

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МИНИ-ТАБЛЕТИРОВАННОГО ПАНКРЕАТИНА ПАНГРОЛ 10 000 ЕД И 25 000 ЕД У БОЛЬНЫХ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

© А.В. Орлов, М.И. Никитина, А.А. Пашкевич, В.Н. Ковалев

СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация: E-mail: orlovcf@rambler.ru – Александр Владимирович Орлов

Статья принята к печати 01.02.2016

**Резюме.** Заместительная ферментативная терапия является жизненно необходимой у больных муковисцидозом с панкреатической недостаточностью. Обычно пациенты получают ферменты при каждом приеме пищи. При необходимости перехода с одного ферментного препарата на другой замена должна проводиться постепенно (за 12–14 дней). Проведено сравнительное исследование безопасности, эффективности и переносимости ферментных капсулированных препаратов креон 10 000 ЕД/25 000 ЕД и пангрол 10 000 ЕД/25 000 ЕД у 20 пациентов с муковисцидозом в возрасте 11 месяцев – 16 лет. Дозы препаратов в расчете на липазу составляли: до 100 ТЕ – 13 человек; более 100 ТЕ – 7 человек. Эффективность препарата в различных дозах определялась по характеру стула, показателям копрограммы. Балльная оценка клинической эффективности и переносимости обоих препаратов проводилась путем анкетирования пациентов и специалистов. Все пациенты закончили исследование. Эффективность препаратов по данным копрограммы была одинаковой. В большинстве случаев процесс перевода пациентов с креона на пангрол прошел без появления негативной симптоматики. Было показано, что капсулированный, мини-таблетированный панкреатин пангрол хорошо переносится пациентами. Это позволило за 10–14 дней 60 % больных муковисцидозом перевести с креона на пангрол. Нежелательные явления, регистрируемые в процессе перевода пациентов с одного препарата на другой, редки и носят временный характер (10 %). Большая часть врачей и пациентов по своей субъективной оценке в связи с многолетним опытом применения предпочли остаться на терапии креоном. В исследовании приведена схема перевода с одного ферментного препарата на другой.

**Ключевые слова:** муковисцидоз; заместительная ферментная терапия; панкреатическая недостаточность.

## MINITABLETTED PANCREATIN PANGROL 10 000 IU AND 25 000 IU EFFICACY AND SAFETY IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

© A.V. Orlov, M.I. Nikitina, A.A. Pashkevich, V.N. Kovalev

Saint Petersburg "Child hospital of St. Olga", Russia

Contact Information: E-mail: orlovcf@rambler.ru – Aleksandr V. Orlov

For citation: Pediatrician, 2016, vol. 7, No. 1, pp. 22–26

Accepted: 01.02.2016

**Abstract.** The substitutive enzymatic therapy is vital in cystic fibrosis patients with pancreatic insufficiency. Usually patients are given enzymes at every meal. If it is necessary to replace one enzymatic remedy to another, the replacement should be done gradually (for 12–14 days). A comparative study of encapsulated enzyme preparations Creon 10 000 IU/25 000 IU and Pangrol 10 000 IU/25 000 IU safety, efficacy and tolerability was done in 20 patients with cystic fibrosis at the age of 11 months – 16 years. 13 people have got the doses in the calculation of the lipase up to 100 TU; and more than 100 TU – 7 people. Different drug doses effectiveness was determined according to faeces parameters and coprogram indicators. Numerical evaluation of the clinical efficacy and tolerability of both drugs was conducted through a questionnaire survey of patients and specialists. All patients completed the study. The effectiveness of the treatment according to coprogram was the same in both groups. In most cases, the process of transferring patients from Creon on Pangrol passed without the appearance of negative symptoms. It has been shown that encapsulated, mini-tablet pancreatin Pangrol well tolerated by patients. This allowed to 60 % of patients with cystic fibrosis change the treatment from Creon on Pangrol. Adverse events (10 %), detected in the process of transferring patients from one drug to another, were rare and short-term. The majority of physicians and patients prefer to continue therapy with Creon, according to their previous successful experience. Step-by-step scheme of replacing one enzymatic remedy on another is shown in this paper.

