

Доказательная база применения лекарственных препаратов в лечении хронического панкреатита

М. Ф. Осипенко, Д. С. Бордин, Е. А. Бикбулатова

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, лечение, доказательные исследования, купирование боли, заместительная ферментная терапия

Лечение хронического панкреатита (ХП) представляет собой непростую задачу. Несмотря на то, что это тяжелое, прогрессирующее заболевание, подходы к терапии остаются далекими от совершенства. Основными целями в лечении ХП являются купирование хронической боли, коррекция мальабсорбции как результата экзокринной недостаточности, коррекция эндокринной недостаточности (панкреатогенного сахарного диабета (СД)) и попытка снизить риск развития злокачественного процесса в органе (протоковой аденокарциномы).

Основные причины боли при панкреатите — это повышение давления в протоковой системе, воспаление паренхимы, ишемия, прогрессирующий фиброз, внутри- и внепанкреатическая обструкция. Чаще панкреатическая боль имеет постоянный характер, как правило, достаточно интенсивная, локализованная в эпигастрии, иррадиирующая в спину, нарастающая после обильной жирной пищи (тип В). У ряда пациентов может быть и эпизодический характер боли (тип А) [21, 31].

Высказывалось предположение о том, что по мере развития фиброза возникает феномен «выгорания», сопровождающийся уменьшением интенсивности боли и ее купированием. Однако два проспективных исследования не продемонстрировали ассоциации между длительностью течения ХП и выраженностью боли. Теория «выгорания» полностью отрицается, но спонтанное исчезновение боли возможно [5, 24].

Пожалуй, одним из базовых подходов к уменьшению выраженности боли является коррекция образа жизни, прежде всего включающая отказ от курения и употребления алкоголя. Целый ряд исследований на протяжении многих лет позволяет рекомендовать пациентам отказ от вредных привычек, хотя уровень доказанности (УД) и уровень рекомендаций (УР), например, согласно итальянскому консенсусу ведения больных с ХП соответственно составляет 2b и B в от-

ношении отказа от алкоголя, а также 4 и C в отношении отказа от курения [2, 6, 7, 16, 26, 30].

В основу медикаментозного купирования боли положены рекомендации ВОЗ по трехступенчатому подходу. На первом этапе применяются неопиоидные анальгетики (парацетамол), нестероидные противовоспалительные препараты, включая ингибиторы циклооксигензы 2 (СОХ2). На втором этапе подключаются трамадол, налоксен, кодеинсодержащие препараты, на третьем добавляются опиоиды и рассматривается возможность хирургических вмешательств. Дополнительная терапия, которая может применяться на всех этапах купирования боли, включает трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты, стероиды, психотерапию и некоторые физиотерапевтические подходы [15, 18, 20].

Кохрановский обзор 2013 г. оценил опиоиды для купирования острой панкреатической боли, анализируя пять рандомизированных клинических исследований, включающих в общей сложности 227 больных в возрасте 23–76 лет с преобладанием мужчин. Оценивались разные опиоиды (buprenorphine, pethidine, pentazocine, fentanyl, morphine) с разной формой введения: в/в, в/м, п/к, трансдермально. Показано, что опиоиды обладают реальной возможностью купировать боль. Их применение уменьшает потребность в иной анальгезии и других препаратах и не увеличивает риск осложнений [4].

На сегодняшний день абсолютно очевидно, что причина боли при ХП многокомпонентна, и одним из патогенетических механизмов является воспаление. Естественно предположить положительный эффект при применении антиоксидантов. Так, кохрановский обзор включал 12 рандомизированных клинических исследований с общим количеством пациентов 585 человек, 6 трайлов двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Из 12 исследований 11 посвящены оценке влияния антиоксидантов на болевой синдром. Боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в интервале от 0 до 10 баллов. Продолжительность исследования колебалась от 1 до 6 месяцев. В целом боль уменьшилась в группе больных, применяющих антиоксиданты, (средняя разность) на 0,33, (95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,02, $p=0,04$ — умеренная доказанность). Однако количество больных без боли к концу лечения существенно не отличалось между группами, получающими и не получающими антиоксиданты (относительный риск

(ОР) 1,73, 95% ДИ 0,95–3,15, $p=0,07$). Наилучший эффект получен при применении комбинации аллопуринола с диметилсульфоксидом и комбинации селена, бета-каротина, витаминов С и Е (УД 1b, УР С) [14].

