

УДК: 616.37-085.33.015.4.035

Терапия лекарственного панкреатита

Н.Б. Губергриц, Г.М. Лукашевич, Ю.А. Загоренко

Донецкий государственный медицинский университет, г. Донецк

Ключевые слова: лекарственный панкреатит, немедикаментозное лечение, лекарственная терапия, Креон, Дуспаталин, энтеропанкреатический синдром

Лозунгом клинической фармакологии должно быть: «Поменьше лекарств — только совершенно необходимые», — а не «Что бы ещё дать больному?»

Б.Е. Вотчал, выдающийся советский терапевт, клинический фармаколог

Учитывая, что лекарственный панкреатит может быть вызван массой различных медикаментозных средств [35], к его лечению следует подходить крайне осторожно, так как любое лекарственное воздействие может усугубить течение заболевания. В связи с этим, прежде всего, необходимо воспользоваться возможностями немедикаментозных методов. К ним относятся: голод, парентеральное, энтеральное питание, искусственная гипотермия проекции поджелудочной железы (ПЖ), рентген-терапия.

Парентеральное питание проводят белковыми гидролизатами и жировыми эмульсиями, которые имеют и антиферментное значение, являясь мишенями для иммобилизации циркулирующей в крови липазы [12].

Парентеральное питание должно включать гипертонический раствор декстрозы; кристаллические аминокислоты; эмульсии жи-

ров для предотвращения дефицита жирных кислот (за исключением больных панкреатитом, вызванным гиперлипидемией); ежедневную норму электролитов, витаминов и микроэлементов; инсулин для контроля за гипергликемией [7].

При выраженном болевом синдроме голод и парентеральное питание могут быть недостаточно эффективны. В этих случаях для подавления секретинного механизма стимуляции панкреатической секреции проводят аспирацию желудочного и дуоденального содержимого через назогастродуоденальный зонд с приёмом дегазированных щелочных минеральных вод.

Удалением желудочного содержимого и дуоденального химуса достигается разрыв ферментосубстратных и парасубстратных взаимоотношений в ДПК. После окончания аспирации сложно перейти на энтеральное питание [3].

Длительный голод и аспирация нецелесообразны, т. к. усиливают темп липолиза, вызывают гипо- и диспротеинемии, метаболический ацидоз, уменьшение объёма циркулирующей крови, углубление дегенеративных изменений ПЖ, повышают риск транслокации кишечной флоры и бактериальных осложнений панкреатита [3, 25]. Поэтому, хотя парентеральное питание в большей мере, чем энтеральное, способствует функциональному покою ПЖ, длительность первого не должна превышать 3-4 суток. Чем дистальнее вводятся в пищеварительный тракт при энтеральном питании нутриенты, тем меньше стимулируется ПЖ, т. к. исключаются мозговая, желудочная фазы и дуоденальная подфаза секреции ПЖ [7]. Преимущества энтерального питания — уменьшение пареза кишечника; стимуляция кишечной интеграции и слизистого барьера кишки, что снизф-

фектом [14]. Охлаждение зоны ПЖ до 30-35 °С осуществляют с помощью специальных аппаратов («Гипотерм») или пузыря со льдом [2, 34].

Хотя рентген-терапия при лечении банального панкреатита используется как крайняя мера при некупируемом болевом синдроме, при лекарственном панкреатите он является одним из предпочтительных. Регионарная лучевая рентген-терапия тормозит продукцию ферментов ПЖ, способствуя созданию «функционального покоя» органа. Назначают 4-6 сеансов по 30-40 Рад.

При недостаточной эффективности немедикаментозных средств необходимо прибегнуть к лекарственной терапии, при которой назначаются следующие группы средств:

1. спазмолитики (коррекция тонуса сфинктера Одди)
2. антисекреторные средства
3. ферментные препараты
4. эссенциальные фосфолипиды
5. антиоксиданты;
6. антигистаминные средства — при аллергическом генезе панкреатита
7. профилактика бактериальных осложнений (лактолоза)
8. синдромная терапия (дезинтоксикация, выравнивание электролитных сдвигов и т. д.).

