A. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — 40. — 721-5. — PMID: 16940886.
30. Waljee A.K., DiMagno M.J., Wu B.U., Schoenfeld P.S., Conwell D.L. Systematic review: pancreatic en-

zyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — 29. — 235-46.

31. Whitcomb D.C., Yadav D., Slivka A. et al. Multi-center approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2) // *Pancreatology.* — 2008. — 8. — 520-31.

32. Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G., Malacka-Panas E., Gubergrits N., Shen Y. et al. *Pancrelipase*

delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — 105. — 2276-86.

33. Winstead N.S., Wilcox C.M. *Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis: a review* // *Pancreatology.* — 2009. — 9. — 344-50.

Получено 23.08.13 □

Дорофеев А.Е., Тарасенко С.А.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА ФЕРМЕНТНИХ ПРЕПАРАТІВ З ТОЧКИ ЗОРУ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Резюме. Стаття присвячена одній з груп лікарських засобів, що найчастіше призначаються в гастроентерології, — групі ферментних препаратів. Представлені дані досліджень їх ефективності та безпеки. Хоча високоякісні рандомізовані контрольовані дослідження, що підтверджують ефективність ферментних препаратів, а також переваги тих або інших конкретних ферментних препаратів, практично відсутні, виходячи з наявного клінічного досвіду, їх все ж слід розглядати як ефективні терапевтичні засоби корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози і додатковий метод купірування панкреатичного болю.

Ключові слова: ферментні препарати, дослідження, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози.

Dorofeyev A.E., Tarasenko S.A.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

THE EFFICACY AND SAFETY OF ENZYME PREPARATIONS IN TERMS OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

Summary. The article deals with one of the most commonly prescribed group of drugs in gastroenterology — a group of enzyme preparations. Data from studies of their efficacy and safety are given. Although high-quality randomized controlled trials supporting the efficacy of enzyme preparations, as well as the benefits of specific enzyme preparations are practically nonexistent, based on clinical experience, they should still be considered as an effective therapeutic agents of the correction of exocrine pancreatic insufficiency and additional method for relief of pancreatic pain.

Key words: enzyme preparations, trials, exocrine pancreatic insufficiency.