Количество побочных эффектов было больше в группе, получающей антиоксиданты (ОР 4,43, 95% ДИ 1,60–12,29, $p=0,0004$ — умеренная доказанность), аналогично и в перекрестных исследованиях (ОР 5,80, 95% ДИ 1,56–21,53, $p=0,0009$). Возникновение таких побочных эффектов, как головная боль, тошнота, запоры, в 16% заставило прекратить прием антиоксидантов [3, 8, 25, 32].

Только одно исследование по оценке антиоксидантов для купирования острой боли при обострении ХП показало хороший эффект, однако исследование было проведено в 1991 г. Интересно, что у пациентов, получавших антиоксиданты, изменились показатели маркеров фиброза: тромбоцитарный фактор роста АА, трансформирующий фактора роста $\beta 1$, что связывают с редукцией боли [12]. Итоги кохрановского обзора свидетельствуют о невозможности сделать однозначный вывод об эффективности антиоксидантов в купировании боли при ХП.

Двойное слепое рандомизированное исследование 64 больных показало эффективность производного γ -аминомасляной кислоты прегабалина в купировании боли при ХП: прегабалин в течение трех недель по сравнению с плацебо более эффективно купирует боль (36 и 24% соответственно; средняя разность — 12%; 95% ДИ 22–2%; $p=0,02$). Качество жизни, количество побочных эффектов не отличалось между группами. Антиноцицептивный эффект вероятно реализуется через субкортикальные механизмы, блокирование кальциевых каналов [28].

В клиническом исследовании 2-й фазы показано, что внутривенное введение синтетического секретина уменьшает потребность в опиатах, особенно у женщин при рефрактерном варианте боли типа В (базальная оценка по ВАШ составила 5,42 в сравнении с оценкой по ВАШ на 3-й день лечения 3,67; $p=0,07$) [1].

Рефрактерная боль требует эндоскопических и хирургических подходов для декомпрессии, блокады чревного ствола, экстракорпоральной волновой литотрипсии. Хирургическое вмешательство позволяет добиться длительного купирования боли у больных ХП (УД 1a, УР А). Два рандомизированных клинических исследования показали лучший эффект при наложении панкреатоюноанастомоза в сравнении с эндоскопическим лечением (34% в сравнении с 15%). Несмотря на это, частота эндоскопических вмешательств остается выше хирургических, вероятно из-за большей технической сложности [13, 27].

Резюмируя исследования в лечении панкреатического болевого синдрома, рекомендуются следующие подходы: анальгетики, антиоксиданты при наследственном ХП, локсиглумид — антагонист рецепторов холецистокинина. В случае неэффективности — эндоскопическое и хирургическое вмешательство, вплоть до панкреатэктомии с аутотрансплантацией островков Лангерганса в случае тяжелого воспаления и некупирующейся боли (аутотрансплантация островков, возможная в некоторых референтных

крупных центрах, осуществляется также и в целях замедления формирования СД) [22].

Показанием для назначения панкреатических ферментов при панкреатите является синдром мальабсорбции и мальассимиляции (снижение массы тела, явления мальабсорбции, мальдигестии, дефицит нутриентов). Предпочтение отдается кишечнорастворимым ферментам в виде минимикросфер, рН-чувствительным с высоким содержанием липазы (УД 1b, УР А). На каждый прием пищи рекомендуется 25 000–40 000 ЕД в начале лечения; при небольшом объеме пищи при перекусах дозировка ферментов составляет 10 000–20 000 ЕД. Ферменты должны приниматься во время или сразу после приема пищи [11, 17].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании была оценена эффективность и безопасность панкреатических ферментов у больных с экзокринной панкреатической недостаточностью. 62 больных были рандомизированы в две группы (34 принимали панкреатические ферменты по 80 000 ЕД на основной прием и 40 000 на дополнительный, 28 — плацебо). Абсорбция жира увеличилась в основной группе на 18,5% (15,8–21,2) по сравнению с контрольной — на 4,1% (1,0–7,2), различия — 14,4% (10,3–18,5); $p=0,001$.