**Keywords:** cystic fibrosis; enzyme substitution therapy; pancreatic insufficiency.

Заместительная ферментативная терапия является жизненно необходимой у больных муковисцидозом с панкреатической недостаточностью. В последние десятилетия при муковисцидозе используются ферменты поджелудочной железы в виде микросфер, микротаблеток или микрогранул, окруженных кислотоустойчивой оболочкой. Эта оболочка предупреждает инактивирование ферментов в желудке [1, 2]. Препарат пангрол (Berlin-Chemie AG/ Menarini Group, Германия) — капсулированный ферментный препарат в виде мини-таблеток — производится по технологии «Eurand Minitabs® Technology», благодаря которой, кроме кислотоустойчивой оболочки, имеет функциональную мембрану для более полного и пролонгированного высвобождения ферментов.

Обычно пациенты получают ферменты при каждом приеме пищи. В течение суток доза ферментов может составлять от 2000 ЕД до 12 000 ЕД на 1 кг веса в пересчете на липазу. Максимальная доза ферментов обычно не превышает 300 000 ЕД в пересчете на липазу в сутки или не более 14 000 ЕД на 1 кг веса. Более высокие дозы опасны развитием фиброзной колонопатии.

Различные препараты ферментов могут переноситься пациентами по-разному. При наличии на рынке нескольких ферментных препаратов каждый из них предпочитают 10–15 % пациентов [2]. При необходимости перехода с одного ферментного препарата на другой замена должна проводиться постепенно (за 12–14 дней), аналогично введению нового продукта питания у детей первого года жизни.

Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка эффективности и переносимости капсулированных препаратов креон 10 000 ЕД/25 000 ЕД и пангрол 10 000 ЕД/25 000 ЕД в коротком исследовании (март 2015 — июль 2015) при муковисцидозе у больных разных возрастных групп.

Задачами исследования являлись оценка безопасности и переносимости капсулированного, мини-таблетированного панкреатина пангрол 10 000/25 000 ЕД у больных с муковисцидозом; оценка клинической эффективности капсулированного мини-таблетированного панкреатина пангрол 10 000/25 000 ЕД у больных с муковисцидозом; проведение сравнительной оценки эффективности препарата пангрол 10 000/25 000 ЕД с препаратом креон 10 000/25 000 ЕД у больных с муковисцидозом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 20 больных в возрасте от 11 месяцев до 16 лет с подтвержденным диагнозом муковисцидоза и наличием панкреатической

недостаточности. В возрасте до 3 лет было 6 детей, от 3 до 6 лет — 3 ребенка, от 7 до 12 лет — 7 детей, старше 12 лет — 4 ребенка. Критериями исключения считались: крайне тяжелое течение заболевания, выраженное обострение бронхолегочного процесса или срыв пищеварения на момент включения пациентов в исследование, участие пациентов в других исследованиях. Критериями для преждевременного прекращения приема препарата считались: выраженное ухудшение состояния больного из-за нарастания тяжести и/или присоединения другого заболевания, отказ больного от приема препарата.

Дозы препаратов в расчете на липазу составляли: до 100 ТЕ — 13 человек; более 100 ТЕ — 7 человек. Эффективность препарата в различных дозах определялась по характеру стула, показателям копрограммы. При переводе с одного препарата на другой применялась схема с постепенным снижением дозы получаемого препарата и увеличением дозы вновь назначенного за 10–14–16 дней, назначение нового препарата в полной дозе 3 дня и аналогичный перевод на получаемый изначально препарат. У всех пациентов проведено копрологическое исследование (копрограмма) на фоне применения каждого препарата (2–4 дня приема препарата в полной дозе).

