



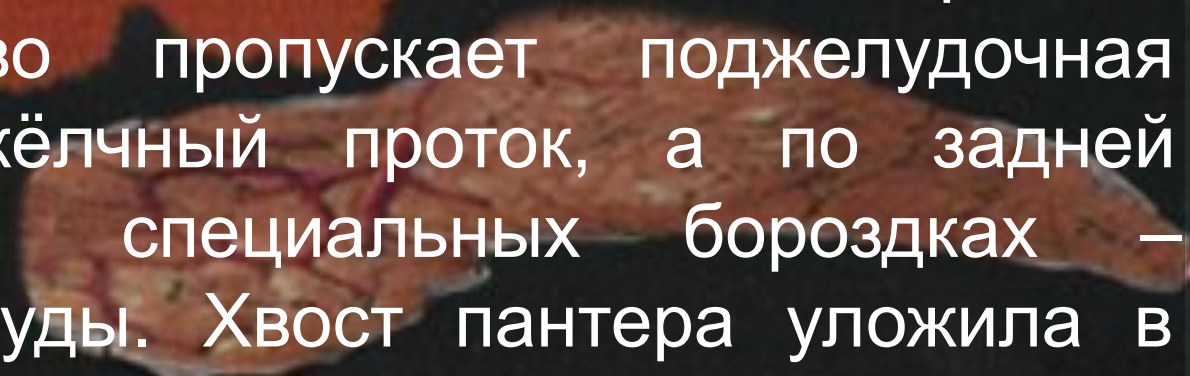
**КРЕОН®**

**МИНИМИКРОСФЕРЫ –  
ПРОГРЕССИВНЫЙ ШАГ В  
РАЗВИТИИ ФЕРМЕНТНЫХ  
ПРЕПАРАТОВ**

# Определение

- **Поджелудочная железа́ человека** (лат. *páncreas*) — орган пищеварительной системы ; крупная железа (длиной 16—22 см и весом 60—80 г) обладающая внешнесекреторной и внутреннесекреторной функциями.
- Описания поджелудочной железы встречаются в трудах древних анатомов. Одно из первых описаний поджелудочной железы встречается в Талмуде, где она названа «пальцем бога».





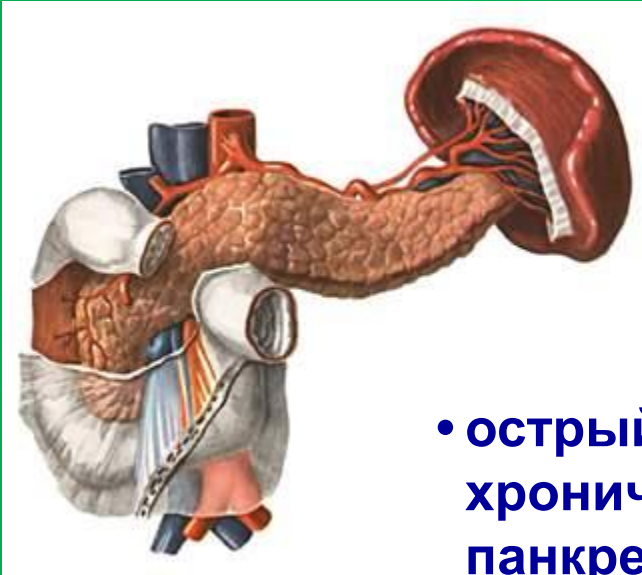
Поджелудочная железа красива и спокойна как спящая чёрная пантера. Она вальяжно разлеглась, положив голову на солнечное сплетение, брюшную аорту, нижнюю полую и воротную вены. Голову заботливо обвила подкова двенадцатиперстной кишки. Милостиво пропускает поджелудочная железа общий жёлчный проток, а по задней поверхности в специальных бороздках — селезёночные сосуды. Хвост пантера уложила в ворота селезёнки, а укрылась желудком и большим сальником. Но разбудите её – и она не станет вести себя спокойно.

*А.И. Абрикосов*

## Поджелудочная железа



- Железа представляет собой трубчато-альвеолярный орган, состоящий из долек, протоки которых впадают в проходящий вдоль нее выводной проток поджелудочной железы (*ductus pancreaticus*), соединяющийся с общим желчным протоком, образуя печеночно-поджелудочную ампулу (*ampulla hepatopancreatica*), и открывается в двенадцатиперстную кишку у правого края головки железы.



- острый и хронический панкреатит,
- муковисцидоз,
- панкреатэктомия,
- гастрэктомия,

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы развивается как итог различных заболеваний или состояний, среди которых<sup>1</sup>:

- рак поджелудочной железы,
- операции с наложением желудочно-кишечного анастомоза (например, гастроэнтеростомия по Бильрот II) и др.

<sup>1</sup>Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология. – Донецк : Лебедь, 2000. – 416 с.

# Определение

- Хронический панкреатит - это воспалительно-деструктивный процесс в поджелудочной железе, характеризующийся фокальными некрозами в сочетании с диффузным или сегментарным фиброзом, развитием функциональной недостаточности и прогрессированием после прекращения воздействия этиологических факторов.



- Хронический панкреатит (одна из основных причин экзокринной недостаточности поджелудочной железы): 56000 госпитализаций и 122000 амбулаторных приёмов в США за год<sup>1</sup>.
- Заболеваемость хроническим панкреатитом в мире – от 1,6 до 23,0 случаев на 100 тыс. населения<sup>1</sup>.
- 3289 летальных исходов по причине панкреатита: острый панкреатит – 84%, хронический панкреатит – 16% (США, 1999 г.)<sup>1</sup>.



