

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

Боль при хроническом панкреатите: современные возможности терапии

Хронический панкреатит (ХП) – прогрессирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое проявляется абдоминальной болью, приводит к необратимым структурным изменениям, экзокринной, а затем и к эндокринной недостаточности органа. В данном обзоре рассмотрены современные подходы к лечению болевого синдрома при ХП, включая консервативные и инвазивные методы, вопросы применения панкреатических ферментов при ХП с акцентом на механизмы и доказательства их противоболевого действия при этом заболевании.

Механизмы возникновения боли при ХП

Боль в те или иные периоды течения заболевания испытывают около 85% пациентов с ХП. Именно болью, как правило, дебютирует ХП, именно боль является причиной утраты трудоспособности, обращения пациентов за медицинской помощью и госпитализаций, а также часто приводит к нарушению трофического статуса больных, особенно если она связана с приемами пищи.

Выраженность болевого синдрома в клинике ХП зависит от этиологии заболевания. В ранних исследованиях данное заболевание классифицировали на два типа: алкогольный и неалкогольный ХП, который впоследствии поделили еще на два подтипа – с ранним и поздним началом. Неалкогольный ХП с ранним началом наблюдается у детей и подростков и дебютирует выраженным болевым синдромом, но функция поджелудочной железы сохраняется дольше по сравнению с алкогольным ХП и неалкогольным ХП с поздним началом. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы более характерна для алкогольного ХП, который наряду с неалкогольным ХП с ранним началом чаще протекает с болевым синдромом, чем неалкогольный ХП с поздним началом.

Патогенез боли при ХП сложный и многофакторный. Предполагается, что в возникновении боли участвуют три основных механизма: перинеуральное воспаление нервов в ткани поджелудочной железы, висцеральная гипералгезия и повышение давления в протоках железы и ее паренхиме. Осложнения ХП, такие как камнеобразование в протоках, стриктуры протоков и псевдокисты, также могут принимать участие в формировании болевого синдрома. Следует помнить, что причинами абдоминальной боли при ХП могут быть изменения со стороны близлежащих органов: панкреатогенные язвы, тромбоз селезеночной вены, компрессия и/или смещение желудка, двенадцатиперстной кишки.

Как правило, боль при ХП локализована в подложечной области, левом или правом подреберье, параумбиликально. Ее интенсивность может варьировать от незначительной (описываемой как дискомфорт в животе) до нестерпимой. При обострениях ХП типичны опоясывающий характер боли и иррадиация в спину. Боль обычно усиливается после еды, приема алкоголя, в положении лежа на спине. Голод, холод на живот или спину (на зоны проекции поджелудочной железы), переход в коленно-локтевое положение уменьшают интенсивность боли или полностью купируют приступ. Боль может быть приступообразной с длительностью атак от нескольких часов до 2-3 суток или постоянной. По мере увеличения давности заболевания частота болевого синдрома может уменьшаться, а его интенсивность снижается, переходя в чувство абдоминального дискомфорта. Это может быть обусловлено потерей части болевых рецепторов или повышением порога их чувствительности в связи с частой предшествующей стимуляцией и воспалительным процессом в ткани поджелудочной железы.

Купирование боли при ХП является сложной задачей. Арсенал методов варьирует от медикаментозной терапии (пероральный прием ферментных препаратов, НПВП и простых анальгетиков) до эндоскопического лечения, хирургических и нейрохирургических вмешательств. Как правило, при отсутствии расширенных протоков и наличия препятствий для оттока панкреатического секрета эффективной является консервативная медикаментозная терапия.

Первый шаг купирования боли – НПВП и другие анальгетики

Согласно рекомендациям ВОЗ для купирования боли при ХП могут применяться как ненаркотические анальгетики (НПВП, парацетамол, метамизол), так и наркотические препараты (трамадол, бупренорфин, пентазоцин, морфин). Контролируемые клинические исследования по применению анальгетиков для лечения панкреатической боли не проводились, поэтому подбирать препарат следует исходя из соотношения потенциальных рисков и пользы для каждого пациента.