Балльная оценка клинической эффективности и переносимости обоих препаратов проводилась путем анкетирования пациентов и специалистов. Балльная шкала от 5 до 1 включала следующие критерии: 5 баллов — переносимость ферментного препарата оценивалась как отличная, при этом наблюдалось отсутствие новых или исчезновение беспокоивших ранее жалоб; 4 балла — переносимость препарата хорошая, при этом допускалось появление кратковременных самостоятельно проходящих жалоб; 3 балла — при удовлетворительной переносимости препарата возникали жалобы, потребовавшие для их устранения снижения или увеличения объема ферментативной поддержки. Нежелательной реакцией на прием ферментативного препарата считалось появление длительных нарушений со стороны ЖКТ и соматических жалоб, потребовавших отмены участия в исследовании. Такая реакция оценивалась в 2 балла. В 1 балл оценивалась реакция с развитием негативных явлений, таких как ректальный пролапс.

Для статистической обработки полученных данных использовали непараметрические критерии программы Statistica.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 20 пациентов закончили исследование. Отмеченные легкие нежелательные явления не послужили поводом для отмены препарата. Ни у од-

Таблица 1

Динамика клинических симптомов при переводе больных с креона на пангрол (N=20)

Показатель	Динамика симптомов		Отсутствие симптома		Усиление симптома		Уменьшение выраженности симптома при наличии	
	n (чел.)	%	n (чел.)	%	n (чел.)	%	n (чел.)	%
Боль в животе	17	85,0	3	15,0	0	0,0		
Метеоризм	17	85,0	2	10,0	1	5,0		
«Непереваренный» стул	19	95,0	1	5,0	0	0,0		
Учащение стула	16	80,0	2	10,0	2	10,0		
Разжижение стула	17	85,0	3	15,0	0	0,0		
Запоры	19	95,0	0	0,0	1	5,0		
Выпадение прямой кишки	19	95,0	1	5,0	0	0,0		

ного из наблюдавшихся пациентов в копрограмме не было обнаружено нейтрального жира. Жирные кислоты обнаруживались в копрограмме на фоне лечения как креоном, так и пангролом. Содержание жирных кислот в копрограмме не изменилось у 14 больных (70%), у 3 больных (15%) произошло незначительное увеличение и у 3 больных (15%) на фоне перевода с креона на пангрол отмечено уменьшение количества жирных кислот.

У 5 пациентов в период перехода с одного ферментного препарата на другой отмечались неприятные явления (эпизоды вздутия живота — у 2, боли в животе — у 3 и др. (табл. 1)). Длительность регистрации нежелательных явлений составила: у 2 пациентов от 3 до 5 дней (по разным симптомам), у 3 пациентов — от 5 до 8 дней (по разным симптомам), что сделало невозможной оценить эквивалентность доз ферментов сравниваемых препаратов. У 11 пациентов дозы пангрола по эффективности

соответствовали дозам креона в пересчете на содержание липазы. У 4 пациентов потребовалось повысить дозу пангрола на 10–15% (в пересчете на содержание липазы). У 2 пациентов на фоне лечения пангролом уменьшилась частота возникновения болей в животе и метеоризма.

Подобные явления (боли в животе, метеоризм, изменение частоты стула) даже на фоне приема одного и того же ферментного препарата встречаются ежемесячно у 10–20% пациентов с муковисцидозом.

Из таблицы 1 видно, что в большинстве случаев процесс перевода пациентов с креона на пангрол прошел без появления негативной симптоматики. Появление различных нежелательных явлений в процессе перевода с креона на пангрол отмечалось у 5 пациентов (25%). У этих пациентов отмечались боли в животе, тошнота, разжижение стула или его учащение. В то же время в период исследования у одного пациента исчез беспокоивший его метеоризм, и у другого больного исчезли отмеченные изначально запоры. Необходимо отметить, что у одного пациента при переводе с креона на пангрол отмечено появление ректального пролапса.