К выбору препарата следует относиться очень осторожно, тщательно выбирая те средства, которые не являются панкреотоксичными и редко вызывают аллергические реакции. В связи с этим желательно не назначать антибиотики, ингибиторы протеаз и т. д. К счастью, в большинстве случаев лекарственный панкреатит протекает легко, кроме заболевания, вызванного приёмом вальпроатов, пентамидина, дидеоксинозина [35].

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 Дуспаталин (мебеверин), М-холинолитики, ингибиторы фосфодиэстеразы, нитраты, гимекромон, баралгин, новокаин, блокаторы кальциевых каналов, хлорпромазин, холецистокинин и церулеин, глюкогон, агонисты бета2-адренорецепторов, эуфиллин. Последний препарат обладает также антицитокинным эффектом, однако назначать его при гиперферментемических панкреатитах следует с большой осторожностью из-за способности стимулировать внешнюю секрецию ПЖ через механизм цАМФ [15, 16, 18, 19, 20, 24].

Препаратом выбора для коррекции тонуса сфинктера Одди при лекарственном панкреатите, как, впрочем, и при хроническом панкреатите другой этиологии, является Дуспаталин — блокатор натриевых каналов. Особая ценность Дуспаталина при лекарственном панкреатите связана с тем, что препарат действует селективно по отношению к пищеварительному тракту, в том числе к сфинктеру Одди, то есть не оказывает общих, системных эффектов. В связи с этим возможность побочного действия минимальна.

Особенностью препарата Дуспаталин является также то, что гладкомышечные сокращения подавляются не полностью, т. е. сохраняется нормальная перистальтика после подавления гипермоторики. Действительно, не существует известной дозы мебеверина, которая бы полностью ингибировала перистальтику, т. е. вызвала бы гипотонию. Экспериментально доказано, что мебеверин обладает двумя эффектами [17]. Так, во-первых, препарат оказывает антиспастический эффект, снижая проницаемость гладкомышечных клеток для ионов натрия. Во-вторых, он непрямым образом уменьшает отток ионов калия и, вследствие этого, не вызывает гипотонии. В терапевтических дозах мебеверин обладает прямым бло-

кирующим действием на натриевые каналы, что, собственно, и способствует ограничению притока натрия и предотвращению следующего за ним мышечного спазма. Это действие мебеверина нарушает события первого этапа механизма сокращения гладкомышечной клетки. Вторая сторона действия мебеверина заключается в следующем. В стенке пищеварительного тракта имеются альфа1-адренорецепторы, ассоциированные с депо ионов кальция. Это депо постоянно восстанавливает уровень кальция из внеклеточной среды. Стимуляция альфа1-адренорецепторов способствует мобилизации ионов кальция из депо внутрь клетки, что, в свою очередь, приводит к открытию каналов для ионов калия и, следовательно, к снижению тонуса гладкомышечной клетки. Мебеверин блокирует наполнение депо внеклеточным кальцием. Если альфа1-адренорецептор активируется в присутствии препарата, депо после опустошения не может снова пополниться. В результате отток ионов калия из клетки прекращается, гипотонии или релаксации не возникает [17]. Это и является основой важнейшего преимущества Дуспаталина, которое заключается в нормализации тонуса гладких мышц кишечника и сфинктера Одди.

А.В. Амелин (2001) [1] проанализировал действие мебеверина с точки зрения клинической фармакологии. При приёме внутрь более 90% дозы мебеверина всасывается в кишечнике, но в неизменённом виде препарат в крови не

определяется, так как он метаболизируется до неактивных продуктов в стенке кишки и в печени, поэтому действует только на пищеварительный тракт. Метаболиты выводятся с мочой. Кумуляции мебеверина в организме человека не происходит, поэтому даже у пожилых людей нет необходимости изменять его дозу [1].

Мебеверин (Дуспаталин) за-

регистрован в 74 странах и широко используется в течение 35 лет как эффективный спазмолитик [1].

Безопасность мебеверина подтверждается 35-летним опытом его применения в широкой практике, а также результатами клинических исследований более чем у 3500 пациентов. За этот период времени какие-либо серьезные нежелательные реакции зарегистрированы не были. В клинических исследованиях достоверных различий частоты нежелательных эффектов при лечении мебеверин (в том числе в высокой дозе) и плацебо не выявлено. При повышении дозы препарата переносимость его не ухудшалась. Как указано выше, мебеверин не обладает антихолинергической активностью и, соответственно, не вызывает побочных реакций, свойственных атропину. Мебеверин можно назначать при глаукоме и гиперплазии предстательной железы, когда противопоказаны холинолитические средства. По данным контролируемого исследования, частота нежелательных реакций при лечении мебеверин (13%) была в 3 раза ниже, чем при использовании антихолинергического препарата дицикломина (39%) [1].