*Clin. Office Pract. – 2011. – Vol. 38. – P. 515–537.*

- Количество больных острым и хроническим панкреатитом выросло в 2 раза за последние 30 лет<sup>1</sup>.
- В Украине четверть пациентов, обращающихся к гастроэнтерологу, больны хроническим панкреатитом<sup>2</sup>.
- У 85% больных муковисцидозом развивается экзокринная недостаточность поджелудочной железы<sup>3</sup>.



<sup>1</sup>Хазанов А.И. с соавт. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— №4.— С. 24-30.

<sup>2</sup>Тельнова О.И. с соавт. // Гастроэнтерологія.— Дніпропетровськ, 1999.— Вип. 28.— С. 30-33.

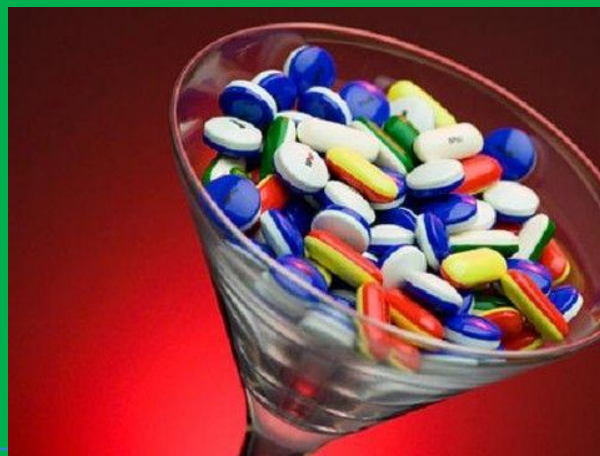
<sup>3</sup>Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. // РМЖ. — 2005. — № 2. — С. 77-81.



# Клинико-морфологическая классификация хронического панкреатита (Кузнецов В.В., Голофеевский В.Ю. 2000)

## Этиология:

- Алкогольный
- Билиарнозависимый
- Гастродуоденальная патология
- Лекарственный
- Инфекционный
- Идиопатический
- Ишемический
- другие



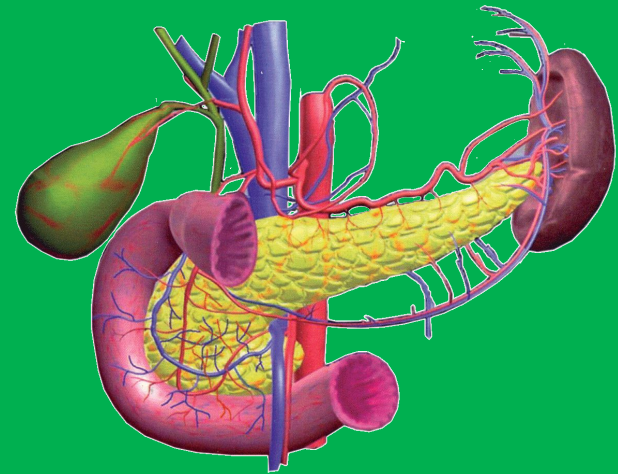
# Клиническая характеристика

## А. Клинические варианты:

- болевой;
- диспептический;
- латентный;
- сочетанный

## Б.Изменение функции:

- Нарушение экзокринной функции
- нарушение инкреторной функции



# Патогенез



- В основе как острого, так и ХП лежит процесс повреждения ткани железы , который может осуществляться как триптическим, так и нетриптическим путем.
- Необходимо вспомнить, что панкреатический сок состоит из 2-х компонентов. Первый компонент включает воду, электролиты и гидрокарбонат. Вторым компонентом содержит ферменты, участвующие в переваривании. ( по способности синтезировать белок ПЖ превосходит печень.) Ферменты выделяют ацинозные клетки.



## Физиологическая внутрипротоковая гипертензия

При приёме пищи в норме незначительно повышается внутрипротоковое давление. При этом «включаются» механизмы саморегуляции – кратковременное незначительное «уклонение» ферментов в кровь и лимфу, торможение панкреатической секреции.

Г.Ф. Коротько, 2002

# Патологическая внутрипротоковая гипертензия

Только при повышении давления в дистальных протоках выше 500-600 мм вод. ст. происходит массивный выход ферментов за пределы протоковой системы (в паренхиму) через базальные и латеральные мембраны протоковых, ацинарных клеток в кровеносные и лимфатические сосуды – развивается патологическое «уклонение» ферментов в кровь

- Все это приводит к повреждению ПЖ, ее некрозу, аутолизу, активации фибробластов и коллагеногенеза. Отек железы и фиброзирующий процесс в ней действуют на капсулу ПЖ, что проявляется клинически болевым синдромом. Фиброз и последующее склерозирование органа приводят к явлениям внешне- и внутрисекреторной недостаточности, проявления которых зависит от локализации и распространенности процесса.



