

TERAPIA MODERNĂ DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ ÎN PANCREATITA CRONICĂ

ENZYME REPLACEMENT MODERN THERAPY IN CHRONIC PANCREATITIS

Rău Anastasia, Cerlat Sergiu

Catedra de farmacologie și farmacie clinică, IP USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Rezumat. Pancreatita cronică devine cu anii o patologie tot mai actuală datorită schimbării semnificative a rației alimentare a omului modern comparativ cu mecanisme standarde și vechi a funcției pancreatice, ceea ce și duce ulterior la incapacitatea pancreasului de a satisface noile cerințe cu epuizarea lui ulterioară atât în plan endocrin cât și în cel exocrin. Studiul efectuat subliniază patologia exocrină și metodele contemporane de tratament utilizate. Din păcate, tratamentul efectuat de populație este unul incorect ce în mare parte duce ulterior la complicații grave.

Cuvinte cheie: enzimoterapie, pancreatină, pancreatită cronică.

Abstract. Chronic pancreatitis becomes for the years a more current pathology because of the significant change of food ration of modern man versus standards and old mechanisms of pancreatic function, which and subsequently result in the inability of the pancreas to satisfy the new requirements, with exhaustion of further both type of secretion, endocrine and exocrine. The performed study highlights the exocrine pathology and contemporary methods of treatment. Unfortunately the treatment is performed incorrectly by population which mostly led to serious complications later.

Keywords: enzymatic therapy, pancreatin, chronic pancreatitis

Introducere

Insuficiența pancreatică exocrină (IPE) este o afecțiune gravă care apare în mai multe boli, inclusiv PC, fibroza chistică, cancer pancreatic și ca urmare a chirurgiei pancreatice. Lipsa sau absența enzimelor pancreatice conduce la o absorbție inadecvată de grăsimi, proteine și carbohidrați, cauzând steatoree și creatoree ceea ce duce la disconfort abdominal, pierderea în greutate și deficit nutrițional. Pentru a evita morbiditatea și mortalitatea legată de malnutriție, este esențial începerea terapiei de substituție enzimatică a pancreasului imediat ce IPE este diagnosticată. Prevenirea factorilor ca: inactivarea acidă precoce a enzimelor ingerate, subdozarea și necorespunderea pacientului, pot preveni normalizarea absorbției nutrienților, în special a digestiei grăsimilor.

Conform datelor OMS, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin pancreatită cronică (PC) este în creștere continuă. Patologia pancreasului deține unul dintre locurile primordiale printre maladiile tractului digestiv. Pancreatita cronică este o afecțiune inflamatoare-distructivă a pancreasului de diferită genă, cu evoluție cronică progresivă, în faze, caracterizată prin schimbări morfologice ireversibile ale țesutului pancreatic, cu dereglări de diferit grad ale funcțiilor pancreatice, exocrină și endocrină, cu durere abdominală specifică și/sau cu semne de insuficiență pancreatică. [1]

Incidența bolii se apreciază cu greu, deoarece distribuția geografică este neuniformă și depinde de factorii de risc major: alcoolismul și malnutriția. Pe studii necroptice variază între 0,01 și 5,4 % (în medie 0,3-0,4%), iar pe baza celor epidemiologice de la 3,5-4,0 până la 27,4/100 000 de locuitori (în țările vestice morbiditatea

prin PC este legată de consumul de alcool, iar în țările tropicale – în legătură cu malnutriția). Boala evoluează la o vârstă medie (35-50 ani) și este mai des întâlnită la bărbați decât la femei. [2]

La categoria de pacienți diagnosticați cu PC, din cauza insuficienței secreției exocrine a pancreasului, apare necesitatea enzimoterapiei de substituție. La ora actuală, există o diversitate mare de preparate cu conținut enzimatic ce pot fi administrate cu scopul substituirii funcției exocrine a glandei pancreatice. Acestea pot fi clasificate în dependență de: activitatea fermenților (UI), forma farmaceutică (comprimate gastrorezistente, capsule cu conținut de pelete enterosolubile). Pentru asigurarea unui efect terapeutic maximal este necesară alegerea corectă a formei farmaceutice a preparatului și a dozei optime. Deoarece pentru satisfacerea completă a funcției exocrine cantitatea de enzime active ajunse în organism trebuie să fie suficiente pentru degradarea alimentelor consumate.

Materiale și metode

Căutarea și sistematizarea mai multor studii randomizate și reviuiri ale literaturii științifice în domeniul tratamentului pancreatitei cronice.