С позиций медицины, основанной на доказательствах, мебеверин имеет преимущества, так как его эффективность и оптимальная доза установлены в рандомизированных контролируемых исследованиях [1].

Кроме того, Дуспаталин имеет следующие преимущества:

Действие непосредственно на гладкомышечную клетку, что позволяет получить предсказуемый клинический результат.

Отсутствие влияния на холинергическую систему (не имеет атропиноподобных эффектов).

Медленное высвобождение из капсул при пассаже по кишке (продолжительное действие). Эта особенность препарата очень важна для обеспечения стабильно-

го эффекта, т. е. однократный приём капсулы Дуспаталина обеспечивает отсутствие спазмов и гипотонии гладких мышц кишечника и сфинктера Одди как минимум в течение 12 часов без эпизодов ослабления действия препарата, характерных для подавляющей части спазмолитических средств. Кроме того, пролонгированное действие Дуспаталина, естественно, позволяет принимать его лишь 2 раза в сутки. Этим обеспечивается более надёжное выполнение больным рекомендаций врача и, следовательно, реализация потенциальных возможностей препарата.

В лечении панкреатита, в частности билиарного, особенно важно то, Дуспаталин купирует боли, связанные с дисфункцией жёлчного пузыря и сфинктера Одди, в том числе после холецистэктомии [9, 10, 11], а также у больных на физико-химической [8] и клинически выраженной стадиях желчнокаменной болезни [9].

В лечении панкреатита особенно важно уникальное преимущество Дуспаталина, которое состоит во влиянии только на изменённый тонус сфинктера Одди, в способности устранить его спазм и не вызвать гипотонию, то есть фактически свойство корректировать тонус этого сфинктера. Развитию панкреатита и панкреатической боли способствует как гипертонус сфинктера Одди, ведущий к внутрипротоковой гипертензии, так и его недостаточность, ведущая к дуоденопанкреатическому рефлюксу с активацией панкреатических ферментов в вирсунговом протоке. Устраняя спазм сфинктера Одди и не допуская его недостаточности, Дуспаталин блокирует оба механизма развития панкреатита и купирует панкреатическую боль. Неспособность вызвать недостаточность сфинктера Одди делает Дуспаталин спазмолитиком выбора в лечении панкреатита, так как другие спазмолитики этой особенности не

имеют.

В клинике внутренних болезней №1 Донецкого государственного медицинского университета Дуспаталин назначают в качестве базисного средства подавляющей части больных хроническим панкреатитом с прекрасными результатами.