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПАНКРЕАТИТА



- Болевой синдром
- Диспепсический синдром
- Похудание
- Панкреатогенные поносы, при тяжелом течении синдром мальдигестии и мальабсорбции
- Инкреторная недостаточность
- Увеличение ПЖ в размере

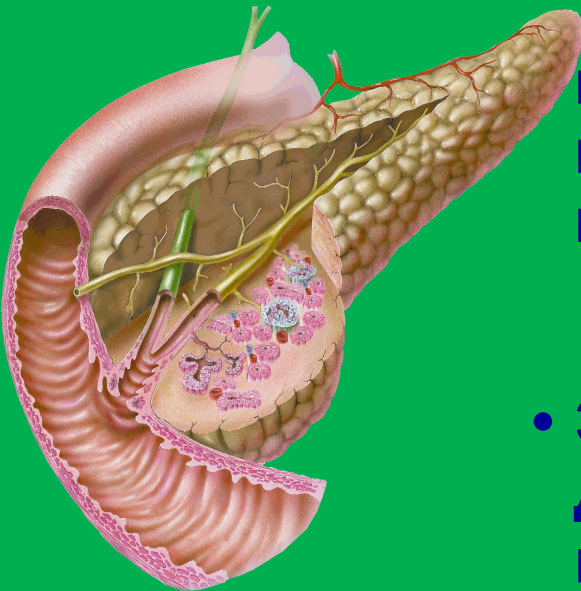
- **Истинные панкреатические поносы** - поздний и необязательный симптом заболевания; они развиваются при поражении более 90% экзокринных клеток поджелудочной железы. Как правило, от начала заболевания до появления данных поносов проходит *10 и более лет*. Классические панкреатические поносы характеризуются полифекалией (суточный объем кала 300-500 г и более, при условии достаточного питания). Стул бывает до 2-6 раз в день. В связи с наличием большого количества непереваренных жиров он серый (при стоянии темнеет), маслянистый («жирный», сальный - с жирным блеском), зловонный, клейкий, неоформленный. Часто он возникает вскоре после еды. У части больных стеаторея протекает с оформленным стулом, так как неизменная слизистая тонкого кишечника может хорошо всасывать воду и электролиты.





В чем заключается основная проблема терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы?<sup>1</sup>

- Панкреатические ферменты должны начать действовать в двенадцатиперстной кишке, не подвергаясь разрушению в желудке, и проявить свою активность только в кишечнике
- Эффект ферментного препарата должен развиваться синхронно с поступлением пищи в двенадцатиперстную кишку



# ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## ПОКОЛЕНИЯ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

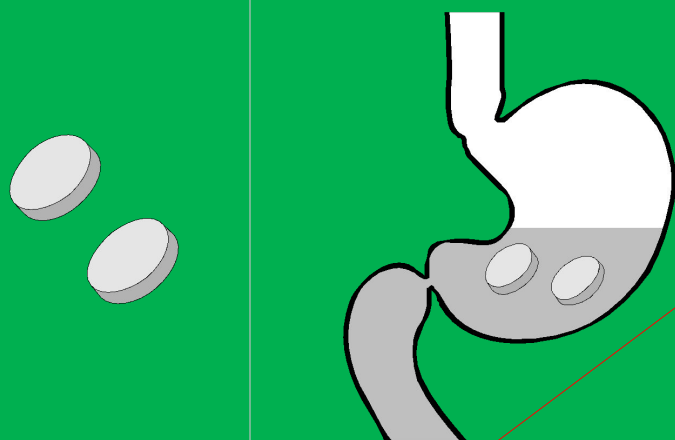
### ПРЕПАРАТ ПАНКРЕОН – 1900 г.



# ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

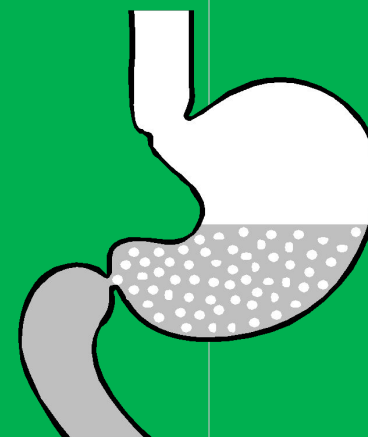
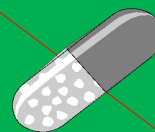
## ПОКОЛЕНИЯ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

I–II поколение  
60-е годы



Таблетки, покрытые оболочкой

III поколение  
80-е годы



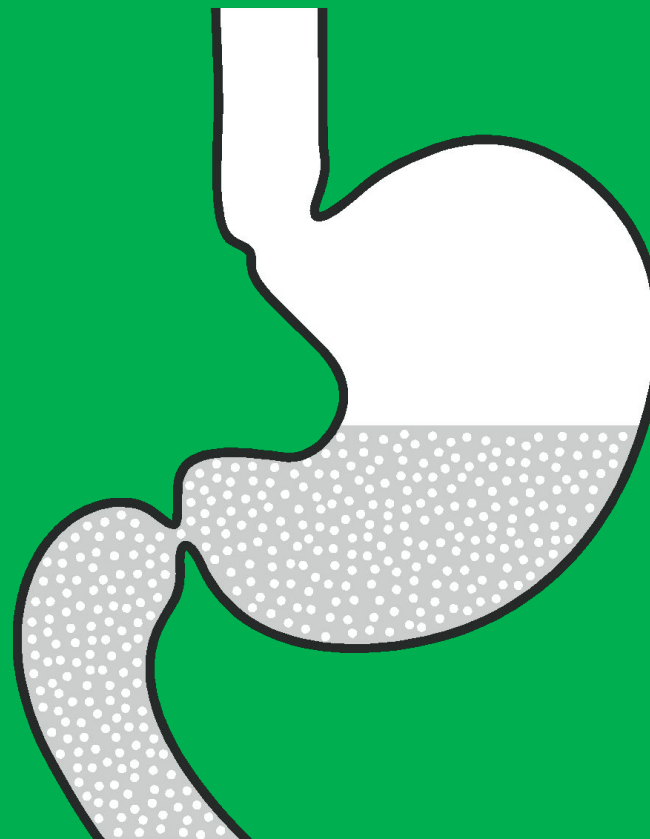
Микросферы

# ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## ПОКОЛЕНИЯ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

### IV поколение

90-е годы



МИНИМИКРОСФЕРЫ

# ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЭКЗОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

## ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ПРЕПАРАТА КРЕОН®



1900 г.



