

Тема номера

К.А. Просоленко, к.м.н., Харьковский национальный медицинский университет; А.С. Шалимова, к.м.н., Харьковская медицинская академия последипломного образования

Лекарственный панкреатит с позиции практикующего врача

В ряду патологических состояний органов пищеварения, ассоциированных с ятрогенным воздействием, лекарственный панкреатит (ЛП) не относится к часто встречающимся состояниям и существенно уступает медикаментозным гепатопатиям и гастропатиям. По данным зарубежных авторов, частота ЛП составляет от 2 до 5% всех случаев острого панкреатита (ОП), но значительно чаще заболевание встречается в группах риска – среди детей и ВИЧ-инфицированных лиц [4, 16]. Кроме того, учитывая рост заболеваемости патологией поджелудочной железы (ПЖ) в мире, в том числе и в Украине, следует признать, что на эти 5% приходится достаточно большое количество пациентов [1]. При этом в большинстве случаев не учитываются факты возникновения ЛП на фоне уже существующего хронического панкреатита (ХП).

Этиология и патогенез

Панкреотоксичность доказана для более чем 70 лекарственных средств (ЛС) (табл.). При этом наблюдается тенденция к постоянному пополнению данного списка [3, 7].

Существует классификация ЛС по вероятности провоцирования панкреатита [3, 14]:

I класс препаратов (группа высокого риска) – доказано развитие рецидива панкреатита после повторного приема ЛС хотя бы в одном случае (изониазид, метронидазол, тетрациклин, сульфаниламиды);

II класс препаратов (группа возможного риска) – доказано наличие связи с приемом лекарства хотя бы в трех случаях панкреатита + имеет место латентный период характерной для препарата длительности более чем в 75% случаев (эритромицин, метронидазол, 5-аминосалицилаты);

III класс препаратов (группа потенциального риска) – доказано наличие связи с приемом лекарства хотя бы в двух случаях панкреатита, но нет характерного для препарата латентного периода и зависимости между приемом ЛС и рецидивом панкреатита (ампициллин);

IV класс препаратов (группа сомнительного риска) – те же характеристики, что у препаратов III класса, но доказано наличие связи развития панкреатита с приемом препарата не более чем в одном случае (цефтриаксон, нитрофураны).

Лекарственный препарат может быть одновременно отнесен к двум и более классам, чаще всего к I и II. Тяжесть ЛП не зависит от того, к какому классу в отношении вероятности развития заболевания он относится [2, 14].

Латентный период – это время между экспозицией ЛС и возникновением первых клинических симптомов панкреатита. В случаях, когда отсутствует информация о рецидивировании панкреатита при попытке возобновления приема ЛС, наличие латентного периода позволяет подтвердить медикаментозную этиологию ОП. N. Badalov предлагает следующие категории латентного периода: короткий (менее 24 ч), средний (1-30 дней) и длинный (более 30 дней) [4].

Оценка способности того или иного ЛС вызывать ЛП достаточно затруднительна. Относительно большинства препаратов имеются лишь единичные сообщения в литературе, базирующиеся на мнении авторов об отсутствии других вероятных причин возникновения данного случая ОП [1, 3]. Таким образом, сведения об этиологической роли ЛС не всегда адекватны и точны.

Единой концепции патогенеза ЛП не существует. Выдвинуты предположения о развитии ЛП в результате иммуносупрессивного, цитотоксического, метаболического эффектов ЛС, нарушения оттока секрета ПЖ, тромбоза ее сосудов при применении ЛС, а также прямого токсического воздействия медикаментов [1, 14].

Согласно современным представлениям в большинстве случаев ЛП развивается вследствие идиосинкразии (цитостатики, метронидазол, прямого токсического действия ЛС (диуретики, глюкокортикоиды) или сочетания обоих механизмов (сульфаниламиды). Собственно панкреотоксические препараты оказывают дозозависимое действие [10, 16]. Заболевание развивается через короткий

(1-3 дня) или близкий к нему по длительности латентный период. В результате прямого токсического действия некоторых ЛС и/или нарушения оттока панкреатического сока происходит внутриклеточная активация ферментов ПЖ. В дальнейшем образуются очаги некроза и асептического воспаления. Происходит нарушение клеточного метаболизма посредством повышения проницаемости клеточных и субклеточных мембран, которые окружают экскретируемые и лизосомальные гидролазы в ацинарных клетках. Это может вызывать активацию ферментов и аутопереваривание ткани ПЖ. Идиосинкразия подразумевает развитие побочных явлений на фоне применения ЛС в стандартных дозировках [1]. Реакции идиосинкразии не зависят от дозы и непредсказуемы. Ряд ЛС могут оказывать нежелательное воздействие на ПЖ в результате вызываемой ими гиперкальциемии (тиазиды), ишемии (азатиоприн, диуретики), тромбоза сосудов ПЖ (эстрогены), повышения вязкости панкреатического сока (диуретики, пентамидин) или воздействия на сфинктер Одди (некоторые наркотические анальгетики) [8, 10].