Консенсус Немецкого гастроэнтерологического общества для купирования боли при хроническом панкреатите рекомендует использовать ступенчатый подход. При умеренной боли рекомендованы НПВП, парацетамол, метамизол в монотерапии. При их неэффективности или более выраженном болевом синдроме сначала назначают центральные анальгетики (пентазоцин), затем – легкие опиоиды (трамадол) и, наконец, как наиболее сильные препараты – опиоиды (морфин, бупренорфин). На каждом этапе лечение можно усилить добавлением нейролептиков и/или антидепрессантов, но доказательная база по их применению в схемах противоболевой терапии ХП отсутствует.

Следует помнить о том, что наркотические анальгетики вызывают спазм гладкой мускулатуры, в том числе сфинктера Одди, что нарушает дренажную функцию протоков поджелудочной железы и может усиливать болевой синдром за счет увеличения отека и растяжения капсулы поджелудочной железы. Использование НПВП в комбинации с наркотическими анальгетиками (в зависимости от выраженности болевого синдрома) позволяет значительно снизить риск развития нежелательных эффектов прежде всего за счет снижения дозы наркотических анальгетиков. Кроме того, купирование болевого синдрома препаратами группы НПВП одновременно является патогенетической терапией асептического воспаления, развивающегося в паренхиме поджелудочной железы, а также в брюшине и забрюшинном пространстве.

Обоснование и эффективность применения ферментных препаратов для купирования боли при ХП

Важная роль в патогенезе боли при ХП отводится локальным регулирующим пептидам. В физиологических условиях холецистокинин-рилизинг-пептид, который образуется в двенадцатиперстной кишке, стимулирует выработку холецистокинина – сильного стимулятора панкреатической секреции. Дегградация холецистокинин-рилизинг-пептида происходит под влиянием панкреатических протеаз (трипсина). У пациентов с ХП и экзокринной недостаточностью поджелудочной железы поражение ацинарных клеток приводит к дефициту протеаз. Неконтролируемая продукция холецистокинина обуславливает гиперстимуляцию панкреатической секреции, в результате которой повышается внутрипротоковое и паренхимальное давление, которое и вызывает выраженную висцеральную боль. Анальгетический эффект ферментных препаратов при ХП объясняется восстановлением вышеописанной обратной связи.

Назначение препаратов панкреатических ферментов является распространенной практикой в комплексном лечении ХП и других состояний, которые сопровождаются частичной или полной утратой внешнесекреторной функции поджелудочной

железы. Накопленные к настоящему времени данные доказательной медицины позволяют оценить противоболевой эффект различных ферментных препаратов в зависимости от их лекарственной формы, состава и дозы, а также у разных категорий больных ХП.

В рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследованиях препараты панкреатических ферментов без кишечнорастворимой оболочки уменьшали выраженность боли при ХП, тогда как препараты в кишечнорастворимой оболочке оказывали существенно меньший противоболевой эффект. Этому есть логичное объяснение. Доставка активированных протеаз в просвет двенадцатиперстной кишки возможна только при приеме таблетированных ферментов, не защищенных кислотостойкой оболочкой. Лекарственные формы с кишечнорастворимой оболочкой не высвобождают активированные протеазы раньше, чем попадут в тощую или даже подвздошную кишку. Показано также, что препараты с высоким содержанием протеазы больше подходят для купирования боли, а лекарственные средства, содержащие высокую дозу липазы, более эффективны при стеаторее.

При назначении ферментных препаратов для купирования боли при ХП в клинических исследованиях отмечался высокий процент ответа на плацебо (до 35%), а также инактивации экзогенных ферментов под действием соляной кислоты желудочного сока и собственных протеаз поджелудочной железы.

Исследования по изучению анальгетического эффекта ферментных препаратов при ХП

В одном из ранних исследований с рандомизацией и двойным слепым назначением панкреатических ферментов для купирования боли пациентам с ХП G. Isaksson et al. получили выраженный анальгетический эффект на фоне применения гранулированного безоболочечного панкреатина. 19 пациентов были разделены на две группы и в течение недели получали препарат панкреатина или плацебо, после чего терапия менялась на противоположную (перекрестный дизайн). Выраженность болевого синдрома оценивали по визуальной аналоговой шкале и с применением специальных опросников. В результате интенсивность панкреатической боли на фоне приема ферментов уменьшалась на 30% по сравнению с плацебо. 15 из 19 участников исследования отмечали значительное облегчение в течение той недели, когда принимали ферментный препарат.

В похожем рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с перекрестным назначением панкреатина и плацебо в течение 4 нед не было получено статистически достоверное уменьшение боли.