Rezultate obținute și discuții

Scopul de bază în terapia de substituție enzimatică – asigurarea cantității suficiente de enzime active pancreatice în compartimentul proximal al duodenului pentru preîntâmpinarea sau înlăturarea insuficienței exocrine a pancreasului. Ca și orice tratament corect, se începe cu unul conservator care include dieta cu conținut redus de

grăsimi, analgezice non narcotice, renunțarea la alcool și fumat.

Tratamentul medicamentos modern are ca scop determinant digerarea grăsimilor, ele fiind ca un indiciu al eficacității medicației. Pentru un tratament adecvat trebuie să cunoaștem cantitatea fiziologică de enzime pancreatice secretate la un om sănătos. Secreția pancreatică de enzime crește rapid ca răspuns la masă de până la 6 ori peste nivelurile interdigestive și atinge valori maxime în timp de 20-60 min postprandial. Debitul enzimatic ulterior scade la 3 până la 4 ori mai mare comparativ cu nivelul de bază, care se menține timp de 3-4 ore, înainte de a reveni la nivelul interdigestiv. Acest model postprandial înseamnă că o putere maximă de 3000-6000 UI / min, lipază și o putere medie de 2000-4000 UI / min lipază apar după ingestia unei mese mixte normale la subiecții sănătoși. Terapia de substituție enzimatică trebuie să fie în măsură să imite acest model în situații de insuficiență pancreatică exocrină.

Utilizarea enzimelor pancreatice până în prezent rămâne metoda de bază în tratamentul malabsorbției. Indicația de bază pentru utilizarea terapiei de substituție enzimatică este eliminarea cu masele fecale a mai mult de 15 g de lipide în 24 ore, prezența diareii și steatoreei persistente la bolnavii cu manifestări dispeptice, persistarea maldigestiei.

Preparatele moderne cu conținut de pancreatină sunt proiectate ca microsferă rezistentă la aciditatea gastrică, pH sensibil. Folosind astfel de preparate, majoritatea pacienților vor reduce steatoreea lor la <15 g grăsimi pe zi în timpul utilizării a 25,000-40,000 UI de lipază pe masă, dar în anumite cazuri pot fi necesare doze mai mari, în funcție de dimensiunea mesei și severitatea bolii. Eficacitatea terapiei de substituție enzimatică este influențată de denaturarea lipazei de acidul gastric, moment impropriu enzimelor, coexistența maladiilor ale mucoasei intestinale, tranzitul intestinal rapid și efectele diabetului zaharat.

Doza preparatelor enzimatică se alege ținând cont de gradul de exprimare a insuficienței exocrine a pancreasului și de forma nozologică a bolii. În tratarea pacienților cu PC doza de lipază în preparatele enzimatică trebuie să nu fie mai joasă decât 6000 UI, în caz de necesitate ea trebuie majorată până la 25000-30000 UI în zi. În PC cu steatoree accentuată, inițial doza nictemerală de fermenți pentru bolnavii adulți constituie în medie de la 30000 UI la 150000 UI. În același timp, în insuficiență exocrină pancreatică totală doza de preparat enzimatic poate fi mărită până la necesitatea zilnică a bolnavului, care într-o anumită măsură depinde și de masa pacientului. [3].

Studiul efectuat de Pongprasobchai S. recomandă doza de lipază la o masă de 40 000 UI. Pacienții care nu răspund la terapia de substituție este necesar să verifice complianța la tratament, creșterea dozei de lipază la 90.000 de unități / masă sau co-terapia cu inhibitor al pompei de protoni. La pacientul cu intervenții chirur-

gicale gastro-intestinale anterioare, pot încerca amestecarea enzimelor cu alimentele, deschiderea capsulelor și administrarea granulelor de enzime cu mesele. În cele din urmă, se caută sindromul intestinului subțire, suprainfecție bacteriană sau alte cauze de malabsorbție.

Se recomandă capsule gastrorezistente, care conțin minimicrosferă sau minicomprimat de pancreatină, cu $d < 2$ mm, acoperite cu membrană enterosolubilă. Aceasta permite de a nu utiliza co-terapia cu preparate hipocide. Timpul cel mai optim de administrare a enzimelor este dovedit a fi împreună cu alimentele. Industria farmaceutică contemporană permite utilizarea enzimelor în forme farmaceutice ce satisfac cerințele impuse.