Клиника

ЛП практически никогда не бывает хроническим по своему течению [10, 14]. При этом атаки ЛП могут возникать на фоне уже существующего ХП (например, алкогольного или билиогенного). В большинстве случаев ЛП протекает доброкачественно по типу острого отечного панкреатита и имеет благоприятный прогноз [1, 4]. Однако при развитии некротической геморрагической формы ОП может иметь место летальный исход.

Симптомы ОП при медикаментозном поражении ПЖ могут развиваться отсрочено, даже после отмены данного



К.А. Просоленко

ЛС, возможно, вследствие накопления токсических метаболитов ЛС [1, 9]. Некоторые медикаменты, такие как вальпроевая кислота, могут вызывать ЛП спустя недели и даже месяцы после их применения [10, 11]. Реакции гиперчувствительности развиваются также при использовании других ЛС: цитостатиков, метронидазола, аminosалицилатов и сульфаниламидов. Для этих препаратов типично развитие ЛП в течение первого месяца их применения [1, 5, 12]. Некоторые медикаменты, например парацетамол, могут вызывать ЛП даже после однократного приема препарата [10].

Диагностика

Диагноз ЛП сложен, а его установление основывается на трех важнейших клинико-анамнестических моментах [3, 4, 14]:

- четких критериях, подтверждающих наличие собственно панкреатита;
- исключении более частых причин панкреатита (употребление алкоголя, микролитиаз);
- доказательстве наличия связи панкреатита с приемом ЛС.

При этом относительно второго пункта следует помнить, что пациенты с билиогенным или алкогольным панкреатитом также могут принимать различные панкреотоксические препараты, в том числе для лечения собственно ХП. В таких случаях факт ухудшения самочувствия воспринимается как очередное обострение ХП, и чаще всего возможность возникновения лекарственной панкреотоксичности не учитывается. У таких пациентов установить диагноз ЛП очень сложно, и правильнее будет говорить о панкреатите смешанной этиологии. Течение заболевания на фоне дальнейшего приема соответствующего препарата становится тяжелым,

Таблица. ЛС, ассоциированные с панкреатитом [1, 4, 13, 15, 16]	
Класс ЛС	Представители данного класса ЛС
Противовирусные препараты, в том числе для лечения ВИЧ	Ламивудин, интерферон, рибавирин, диданозин, нелфинавир
Антибактериальные препараты	Макролиды (особенно эритромицин), изониазид, метронидазол, нитрофурантоин, цефтриаксон, триметоприм/сульфаметоксазол, ампициллин, рифампицин, тетрациклин
Диуретики	Фуросемид, тиазидные диуретики
Препараты, применяющиеся для лечения заболеваний пищеварительного тракта	Антисекреторные средства (циметидин, ранитидин, омепразол), октреотид, пропופол (при проведении эндоскопических вмешательств)
Препараты, применяющиеся для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	Прокаинамид, α-метилдопа, ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл), амиодарон, лозартан, амлодипин, некоторые статины и фибраты
Иммуносупрессанты/цитостатики	L-Аспарагиназа, дексаметазон, циклоsporин, паклитаксел, такролимус, азатиоприн, 6-меркаптопурин
Средства, применяемые в психиатрии и неврологии	Вальпроевая кислота, клозапин, карбамазепин, рисперидон, сертралин
Другие часто применяемые ЛС	Кодеин, эстрогены, алендронат натрия, нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, ацетаминофен, напроксен, диклофенак, сулиндак), метформин, орлистат, даназол, эрготамин



Рис. Компьютерная томография органов брюшной полости (после контрастирования), на которой видны нечеткие контуры хвоста ПЖ с перипанкреатическими воспалительными изменениями, характерными для ОП. Изменения возникли на фоне приема фитопрепарата для лечения аденомы предстательной железы (Brumhant J., 2011)

непрерывно рецидивирующим, резистентным даже к правильно подобранной терапии.

В научной литературе описано всего лишь около трехсот наблюдений абсолютно доказанного ЛП [3, 16]. Сложность диагностики связана также с тем, что заболевание редко сопровождается симптомами аллергии (эозинофилией, крапивницей и др.).