В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом перекрестном исследовании прием панкреатина (препарат Viokase) по 6 таблеток 4 раза в сутки в течение 1 мес достоверно уменьшал интенсивность боли у 75% пациентов с ХП легкой и средней степени тяжести. Наиболее эффективный ответ на терапию наблюдался у молодых женщин с идиопатическим ХП, в то время как пациенты с поздними стадиями заболевания и стеатореей не отметили облегчения боли на фоне приема ферментного препарата.

Из 6 рандомизированных контролируемых исследований с применением ферментных препаратов для купирования боли при



М.Б. Щербинина

ХП, результаты которых опубликованы к настоящему времени, в двух полученных положительных результатов от применения препаратов без кишечнорастворимой оболочки, еще в четырех болевой синдром не купировался на фоне назначения капсулированных ферментов в кишечнорастворимой оболочке.

По данным метаанализа этих исследований, количество участников каждого исследования, отметивших уменьшение боли на фоне приема ферментных препаратов, составило в среднем 52% (95% доверительный интервал от 45 до 60%). Авторы метаанализа сделали вывод о том, что ферментные препараты не обеспечивают достоверного уменьшения интенсивности панкреатической боли по сравнению с плацебо. Однако следует учитывать, что в данном метаанализе объединены результаты исследований ферментных препаратов в кишечнорастворимой оболочке и без таковой, поэтому положительный эффект препаратов без кишечнорастворимой оболочки, полученный в отдельных исследованиях, вероятно, был нивелирован отрицательными результатами применения ферментов в кишечнорастворимых лекарственных формах.

Кроме того, у пациентов с идиопатическим ХП и на ранних стадиях заболевания (мелкопротоковый ХП) противоболевой эффект ферментных препаратов оказался наиболее выраженным. Авторы пришли к заключению, что для подтверждения эффективности ферментных препаратов в купировании боли при ХП необходимо провести новые исследования. По-прежнему требуются ответы на вопросы о том, насколько эффективны ферментные препараты как противоболевые средства у пациентов с постоянной или периодической болью, с или без экзокринной недостаточности поджелудочной железы, при алкогольном и идиопатическом ХП, при минимальных или выраженных патологических изменениях протоков.

В то же время таблетированные препараты панкреатина без кишечнорастворимой оболочки признаны безопасными средствами купирования боли при ХП, поэтому их рекомендуется назначать в первую очередь, до применения инвазивных или хирургических методов купирования боли.

Чтобы ферменты, не защищенные кислотостойчивой оболочкой, не разрушались в желудке, их рекомендуется принимать в комбинации с антисекреторными средствами – ингибиторами протонной помпы (ИПП). Применение антисекреторных препаратов способствует повышению pH в просвете двенадцатиперстной кишки, что не только позволяет сохранить активность экзогенных ферментов, но и снижает стимулированную эндогенную секрецию поджелудочной железы.

Когда начинать терапию ферментными препаратами?

Основным показанием к назначению ферментных препаратов при ХП является стеаторея. Наибольшую пользу от приема экзогенных ферментов могут получить больные со снижением массы тела и экскрецией более чем 15 г жира с калом ежедневно. Купирование боли ферментными препаратами показано в первую очередь пациентам с идиопатическим ХП и поражением мелких протоков поджелудочной железы, у которых не эффективна терапия НПВП.