Doza de pancreatină se determină cel mai corect individual, inițial – 10000-25000 UI lipază, per os, în timpul mesei x 3 ori/zi; la necesitate, doza se mărește. Pentru menținerea activității fermenților pancreatici cea mai admisibilă valoare a pH trebuie să fie mai mare de 6 (la pH mai mic de 4 lipaza își pierde activitatea). În legătură cu aceasta, administrarea concomitentă a inhibitorilor pompei de protoni sau a antagoniștilor H₂-receptorilor poate mări acțiunea fermenților pancreatici, de asemenea, poate reduce durerea. Enzimele pancreatice în formă tabletată sunt indicate în tratamentul sindromului dolo[r]. [1]

Tabelul 1. Dozări de enzime pancreatice la copii cu insuficiență pancreatică exocrină. [4]

Grupul de vârstă	Doza	Ajustarea dozei
Sugari	2000-4000 PhEurU lipază/120 ml de amestec lactat sau la fiecare alimentare	măriți cu 2000-2500 U de lipază la fiecare alimentare, dacă crește volumul ingerat sau dacă revin simptomele malabsorbției
Copii < 4 ani	1000-2000 PhEurU lipază/kg/priză alimentară	Gustări: jumătate din doza pentru o masă normală
Copii > 4 ani	500-2000 PhEurU lipază/kg/priză alimentară	Gustări: jumătate din doza pentru o masă normală

Pancreatita cronică la copii se caracterizează prin: maldigestie cu meteorism abdominal, diaree cu steatoree, retard ponderal. Tratamentul medicamentos este complex, în funcție de gravitatea maladiei. Nemijlocit pentru suplinirea funcției exocrine se aplică enzimoterapia de substituție: Dozarea preparatului este în funcție de vârsta copilului, caracterul alimentației și gradul de steatoree.

În urma studiului pieței farmaceutice autohtone, am evaluat existența pe piață a preparatelor medicamentoase enzimatică (denumiri comerciale), formele farmaceutice, dozele de enzime. Rezultatele sânt prezentate în Tabelul 2.

Tratamentul de succes este determinat clinic de creșterea în greutate și consistența masei fecale.

Tabelul 2. Preparate medicamentoase enzimatiche existente pe piața farmaceutică în Republica Moldova, 2016

Compoziția Poliferment	Diametrul peletelor	Lipază UI	Amilază UI	Protează UI
Pangrol 10000 (f.m. capsule cu minicomprimate enterosolubile)	2 mm	10000	9000	500
Pangrol 25000 (f.m. capsule cu minicomprimate enterosolubile)	2 mm	25000	22500	1250
Kreon 10000 (f.m. capsule cu minimicrosfere enterosolubile)	< 2 mm	10000	8000	600
Kreon 25000 (f.m. capsule cu minimicrosfere enterosolubile)	< 2 mm	25000	18000	1000
Panzynorm 10000 (f.m. capsule cu pelete gastrorezistente)	< 2 mm	10000	7200	400
Panzynorm 20000 (f.m. comprimate filmate gastrorezistente)		20000	12000	900
Pancreatin BPh 10000 (capsule cu pelete enterosolubile)	< 2 mm	10000	9000	1000
Pancreatin BPh 25000 (capsule cu pelete enterosolubile)	< 2 mm	25000		
Mezym forte 10000		10000	7500	375
Mezym forte		3500	4200	250
Agyzime (comprimate gastrorezistente)		6000	4500	300
Pancreatin Zdorovye		25		