1958 г.



1983 г.



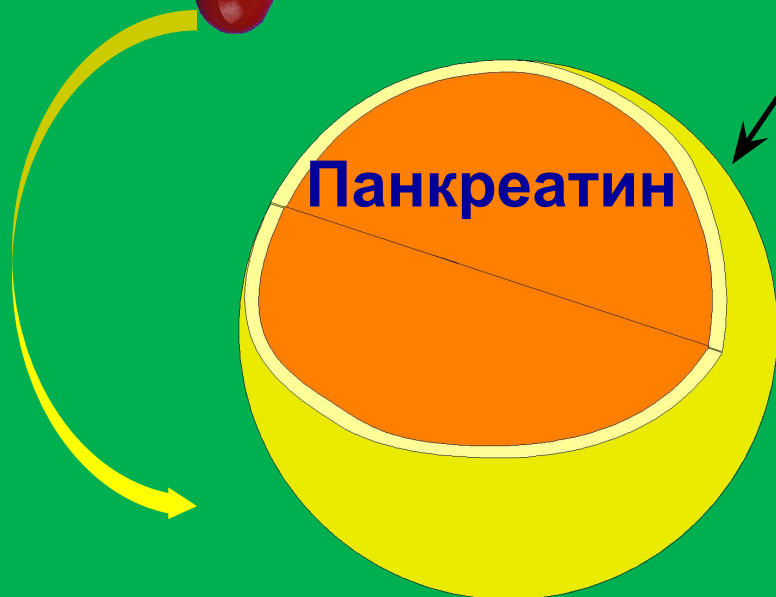
1993 г.

# КРЕОН®. Структура минимикросферы препарата

Капсула  
растворяется  
в желудке



Растворимая в  
кишечнике  
оболочка



Защита от  $\text{pH} < 5,5$   
в желудке

Быстрое высвобождение  
ферментов при  $\text{pH} > 5,5$   
в кишечнике

Оптимальный размер

← 0,6-1,75 mm →

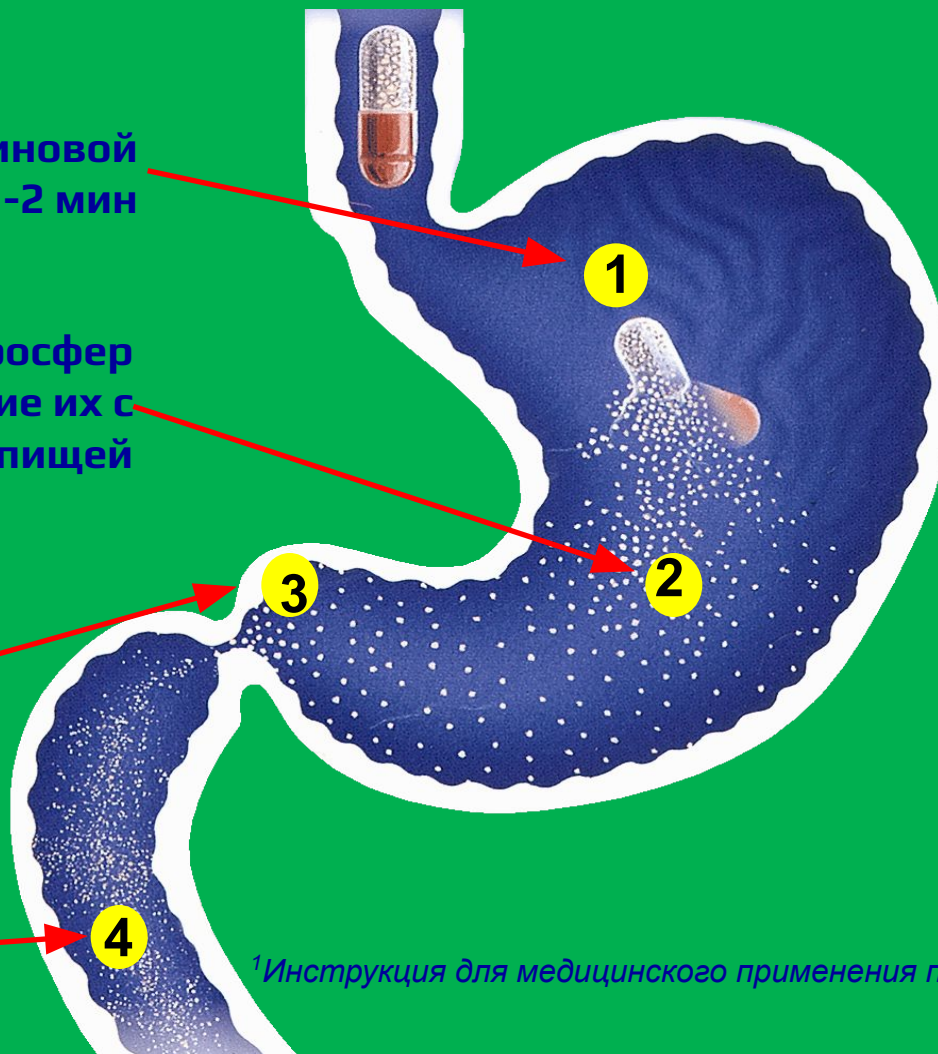
# КРЕОН®. Схема высвобождения ферментов из минимикросфер препарата<sup>1</sup>