Среди лабораторных методов исследования проводят оценку уровня С-реактивного белка в крови, который может быть существенно повышен [1, 14]. В остальном диагностика и лечение ЛП не отличаются от традиционных подходов. Определяют содержание амилазы, липазы, фосфолипазы А2, трипсина, эластазы-1 в крови. Как правило, отмечается повышение активности этих ферментов [2].

Самым доступным и недорогим инструментальным методом диагностики панкреатита, в том числе ЛП, является ультразвунография. Возможно выявление увеличения размеров и снижения эхогенности ткани ПЖ, расширения протоковой системы ПЖ, иногда в сочетании с признаками билиарной обструкции, сгущения панкреатического сока и/или желчи и других признаков. Также важно отследить динамику патологических изменений.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография, холангиопанкреатография проводятся по показаниям и позволяют выявить неоднородность структуры, наличие кист или псевдокист ПЖ, зону некроза при помощи контрастирования (рис.). Стало доступным проведение эндоскопического ультразвукового исследования ПЖ. Для исключения других причин панкреатита возможно проведение обзорного рентгенологического исследования брюшной полости, что позволяет выя-

вить кальцификацию ПЖ (чаще при алкогольном панкреатите) или конкременты в желчевыводящих путях (при билиогенном панкреатите).

Кроме того, выделяют три уровня доказательств наличия острого повреждения ПЖ [1, 4]:

- определенный ОП, если визуализирующие методы исследования (компьютерная томография, ультразвунография), а также лапаротомия или аутопсия подтверждают наличие панкреатита;
- возможный панкреатит, если типичные симптомы сопровождаются трехкратным повышением уровня амилазы и/или липазы в сыворотке крови;
- вероятный панкреатит, если диагноз ставится на основании абдоминального болевого синдрома при отсутствии повышения уровня амилазы крови или при наличии бессимптомного повышения ферментов.

Лечение

В первую очередь отменяют препарат или препараты, вызвавшие панкреатит.

Учитывая, что ЛП может быть обусловлен целым рядом различных медикаментозных средств, к его лечению следует подходить крайне осторожно, так как любое лекарственное воздействие может окончательно дестабилизировать состояние пациента [1, 17]. В связи с этим прежде всего необходимо использовать немедикаментозные методы. К ним относятся голод, парентеральное и энтеральное питание, искусственная гипотермия проекции ПЖ и др. [3].

Следует особо оговорить круг спазмолитических препаратов, оказывающих действие на сфинктер Одди, так как далеко не все спазмолитики эффективны в этом отношении. Спазмолитическим действием в отношении сфинктера Одди обладают [2, 14]: мебеверин, М-холинолитики, ингибиторы фосфодиэсте-

разы, нитраты, баралгин, блокаторы кальциевых каналов, новокаин и др. Препаратом выбора для коррекции тонуса сфинктера Одди при ЛП является мебеверин – блокатор натриевых каналов, поскольку он ликвидирует спазм сфинктера, но не вызывает гипотонии [3]. При назначении ЛС для создания функционального покоя ПЖ следует помнить о том, что прием ряда традиционных препаратов нежелателен при ЛП. Это связано с тем, что многие из этих ЛС фигурируют в списке препаратов, относительно которых зафиксированы случаи панкреотоксичности [3, 10]. Это касается некоторых блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (циметидин, ра+нитидин), омепразола, октреотида, 5-фторурацила [4, 6].

Безопасными препаратами в этом отношении являются:

- другие ингибиторы протонной помпы (лучше второго поколения, например пантопрозол);
- селективные М-холинолитики (пирензепин, прифиния бромид);
- невоспасающиеся антациды (гидроксид магния и гидроксид алюминия);
- ферментные средства (лучше животного происхождения).

Для снижения риска бактериальных осложнений, транслокации кишечной флоры показаны пребиотики (преимущества в этом отношении имеют препараты лактулозы).

Таким образом, несмотря на относительную редкость ЛП, практикующий врач на любом этапе своей деятельности может столкнуться с проявлениями панкреотоксичности большого спектра лекарственных препаратов. При этом, особенно если учитывать сложность постановки данного диагноза, своевременное выявление этого состояния позволит оказать больному адекватную помощь.