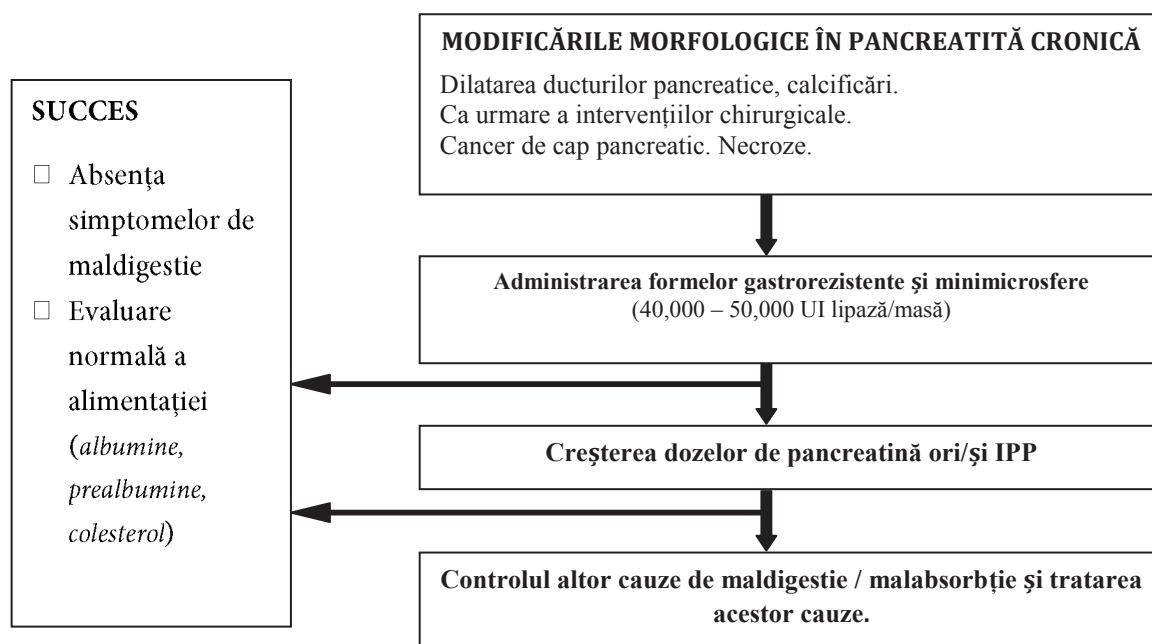


Fig. 1. Algoritm de tratament în pancreatita cronică.

Concluzii

Datele literaturii confirmă faptul utilizării dozelor mai înalte de pancreatină pentru un tratament adecvat și eficient. Din păcate, în R. Moldova datorită situației economice precare populația nu își permite un tratament

calitativ, deși dispunem de medicamente ce satisfac întru totul necesitățile unei terapii moderne, din care cauză și procură pancreatină de 25 UI care nu are clinic nici o eficacitate. A fost determinată necesitatea efectuării unei terapii de substituție enzimatică cât mai corectă pentru a

elimina simptomele produse de insuficiența exocrină în pancreatita cronică. S-a demonstrat că pentru asigurarea unei amestecări rapide și omogene a fermenților cu chimul alimentar, preîntâmpinarea inactivării în stomac și

trecerea adecvată din stomac în duoden diametrul formei medicamentoase nu trebuie să depășească 2mm. Iar pentru a crește eficiența preparatele trebuie utilizate împreună cu alimentele.

Bibliografie:

1. Protocolul clinic național "Pancreatita cronică la adult"
 2. Gonciar V., Cazacu V., Dumbravă V.-T. În: Farmaco- și fitoterapia în gastroenterologie. Chișinău : Centrul Editorial-Poligrafic Medicina ; 2006
 3. Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев. Стандарты «Диагностика и лекарственная терапия хронического панкреатита» Московское соглашение, 4 марта 2009 года. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009; 3 : 137-149
 4. Protocolul clinic national "Pancreatita cronică la copil" PCN-195
 5. Hammer HF. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes. Dig Dis. 2010;28(2):339-43. doi: 10.1159/000319411. Epub 2010 Sep 1.
 6. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol. 2011 Mar;26 Suppl 2:12-6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x.
 7. Sikkens EC1, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010 Jun;24(3):337-47. doi: 10.1016/j.bpg.2010.03.006.
 8. Lerch MM1, Bachmann KA, Izbicki JR. [New guidelines on chronic pancreatitis : interdisciplinary treatment strategies]. Chirurg. 2013 Feb;84(2):99-105. doi: 10.1007/s00104-012-2373-z.
 9. Mayerle J1, Hoffmeister A, Werner J, Witt H, Lerch MM, Mössner J. Chronic pancreatitis--definition, etiology, investigation and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2013 May;110(22):387-93. doi: 10.3238/arztebl.2013.0387. Epub 2013 May 31.
 10. Pongprasobchai S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Dec;28 Suppl 4:99-102. doi: 10.1111/jgh.12406
 - 11.. Spînu A. Patologia pancreasului. În : A.Spînu, editor. Chirurgie. Chișinău : Firma editorial-poligrafică "Tipografia Centrală" ; 2000.
 12. Instrucțiunile pentru administrare a preparatelor medicamentoase
 - 13.Constantin Matcovschi, Vasile Procopișin, Boris Parii, Ghid farmacoterapeutic, Chișinău 2004
 14. www.rlsnet.ru
 15. <https://ru.wikipedia.org/>
-