Растворение желатиновой капсулы в течение 1-2 мин

Высвобождение минимикросфер и равномерное смешивание их с пищей

Одновременное поступление минимикросфер с порциями химуса через привратник в двенадцатиперстную кишку

Быстрое и полное высвобождение ферментов при  $\text{pH} > 5.5$  из минимикросфер

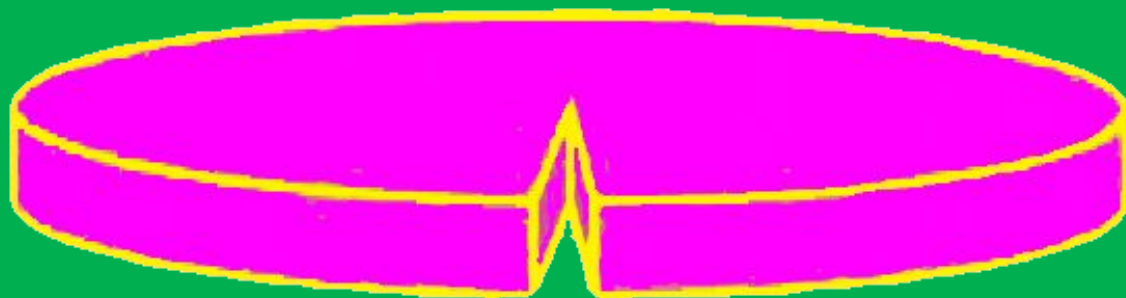


<sup>1</sup>Инструкция для медицинского применения препарата КРЕОН®



# Надёжность кислотоустойчивой оболочки Креона

98,6%



**КРЕОН**

≥10%



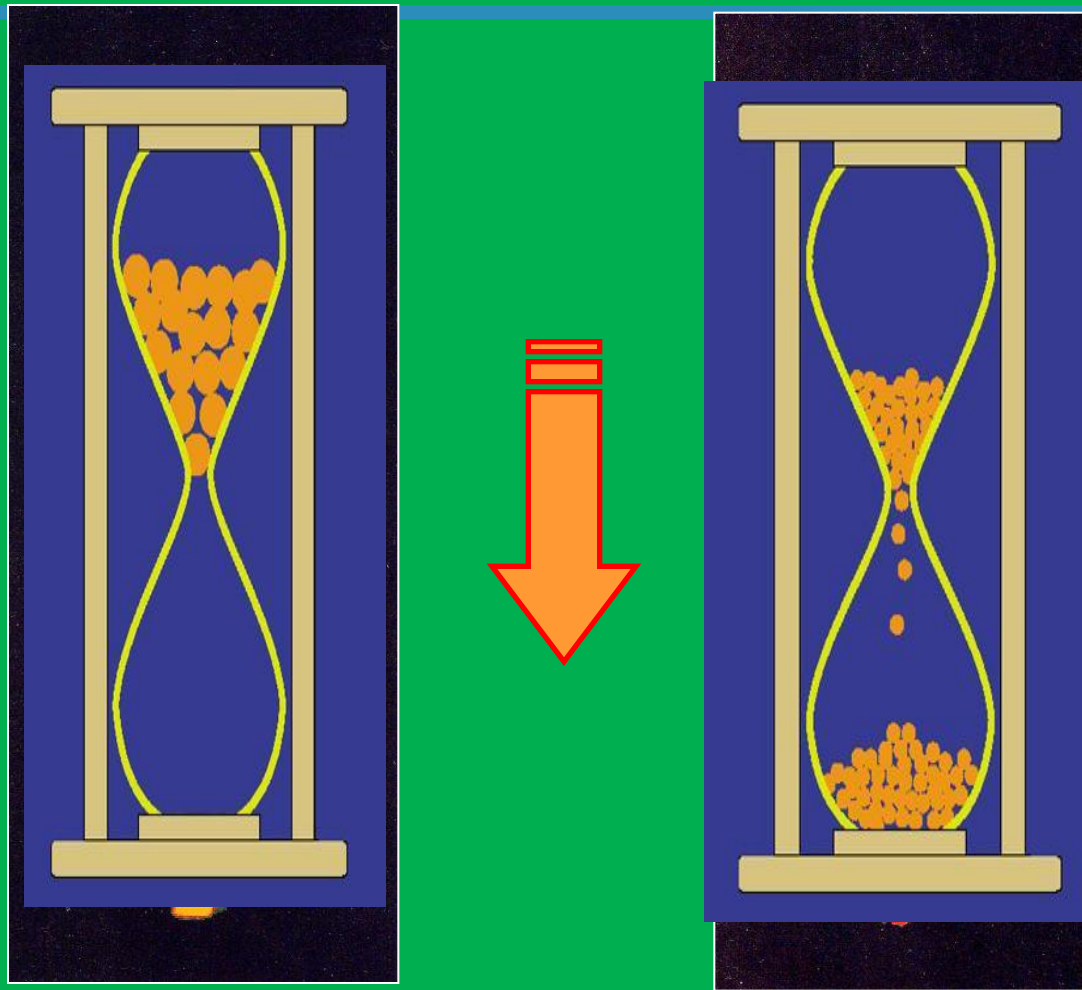
Ферменты без  
кислотоустойчивой  
оболочки