У 2 пациентов из 20 (возраст от 10 до 16 лет) в связи с отсутствием каких-либо нежелательных явлений проведен быстрый переход (за 1–2 дня) с креона на пангрол, что не отразилось на их состоянии и на показателях копрограмм. По комфорту и субъективным ощущениям предпочли креон 10 пациентов и их родители (50%), и пангрол — 2 пациента и их родители (10%), остальные 8 человек (40%) считали оба препарата абсолютно одинаковыми по эффективности. Приводим графики статистической обработки результатов исследования по критерию Вилкоксона (рис. 1–3) и схему

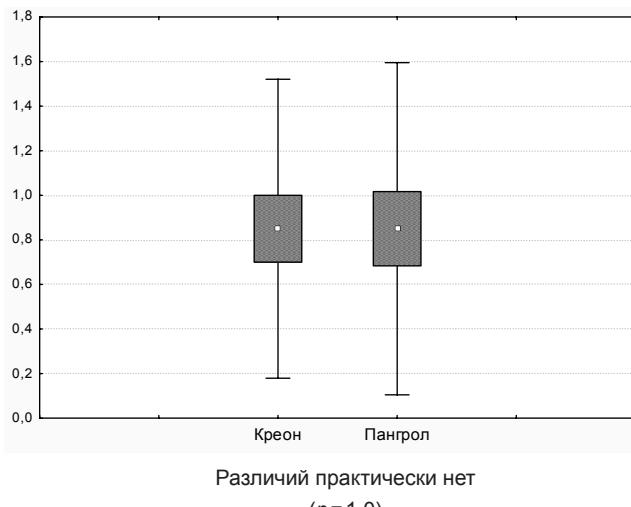
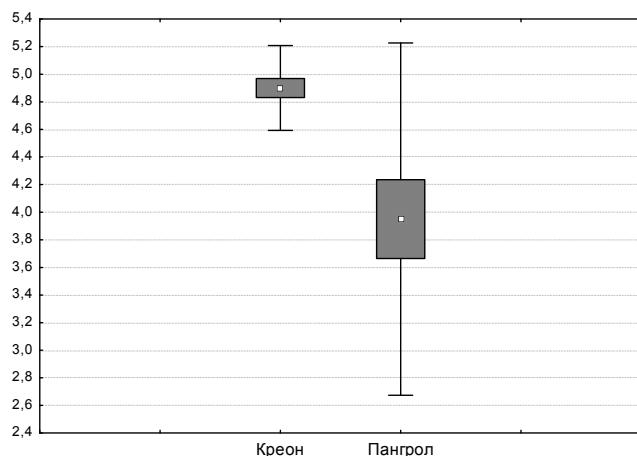
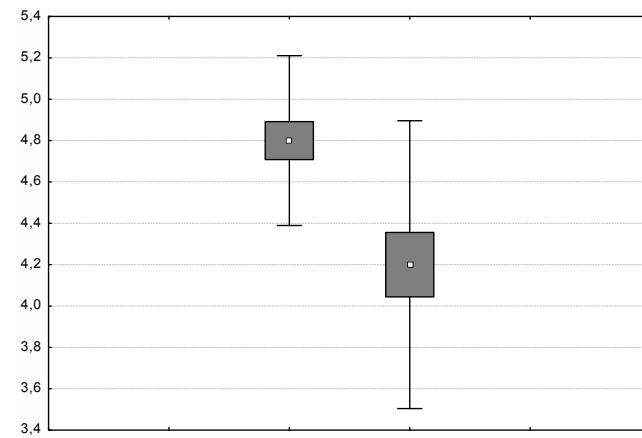


Рис. 1. Количество жирных кислот в копрограмме (условные единицы) при приеме креона и пангрола



Средняя оценка креона — 4,9 балла; пангрола — 3,9 балла.  
Различия достоверны ( $p=0,005$ )

**Рис. 2. Оценка эффективности и переносимости препаратов пациентами по 5-балльной шкале**



Средняя оценка креона — 4,8 балла; пангрола — 4,2 балла.  
Различия достоверны ( $p=0,0064$ )