Литература

1. Гринев А.Е., Богун Л.В. Лекарственный панкреатит // Ліки України. – 2011. – № 7. – С. 56-60.
2. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. – Донецк: Лебедь, 2000. – 416 с.
3. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Положительные и отрицательные стороны антибиотикотерапии при заболеваниях поджелудочной железы // http://immuno.health-ua.com/article/95.html
4. Badalov N., Baradaran R., Iswara K. et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 5. – P. 648-661.
5. Chaudhari S., Park J., Anand B.S. et al. Acute pancreatitis associated with interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C // Dig. Dis. Sci. – 2004. – P. 1000-1006.
6. Eland I.A., Alvarez C.H., Stricker B.H., Rodriguez L.A. The risk of acute pancreatitis associated with acid-suppressing drugs // Br. J. Clin. Pharmacol. 2000. – Vol. 49. – P. 473-478.
7. Eland I.A., Sundstrom A., Veto G.P. et al. EDIP Study group of the European Pharmacovigilance Research Group. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-control study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP) // Scand. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41. – P. 1484-1490.
8. Fernandez J., Sala M., Panes J. et al. Acute pancreatitis after long-term 5-aminosalicylic acid therapy // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92. – P. 2302-2303.
9. Magill P., Ridgway P.F., Conlon K.C., Neary P.A. A case of probable ibuprofen-induced acute pancreatitis // JOP. – Vol. 7. – 2006. – P. 311-314.
10. Mallory A., Kern F.J. Drug-induced pancreatitis: a critical review // Gastroenterol. – 1980. – Vol. 78. – P. 813-820.
11. Rodier J.M., Pujade-Lauraine E., Batel-Copel L. et al. Granisetron-induced acute pancreatitis // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 1996. – P. 132-133.
12. Romero Ganuza F.J. Pancreatitis associated with metronidazole // Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 31. – P. 264-265.
13. Sundstrom A., Blomgren K., Alfredsson L., Wiholm B.E. Acid-suppressing drugs and gastroesophageal reflux disease as a risk factors for acute pancreatitis: results from a Swedish Case-Control Study // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. – 2006. – Vol. 15. – P. 141-149.
14. The Pancreas / Ed. H.G. Beger et al. – Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998. – Vol. 1. – 885 p.
15. Thisted H., Jacobsen J., Munk E.M. et al. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study // Al. Pharmacol.&Therap. – 2006. – Vol. 23. – P. 185-190.
16. Trivedi C.D., Pitchumoni C.S. Drug-induced pancreatitis: an update, J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – P. 709-716.
17. Youssef S.S., Iskandar S.B., Scruggs J., Roy T.M. Acute pancreatitis associated with omeprazole // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 43 (12). – P. 558-561.



Передплата на 2012 рік!

Здоров'я України

ТОВ «Здоров'я України»
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 1,
тел./факс 0 (44) 391-54-76
ЄДРПОУ 25276619, р/р 26001060209962 у філії
Київське відділення «Приватбанк», Розрахунковий Центр м. Києва,
МФО 320649, ІПН 252766126594,
свідоцтво платника податку № 39086545
Є платником податку на прибуток на загальних підставах

Рахунок № 5 П-12/12
від «___» _____ 2012р.

№	Назва видання	Кількість комплексів	Ціна без ПДВ (грн.)		Сума до сплати без ПДВ
			І півріччя 2012 року (січень-червень)	2012 рік (січень-грудень)	
1.	«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»	1	300,00 (12 номерів)	600,00 (24 номери)	
2.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
3.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
4.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»	1	150,00 (3 номери)	300,00 (6 номерів)	
5.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
6.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	1	150,00 (3 номери)	300,00 (6 номерів)	
7.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
8.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
9.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
10.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
11.	Журнал «Природна медицина / Medical Nature»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
12.	Журнал «Серцева недостатність»	1	-	150,00 (3 номери)	
			Разом без ПДВ:		
			ПДВ:	0,00	
			Всього з ПДВ:		

(Пільга згідно з пп. 5.1.2. Закону України «Про податок на додану вартість») Всього на суму: _____ грн. _____ коп. Без ПДВ

Генеральний директор

Головний бухгалтер



Л.В. Жданова

Т.Є. Пашенко

ПРИМІТКА. Передплатник заповнює рахунок до сплати згідно з обраними виданнями та передплатним періодом.

Своєчасна доставка видань здійснюється за умови отримання редакцією заповненої картки – доручення.

Заповніть картку-доручення та надішліть її на адресу редакції у зручний для Вас спосіб:

- факсом – 0 (44) 391-54-76
- поштою – ТОВ «Здоров'я України», м. Київ, 03151, вул. Народного ополчення, 1.
- електронною поштою – podpiska@health-ua.com

КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ

Назва організації												
П.І.Б. та посада передплатника												
Поштова адреса												
Тел. (____) _____ Факс _____ E-mail _____ код міста _____												
Зазначте період передплати на 2012 рік та кількість примірників на місяць												
Видання	Місяць передплати											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гепатологія, хіміотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»												
Журнал «Природна медицина / Medical Nature»												
Журнал «Серцева недостатність»												