Активность липазы после эвакуации  
препарата из желудка





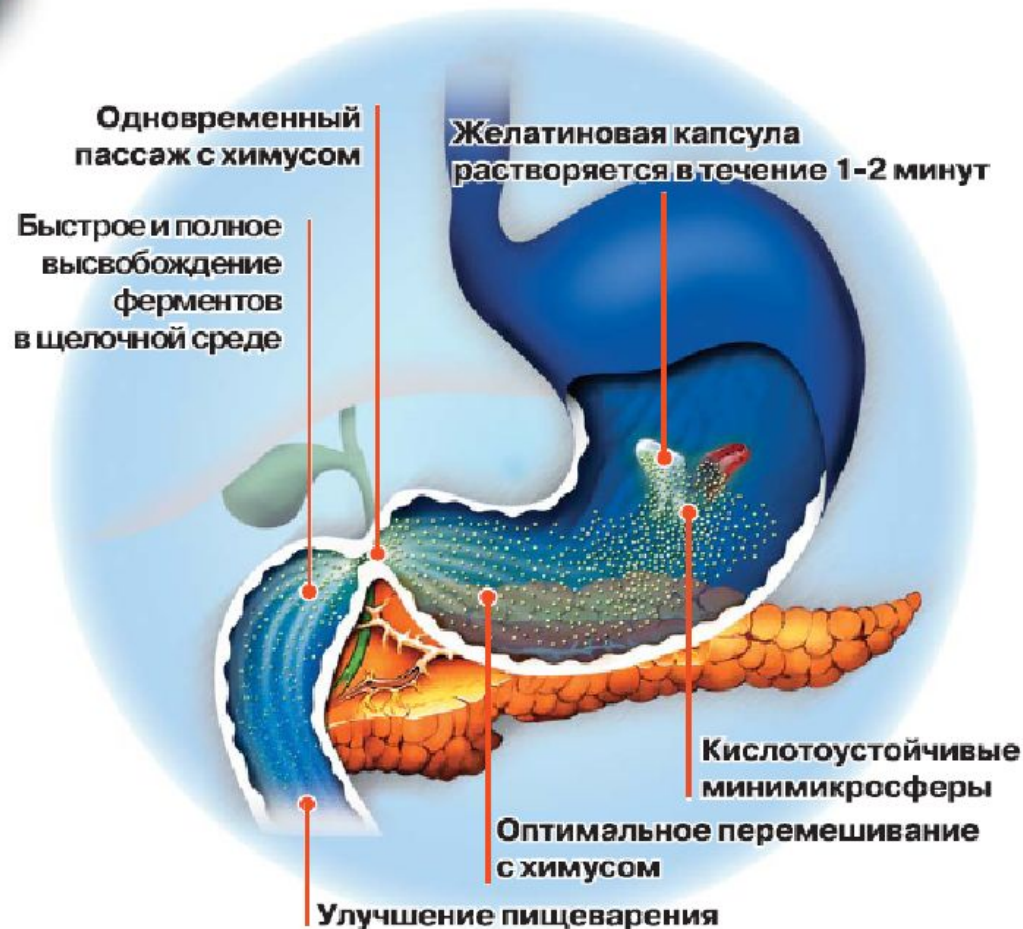
# КРЕОН®



“...из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более  $1,4 \pm 0,2$  мм...”

*Meyer J. H. et al., 1994; Bruno M. J., 1995*

# ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ МИКРОСФЕРИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ



Строение минимикросферы

# ПЛОЩАДЬ СОПРИКОСНОВЕНИЯ С ХИМУСОМ РАЗЛИЧНЫХ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ



**Только минимикросферические препараты обеспечивают максимальный контакт с химусом благодаря наибольшей площади соприкосновения с ним**

\* Н.Б.Губерлиц, «Нравственные проблемы панкреатологии в Украине», Сучасна Гастроентерологія, №2(34), 2007, стр.81

\*\* Löhr JM et al. In vitro properties of different pancreatin preparations used in exocrine pancreatic insufficiency, Scand J Gastroenterol 2006. Manuskript zur Publikation eingereicht [erscheint voraussichtlich 2006].

# Креон<sup>®</sup> 10 000 Креон<sup>®</sup> 25 000 Креон<sup>®</sup> 40000

Липаза	10000 МЕ		Креон
Амилаза	8000 МЕ		
Протеаза	600 МЕ		

Липаза	25000 МЕ		Креон
Амилаза	18000 МЕ		
Протеаза	1000 МЕ		

Липаза	40 000МЕ
Амилаза	25 000МЕ
Протеаза	1 600 МЕ

 Креон



# ИТОГО:

схема терапии полиферментными препаратами:

**При каждом уровне своя доза!**

- Однократная доза на прием для лечения (стационарная и амбулаторная практика):

**КРЕОН 25 000 - 40 000 Ед**

- Однократная доза на прием, профилактическая, симптоматическая и терапия **по требованию**

**КРЕОН 10 000 Ед**

**NB: не важно количество липазы в таблетке – ВАЖЕН РАСЧЕТ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ ПО ЛИПАЗЕ!**

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

Постпрандиальная экскреция липазы ~ 140 тыс ЕД липазы/ час  
в течение 6-ти часов (840 000 ЕД – 5%=42 000 ЕД)