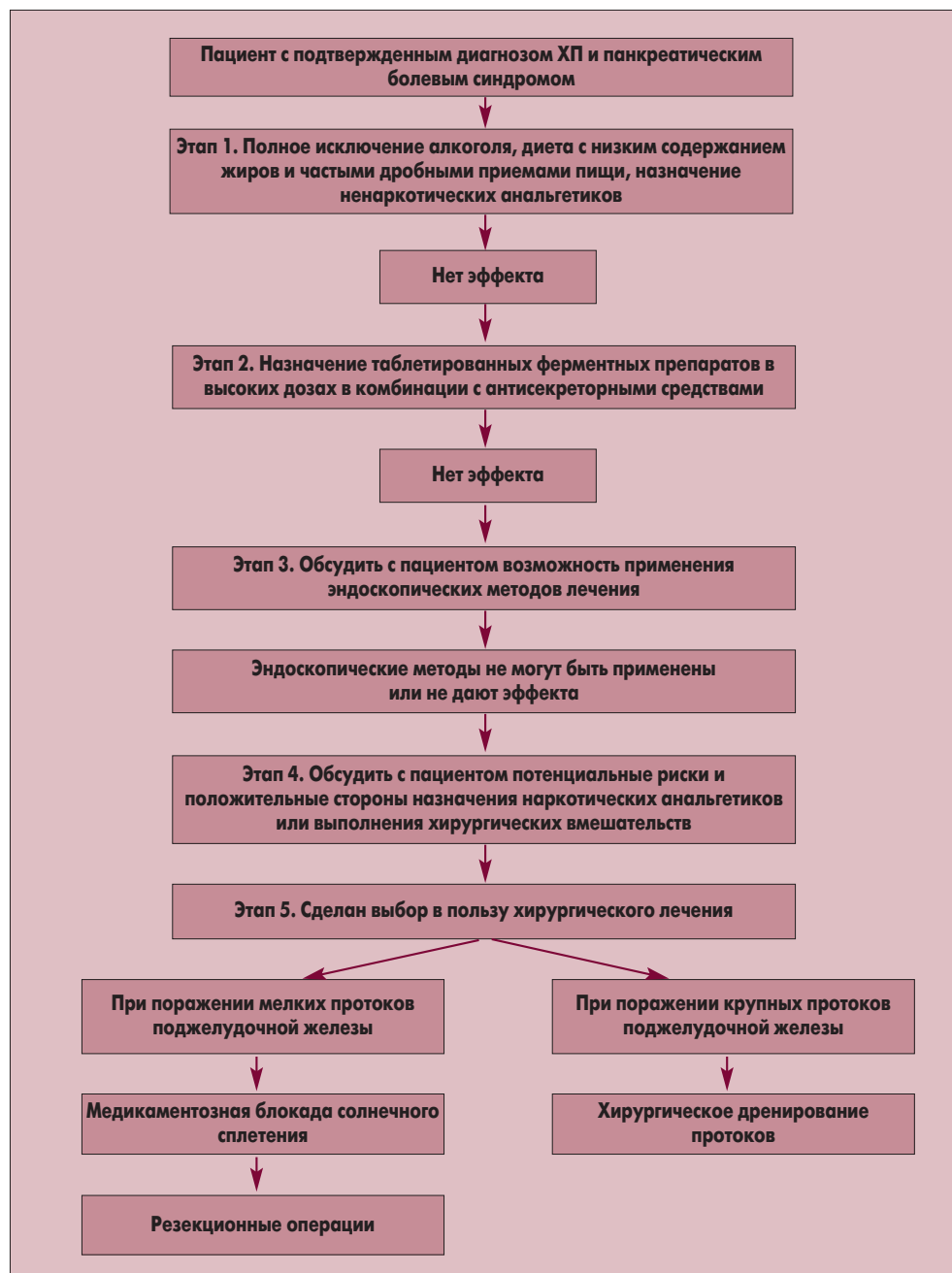


Рис. Алгоритм ведения пациентов с болевой формой ХП (AGA, 1998)

Инвазивные методы лечения

При наличии обструкции протоков поджелудочной железы и нарушении оттока панкреатического секрета консервативное лечение неэффективно. Методами выбора у таких больных являются эндоскопическая дилатация и стентирование стриктур, папиллосфинктеротомия, удаление камней из протоков. Примерно у 1/3 больных малоинвазивные методы не купируют болевой синдром. Эффективными методами оперативного лечения у таких пациентов является латеральная панкреатоюностомия, резекция части поджелудочной железы (обычно хвоста) или панкреоэктомию. Кроме того, альтернативой хирургическим вмешательствам при ХП в настоящее время считается нейрлизис (блокада) солнечного сплетения растворами бупивакаина и стероидных гормонов длительного действия (триамцинолона) под контролем компьютерной томографии или эндоскопической ультразвукографии.

Алгоритм ведения пациентов с болевой формой ХП

Примером пошагового алгоритма лечения боли при ХП может служить клиническое руководство Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), опубликованное в 1998 г. В нем указаны все рассмотренные выше консервативные и оперативные методы купирования панкреатического болевого синдрома с акцентом на индивидуальный подход и право пациента на участие в принятии клинических решений. Больному предлагается вести дневник самонаблюдения, в котором фиксируются характеристики болевого синдрома (частота, длительность приступов, выраженность боли) и изменения в проводимой терапии (добавление или отмена препаратов, реакция на них). Кроме того, для объективизации болевого синдрома пациентам рекомендуется периодически заполнять анкету по оценке качества жизни, в которой учитываются трудовая, социальная и бытовая активность. Анализ дневника самонаблюдения

и анкет лечащим врачом на каждом визите лежит в основе оценки эффективности лечения.