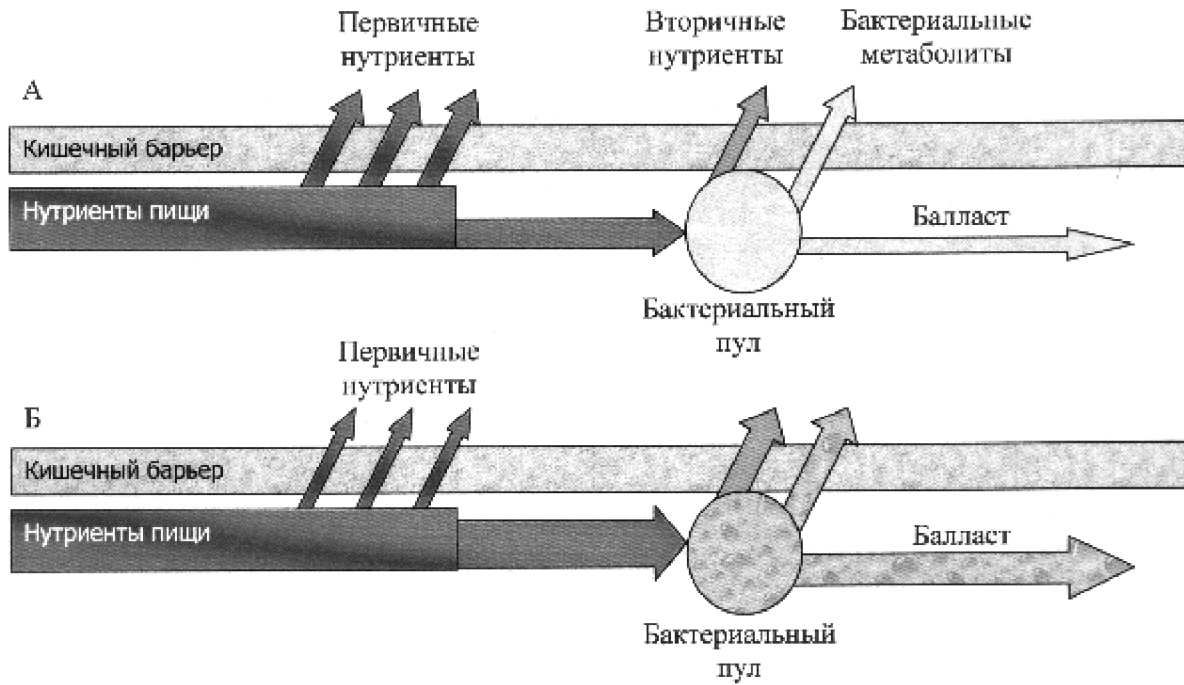
При назначении средств для создания «функционального покоя» ПЖ следует помнить, что ряд традиционных препаратов нежелательны при лекарственном панкреатите, так как описаны случаи, когда эти средства сами вызывали лекарственное поражение ПЖ: циметидин [21, 27, 29], ранитидин [26], октреотид (Сандостатин) [30], 5-фторурацил [22, 28, 31, 33].

Препаратами выбора в этом отношении являются:

- Ингибиторы протонной помпы
- М-холинолитики селективные (Гастроцепин)
- Невсасывающиеся антациды (Маалокс)
- Ферментные препараты

Остановимся подробнее на ферментных препаратах. Так как лекарственный панкреатит обычно протекает остро или в виде рецидивирующих атак при повторных приёмах препарата-«виновника», то функциональная недостаточность ПЖ развивается редко. То есть, ферментные препараты при лекарственном панкреатите необходимы преимущественно для торможения панкреатической секреции и уменьшения болевого синдрома. Доказано, что панкреатическая боль при назначении ферментных препаратов уменьшается вследствие «включения» обратной связи, когда высокий уровень протеаз в дуоденальном просвете способствует торможению собственной панкреатической секреции.

Опубликованы результаты рандомизированного исследования, результаты которого указывают на статистическое достовер-



ное уменьшение болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом при приёме двухоболочечного микросферического препарата (уровень В доказательной медицины). Следует отметить, что больные сами регулировали дозу препарата, выбирая такую, которая приводила к снижению интенсивности боли [32]. Оказалось, что больные принимали для купирования боли 480-960 Ед. Ф.Л.Р. протеаз на приём, то есть достаточно 1-2 капсулы Креона 10000 или 1 капсулы Креона 25000 (при необходимости возможен приём и большей дозы, например, разовая доза 2-3 капсулы). Важно отметить, что такое лечение было эффективным и у больных с тяжёлой панкреатической недостаточностью, так как она может быть самостоятельной причиной боли при хроническом панкреатите.

И ещё один важный момент, определяющий преимущества Креона перед другими ферментными препаратами в лечении лекарственного панкреатита. Активным веществом Креона является панкреатин F, который получается с помощью усовершенствованной технологии, когда меньшему количеству панкреатина соответствует более высокая активность

ферментов (ранее использовался панкреатин Т). Более качественная, более очищенная основа Креона делает его препаратом выбора в лечении лекарственного панкреатита [23].

При лекарственном панкреатите, как при любой панкреатической атаке, имеет место риск развития бактериальных осложнений, патогенез которых продемонстрирован на рис. 1.