**Рис. 3. Оценка эффективности и переносимости препаратов врачами по 5-балльной шкале**

*Таблица 2*

Схема перевода с одного ферментного препарата на другой при разной общей суточной дозе ферментов

Доза ферментов более 200 ТЕ в пересчете на липазу														
День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Креон*	22	20	18	16	14	12	10	8	6	4	2	0	0	0
Пангрол*	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	22	22
Доза ферментов от 100 до 200 ТЕ в пересчете на липазу														
День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Креон*	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	0
Пангрол*	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12
Доза ферментов менее 100 ТЕ в пересчете на липазу														
День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Креон*	6	5	5	4	4	3	3	2	2	1	1	0	0	0
Пангрол*	0	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	6

\* — цифры указывают количество капсул препарата по 10 000 ЕД

перевода с одного ферментного препарата на другой (табл. 2).

## ВЫВОДЫ

1. Капсулированный, мини-таблетированный панкреатин пангрол хорошо переносится пациентами, что позволило у 60% больных муковисцидозом перейти с креона на пангрол за 10–14 дней.
2. Дозировки креона и пангрола в пересчете на липазу у большинства пациентов эквивалентны, у части пациентов дозировки пангрола для поддержания стабильного пищеварения

в пересчете на липазу пришлось повысить на 10–15 %.

3. Нежелательные явления, регистрируемые в процессе перевода пациентов с одного препарата на другой, редки и носят временный характер (10%).
4. Только у 3 пациентов не удалось поменять ферментативный препарат из-за появления выраженных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (15%).
5. Пангрол — достойная альтернатива ферментативной заместительной терапии у больных муковисцидозом при внешнесекреторной панкреатической недостаточности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Муковисцидоз / Под редакцией Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. – М.: Медпрактика-М, 2014. [Cystic fibrosis. Ed by NI Kapranova, NJ Kashirskoj. Moscow: Medpractika-M; 2014. (In Russ).]
2. Орлов А.В., Симонова О.И., Рославцева Е.А., Шадрин Д.И. Муковисцидоз. Клиническая картина,

диагностика, лечение, реабилитация, диспансеризация. – СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. [Orlov AV, Simonova OI, Roslavceva EA, Shadrin DI. Cystic fibrosis (Clinical data, diagnostics, treatment, rehabilitation, dispensary obzervation). Saint Petersburg: SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2014. (In Russ).]

**◆ Информация об авторах**

*Александр Владимирович Орлов* – канд. мед. наук, доцент, заведующий инфекционно-боксированным отделением № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: orlovcf@rambler.ru.

*Марина Ивановна Никитина* – врач-педиатр инфекционно-боксированного отделения № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: 1961marina1@rambler.ru.

*Александр Анатольевич Пашкевич* – врач-педиатр инфекционно-боксированного отделения № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: pashkevich.aa@gmail.com.

*Виктор Николаевич Ковалев* – врач-педиатр инфекционно-боксированного отделения № 3. СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги». E-mail: kovalevpma2009@rambler.ru.

*Aleksandr V. Orlov* – MD, PhD, Associate Professor, Head of Infectious Boxed Department N 3. Saint Petersburg "Child hospital of St. Olga". E-mail: orlovcf@rambler.ru.

*Marina I. Nikitina* – pediatrician of infectious boxed Department N 3. Saint Petersburg "Child hospital of St. Olga". E-mail: 1961marina1@rambler.ru.

*Aleksandr A. Pashkevich* – Pediatrician of Infectious Boxed Department N 3. Saint Petersburg "Child hospital of St. Olga". E-mail: pashkevich.aa@gmail.com.

*Viktor N. Kovalev* – Pediatrician of Infectious Boxed Department No. 3. Saint Petersburg "Child hospital of St. Olga". E-mail: kovalevpma2009@rambler.ru.