Алгоритм включает пять этапов лечения (рис.). Отсутствие эффекта на одном этапе требует перехода на следующий, при этом предыдущие рекомендации остаются в силе. К первому этапу относятся: соблюдение режима и диетические рекомендации (полное исключение алкоголя, переход на диету с низким содержанием жиров и частыми дробными приемами пищи), назначение ненаркотических анальгетиков. При неэффективности этих мер переходят ко второму этапу – назначению таблетированных ферментных препаратов в высоких дозах (8-12 и более таблеток без кишечнорастворимой оболочки) в комбинации с антисекреторными средствами (предпочтительно ИПП). Если в течение 8 недель терапия ненаркотическими анальгетиками и ферментными препаратами не приносит пациенту существенного облегчения, следует обсудить с ним возможность применения эндоскопических методов (третий этап). В случаях когда эндоскопические методы не могут быть применены или оказались неэффективными, лечащему врачу предлагается совместно с хирургом и пациентом обсудить все возможные потенциальные риски и положительные стороны назначения наркотических анальгетиков или хирургического вмешательства (четвертый этап). Если есть показания к хирургическому лечению и пациент согласен на его проведение, выбор конкретного вида вмешательства (пятый этап) определяется размером вовлеченных в патологический процесс протоков поджелудочной железы. При поражении мелких протоков рекомендуется выполнение медикаментозной блокады солнечного сплетения с последующей резекцией части железы. При поражении крупных протоков показано выполнение дренирующих операций или стентирование.

Список литературы находится в редакции. 3

АНОНС

ДУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевського НАМН України»
 Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
 Харківський національний медичний університет МОЗ України

Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю

«Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»

(Одинадцяті Данилевські читання), 1-2 березня, м. Харків

Місце проведення:

Харківський національний медичний університет МОЗ України
 (пр-т Леніна, 4, корпус Б).

Пріоритетні програмні питання:

- Чинники і механізми формування ендокринопатій
- Епідеміологія ендокринних захворювань: тенденції та прогнози
- Сучасні технології діагностики, терапії і реабілітації пацієнтів з ендокринною патологією
- Удосконалення спеціалізованої ендокринологічної допомоги населенню

У рамках конференції буде проведено семінар «Сучасні підходи до розробки ефективних фармпрепаратів для корекції ендокринної патології».

Оргкомітет:

тел.: +38 (057) 700-45-39, +38 (057) 700-45-42;
 тел./факс: +38 (057) 700-45-38

АНОНС

Українська асоціація остеопорозу
 Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи
 ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
 Харківський національний медичний університет
 Головне управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації

Науково-практична конференція з міжнародною участю

Остеопороз: від дитинства до старості

15-16 березня 2012 р., м. Харків

Питання, що розглядатимуться на конференції:

- Остеопороз у практиці педіатра
- Остеопороз і ревматологічні захворювання
- Глюкокортикоїдіндукований остеопороз
- Остеопороз у разі захворювання внутрішніх органів
- Остеопороз і захворювання крові
- Остеопороз у разі захворювання ендокринної системи
- Остеопороз і хронічна ниркова патологія
- Остеопороз за наявності вроджених захворювань сполучної тканини
- Імобілізаційний остеопороз
- Порушення харчування та остеопороз
- Сучасні методи діагностики остеопорозу
- Особливості лікування остеопорозу
- Шляхи ранньої діагностики та профілактики остеопорозу

У рамках конференції будуть проведені пленарні та секційні засідання, сателітні симпозиуми (лекції, усні та стендові доповіді), круглий стіл.
 Робочі мови: українська, російська, англійська.

Оргкомітет у м. Харкові:

Кафедра пропедевтики педіатрії № 1 Харківського національного медичного університету,
 завідувач кафедри Фролова Тетяна Володимирівна, тел.: (057) 738-03-70.

Відповідальні секретарі:

Атаманова Олена Володимирівна, моб. тел.: (098) 059-50-17;
 Кононенко Олена Володимирівна, моб. тел.: (067) 738-28-73,
 e-mail: ostpor@yandex.ua