При панкреатической атаке, в том числе при лекарственном панкреатите, развивается феномен «уклонения» ферментов в кровь, составной частью которого является не только повышение активности ферментов ПЖ в крови (моче), но и уменьшение поступления этих ферментов в двуденальный просвет. В результате развивается мальабсорбция, то есть уменьшается всасывание нутриентов пищи из-за снижения гидролиза химуса (рис. 1, Б). Объём недостаточно гидролизованых в просвете кишки увеличивается, они являются питательной средой для различных бактерий. Происходит увеличение бактериального пула, в основном за счёт Грам-негативной флоры. Вследствие этого увеличивается объём вторичных нутриентов, которые всасываются в кровь (их

гидролиз происходит с помощью ферментов бактерий), возрастает количество бактериальных метаболитов, проникающих через кишечный барьер, а также объём балласта (то есть, увеличивается объём кала — один из признаков «панкреатического стула»). Поступление в кровь большого количества бактериальных метаболитов, в том числе эндотоксина *Escherichia coli*, способствует усугублению воспаления ПЖ. Кроме того, увеличивается проницаемость кишечного барьера и для самих бактерий, возрастает риск бактериальных осложнений. Такой патогенез энтеропанкреатического синдрома является обоснованием для назначения при панкреатических атаках любой этиологии (особенно при лекарственном панкреатите, когда следует воздержаться от профилактического назначения антибиотиков) про- и пребиотиков. В этом аспекте эффективен Дуфалак (лактозула). Важно, что сам Дуфалак не всасывается, поэтому вероятность системных побочных эффектов сведена до минимума. Эффективность Дуфалака при эндотоксемии, синдроме избыточного бактериального роста в кишке доказана многочисленными рандомизированными исследования-

ми [6].

И в заключение нашей статьи напомним высказывание Уильяма Шекспира, иллюстрирующее любое язвенное заболевание:

«И добродетель стать пороком может,
Когда её неправильно приложат»