**мальабсорбция не**

**развивается при  
поступлении в 12-ти  
перстную кишку**

**более  
5% от**

**физиологически  
секретируемой  
липазы**

42 000 ЕД липазы на прием пищи

1 капсула  
Креона 40 000  
на прием пищи

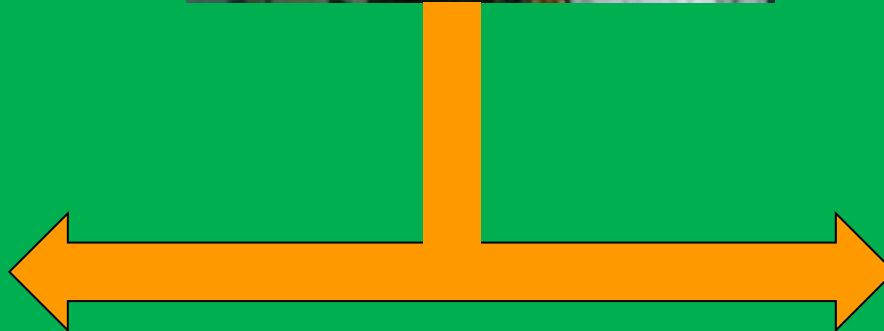
13 таблеток  
таблетированного  
на прием пищи

редукция или уменьшение стеатореи

# Увеличение активности липазы в таблетированных препаратах?!

Мезим 3500 = 12 таб=42 тыс. ед.  
липазы

1 капс креон 40 000 тыс

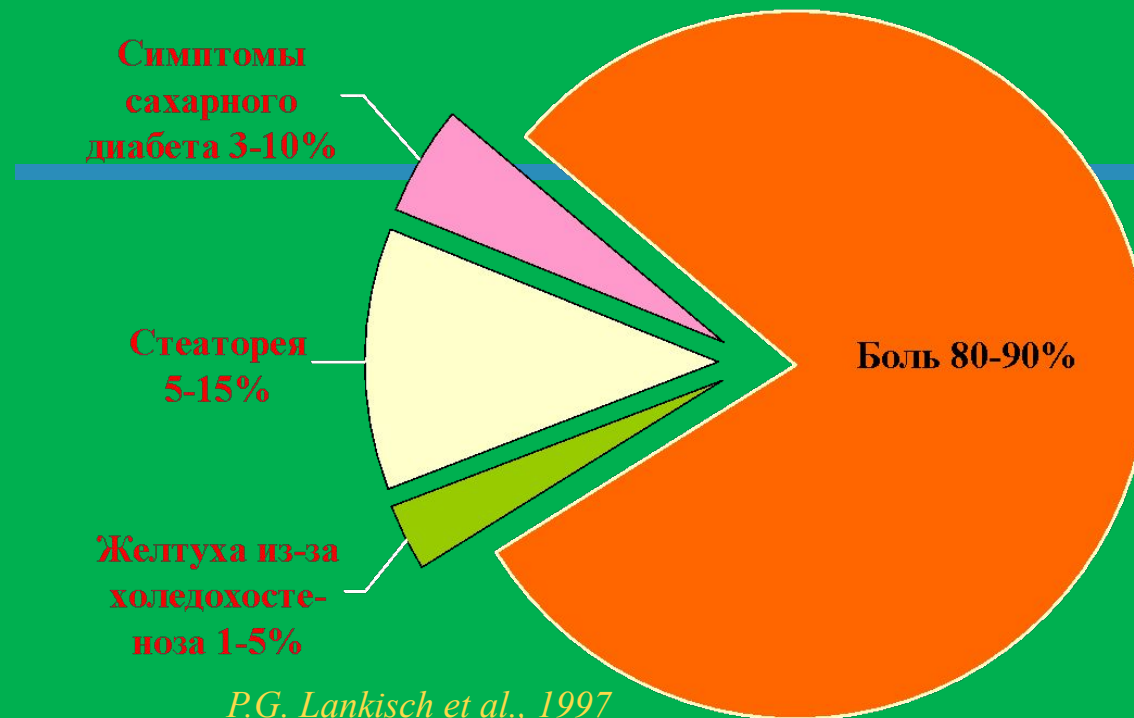


# Панкреатическая боль





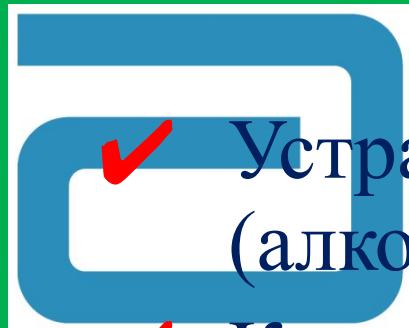
# Доминирующие симптомы хронического панкреатита



*P.G. Lankisch et al., 1997*

*M.W. Büchler et al., 1996*

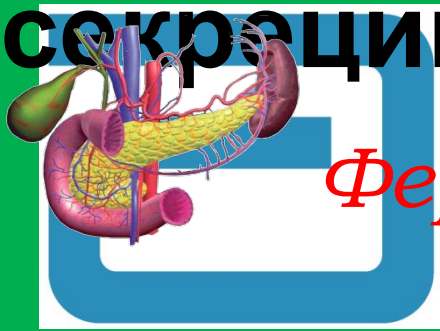
# Купирование боли



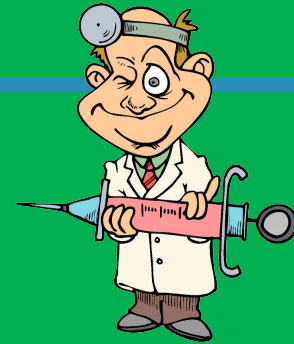
- ✓ Устранение разрешающих факторов (алкоголь, ЖКБ, гиперлипидемия и др.)
- ✓ Коррекция тонуса сфинктера Одди (спазмолитики или прокинетики)
- ✓ Антибактериальные средства при панкреатической атаке
- ✓ Создание функционального покоя поджелудочной железе
- ✓ Антиоксиданты