Литература

- 1 Амелин А.В. Клиническая фармакология мебеверина (Дюспаталина) и его роль в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // *Клин. фармакология и терапия.* — 2001. — № 1. — С. 1-4.
- 2 Андрейчин С.М., Лихацька Т.В. Принципи лікування панкреатитів // *Вісн. наук, дослід.* — 2004. — № 1. — С. 6-9.
- 3 Брискин Б.С., Рыбаков Г.С. Хирургическое лечение острого панкреатита // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* — 2000. — №2. — С. 67-74.
- 4 Пубергриц Н.Б., Загоренко Ю.А. Антибиотики в панкреатологии: защитники или агрессоры? // *Крымский терапевтический журнал.* — 2004. — №1. — С. 49-56.
- 5 Пубергриц Н.Б., Лукашевич Г.М. Лекарственный панкреатит // *Ліки України.* — 2004. — №5. — С. 44-48.
- 6 Дегтярёва И.И., Скопиченко С.В. Дуфалак: классическое применение и перспективы. — Киев: Атлант ЮЭмСи, 2003. — 233 с.
- 7 ДиМагно Ю.П. Определение степени тяжести и лечение острого панкреатита // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 1998. — № 5. — С. 88-90.
- 8 Дюспаталин при физико-химической стадии желчнокаменной болезни Максимов, С. Бунтин, С. Каратаев и др. // *Врач.* — 2003. — № 5. — 10 С. 47-49.
- 11 Ильченко А.А., Селезнёва Э.Я. Дюспаталин (мебеверин) в купировании боли при желчнокаменной болезни // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* — 2002. — № 3. — С. 2-3.
- 12 Ильченко А.А., Быстровская Е.А. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомия // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* — 2002.
- №4. — С. 21-22.
- 13 Климов А.Е. Дюспаталин в терапии функциональных заболеваний кишечника и желчевыводящих путей // *Рус. мед. журн.* — 2003. — Т. 11, №5. — С. 2-3.
- 14 Кокуева О.В. Лечение хронического панкреатита // *Клин. медицина.* — 1999. — №8. — С. 41-46.
- 15 Коротько Г.Ф. Секрета поджелудочной железы. — М.: Триада-Х, 2002. — 224 с.
- 16 Костюченко А.Л., Филин В.И. Неотложная панкреатология. — СПб.: Деан, 2000. — 480 с.
- 17 Кристен М.О. Новый класс антагонистов кальция, обладающих селективным действием на желудочно-кишечный тракт // *Моторика толстой кишки: Патофизиологические и терапевтические аспекты.* — М., 1999. — С. 3-15.
- 18 Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России. — М.: Астра-ФармСервис, 2004. — 1488 с.
- 19 Функциональные заболевания кишечника и желчевыводящих путей: вопросы классификации и терапии // *Международ. бюл.: Гастроэнтерология.* — 2001. — № 5. — С. 1-4.
- 20 Циммерман Я.С. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний. — Пермь: Перм. мед. акад., 2003. — 288 с.
- 21 Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит. — Пермь: Перм. мед. акад., 2002. — 252 с.
- 22 Шульпекова Ю.О. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов, применяемых в практике гастроэнтеролога // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* — 2002. — № 5. — С. 6-11.
- 23 Arnold F., Doyle P.J., Bell G. Acute pancreatitis in a patient treated with cimetidine // *Lancet.* — 1978. — Vol. 1. — P. 382-383.
- 24 Calvo D. Pancreatitis associated with chemotherapy // *Cancer.* — 1980. — Vol. 45. — P. 1278-1283.
- 25 Creon / Ed. M.A. Rudmann. — Hannover (Germany): Solvay Pharmaceuticals GmbH, 2000. — 84 p.
- 26 Endoscopic lithotomy of common bile duct stones with sublingual nitroglycerin and guidewire / N.Uchida, T.Ezaki, S.Hirabayashi et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92, No 9. — P. 1411-1412.
- 27 35th European Pancreatic Club Meeting : Conference bull. — Liverpool, 2003. — P. I.
- 28 Herrmann R., Shaw R.G., Fone D.J. Ranitidine associated recurrent acute pancreatitis // *Aust. NZ. J. Med.* — 1990. — Vol. 20. — P. 243-244.
- 29 Joff S.N., Lee F.D. Acute pancreatitis after cimetidine administration in duodenal ulcer // *Lancet.* — 1978. — Vol. 1. — P. 383.
- 30 Newman C.E., Ellis D.J. Pancreatitis during combination chemotherapy // *Clin. Oncol.* — 1979. — Vol. 5. — P. 83-84.
- 31 Nott D.M., De Sousa B.A. Suspected cimetidine induced pancreatitis // *BJCP.* — 1989. — Vol. 43. — P. 264-265.
- 32 Octreotide induced acute pancreatitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome / J.D. Gradon, R.H. Schulman, E.K. Chapnick, D.V. Sepkowitz // *South. Med. J.* — 1991. — Vol. 84. — P. 1410-1414.
- 33 Puckett J.B., Butler W.M., McFarland J.A. Pancreatitis and cancer chemotherapy // *Ann. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 97. — P. 453.
- 34 Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency / O.J. Ramo, P.A. Puolakkainen, L. Seppala, T.M. Schroder // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 24. — P. 688-692.
- 35 Socinski M.A., Garnick M.B. Acute pancreatitis associated with chemotherapy for germ cell tumors in two patients // *Ann. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 108. — P. 567-568.
- 36 Stiff R.E., Morris-Stiff G.J., Torkington J. Hypothermia and acute pancreatitis : Myth or reality? // *J. R. Soc. Med.* — 2003. — Vol. 96, No 5. — P. 228-229.
- 37 Tenner S.M., Steinberg W.M. Drug-induced acute pancreatitis / In: *The Pancreas* / Ed. H.G. Beger, A.L. Warshaw, M.W. Buchler et al. — Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — P. 331-342.

Терапія лікарського панкреатиту

Губерґріц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А.

Ключові слова: лікарський панкреатит, немедикаментозне лікування, лікарська терапія, Креон, Дуспаталін, ентеропанкреатичний синдром.

У статті описані немедикаментозні методи лікування лікарського панкреатиту, а також проаналізовані підходи до лікарської терапії захворювання. Препаратами вибору є Дуспаталін (мебеверін), Креон. Особливу увагу варто приділяти корекції ентеропанкреатичного синдрому. Для цього раціональним засобом є Дуфалак (лактuloза).

Treatment of drug-induced pancreatitis

N.B. Gubergrits, G.M. Lukashevich, Zagorenko Y.A.

Key words: drug-induced pancreatitis, non-medicinal treatment, medicinal therapy, Creon, Duspatalin, enteropancreatic syndrome.

The article presents description of non-medicinal methods of treatment of drug-induced pancreatitis, there have been analyzed approaches to medicinal therapy of the disease. Preparations of choice are the follow: Duspatalin (mebeverin), Creon. A special attention should be paid for correction of enteropancreatic syndrome. The most useful remedy in this case is Duphalac (lactulose).