# Торможение панкреатической секреции



*Ферментные препараты*



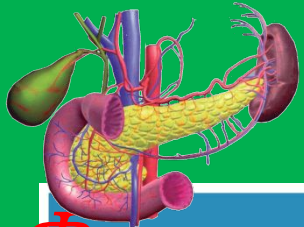
Экзогенные  
протеазы



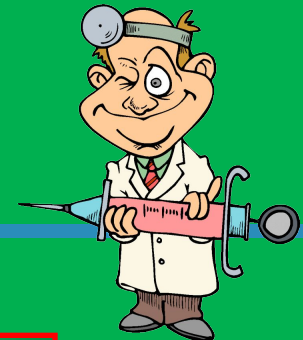
Клетки, продуцирующие  
PR-KZ-KRE-07(02/12)  
ХЦК-релизинг пептид

 **Abbott**  
A Promise for Life

A Promise for Life



# Купирование боли



## Ферментные препараты

*Уменьшение продукции ферментов и объёма панкреатического секрета*

**Уменьшение отёка,  
растяжения капсулы и протока**

**Улучшение кровотока в  
поджелудочной железе**

**Уменьшение  
боли**

# Механизмы анальгетического эффекта ферментных препаратов



# КРЕОН®. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

## Креон® 10 000, 25000

*С заместительной целью при экзокринной недостаточности поджелудочной железы*

- муковисцидоз
- хронический панкреатит
- состояние после панкреатэктомии
- рак поджелудочной железы
- состояние после частичной резекции желудка (гастроэнтеростома по Бильрот-II)
- обструкция протоков поджелудочной железы или общего желчного протока (в том числе, вследствие новообразования)
- синдром Швахмана–Даймонда
- острый панкреатит в период восстановления энтерального питания



# КРЕОН®. Противопоказания<sup>1</sup>

- *Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.*

## *Беременность и период лактации<sup>1</sup>*

Креон® во время беременности назначают с осторожностью.

Ввиду отсутствия системного всасывания панкреатических ферментов, в период грудного вскармливания Креон® 10000 назначают в дозах, необходимых для обеспечения достаточного статуса питания.



# КРЕОН®

- В первой половине 2009 г. Креон был признан FDA единственным эффективным и безопасным ферментным препаратом. Согласно гигиеническим нормативам (ГН 2.1.5.2280-07), утвержденным постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации Г. Г. Онищенко от 28.09.2007 №75, предельно допустимая концентрация дибутилфталата, который входит в состав оболочки Креона, в 1 л питьевой воды составляет 0,2 мг, т. е. 200 мкг, а предельно допустимая суточная доза дибутилфталата — 500 мкг в сутки.
- Согласно нормативной документации в препарате Креон 10 000 содержится 4,1 мкг дибутилфталата в одной капсуле; в препарате Креон 25 000 содержится 8,2 мкг дибутилфталата в одной капсуле. Т. е. при назначении Креона 10 000 3 раза в день в организм попадает всего 12,3 мкг дибутилфталата в сутки, а при назначении Креона 25 000 3 раза в день — 24,6 мкг в сутки, что в 20 раз меньше предельно допустимой дозы дибутилфталата в сутки. Соответственно эта доза не оказывает отрицательного влияния на организм и не является препятствием для назначения Креона в больших дозировках или увеличения кратности приема.



- В оболочке ряда таблетированных ферментных препаратов содержится кополимер этилакрилата и метакриловой кислоты, например, в оболочке Мезима 10 000 ,а этот кополимер, собственно, и считают наиболее вероятной причиной фиброзирующей колопатии при длительном приеме соответствующих препаратов. Кроме того, и в инструкции, и в справочнике Видаль указано, что вопрос о назначении препарата, содержащего указанный выше кополимер, детям должен решать врач индивидуально, в зависимости от клинической ситуации . В то же время оболочка минимикросфер Креона не содержит вышеуказанный кополимер, поэтому Креон во всем мире является препаратом выбора для лечения детей, больных муковисцидозом, которым необходимы ферментные препараты пожизненно в больших дозах

# КРЕОН®. СХЕМА ДОЗИРОВАНИЯ у детей при муковисцидозе<sup>1</sup>

<i>Возраст ребенка</i>	<i>Рекомендации</i>
До 4 лет	1000 ед. липазы на 1 кг массы тела
Старше 4 лет	500 ед. липазы на 1 кг массы тела



Дозировку и продолжительность лечения определяют в зависимости от тяжести заболевания, результатов контроля стеатореи и поддержания хорошего статуса питания

*Инструкция для медицинского применения препарата КРЕОН®*

# КРЕОН®. СХЕМА ДОЗИРОВАНИЯ у детей

В отличие от таблетированных препаратов минимикросферические средства (Креон) разрешены к применению у детей, начиная с грудного возраста. Очень удобно то, что если ребенок не может проглотить капсулу, из нее извлекают минимикросферы и, отсчитав необходимое их количество, дают ребенку с водой или соком.

Такой подход делает возможным не только индивидуальное дозирование, но даже «титрование» дозы Креона в зависимости от возраста, массы тела ребенка. Кроме того, возможна коррекция дозы с учетом динамики клинических и лабораторных показателей





**Спасибо за внимание**