В целом, при лечении пациентов с ХП с экзокринной недостаточностью минимикросферическими кишечнорастворимыми ферментными препаратами отмечалась хорошая переносимость, улучшилась абсорбция жира и азота, купировались клинические симптомы, улучшился нутритивный статус [29]. С другой стороны, 10 трайлов, в которые были включены 361 человек, показали, что назначение ферментов снижает количество фекального жира, но не влияет на массу тела, интенсивность боли и качество жизни. Добавление ингибиторов протонной помпы целесообразно, только если стеаторея не контролируется ферментными препаратами (УД 2a, УР С) [10, 19].

Ограничение жира в пище показано только в случае некупируемой стеатореи. Триглицериды со средней длиной цепи (жиры молока, пальмовое и кокосовое масло) не рекомендуются этой группе пациентов (УД 1b, УР В). При тяжелой экзокринной недостаточности показано парентеральное введение жирорастворимых витаминов (УД 1c, УР В).

СД 3-го типа (панкреатогенный) возникает при ХП и после панкреатэктомии. СД 3-го типа ассоциирован с 10–20-кратным повышением риска рака поджелудочной железы (ПЖ). Лечение панкреатогенного СД принципиально не отличается от терапии СД 1-го и 2-го типа (УД 4, УР С), но имеет некоторые особенности. Назначение инсулина еще больше повышает риск рака ПЖ из-за избыточной экспрессии инсулиновых рецепторов в ПЖ. Назначение метформина — терапия первой линии, она на 50–70% уменьшает риска рака ПЖ благодаря антидиабетическому и антинеопластическому эффекту. Инсулиносенситайзеров нужно избегать [9].

Для пациентов с панкреатической болью типа А наряду с анальгетиками весьма эффективной часто оказывается и спазмолитическая терапия. Спазмолитики показаны при спазме сфинктера Одди или

папиллите, что ухудшает отток желчи и панкреатических ферментов. Папиллит встречается у 21% больных с хроническим и 67% больных с острым панкреатитом. Теоретическим обоснованием применения спазмолитиков при ХП является попытка снижения с их помощью давления в главном панкреатическом протоке, холедохе, двенадцатиперстной кишке за счет нивелирования спазма гладкой мускулатуры, особенно сфинктера Одди [1].

Лечение ХП — нелегкая задача, что видно из существующих исследований и стандартов лечения. Подходы к терапии продолжают постоянно уточняться, расширяться, совершенствоваться.

Литература:

1. Механизмы боли при хроническом панкреатите: что и кому назначить практикующему врачу? / Ю. А. Кучерявый, А. В. Смирнов, Р. Т. Джаватханова, Н. Н. Устинова // Фарматека. — 2013. — № 14. — С. 21–27.
2. Alcohol intake, cigarette smoking, and body mass index in patients with alcohol-associated pancreatitis / G. Talamini, B. Vaona, C. Bassi [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 31. — P. 314–317.
3. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis : placebo controlled trial / S. Uden, D. Bilton, L. Nathan [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1990. — Vol. 4. — P. 357–371.
4. Basurto Ona X. Opioids for acute pancreatitis pain / X. Basurto Ona, D. Rigau Comas, G. Urrútia // Cochrane Database Syst Rev. — 2013. — Vol. 7. — CD009179.
5. Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience : results of a prospective American multicenter study / T. Gardner, A. Kennedy, A. Gelrud [et al.] // Pancreas. — 2010. — Vol. 39. — P. 498–501.
6. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. Lowenfels, B. Muilhaupt [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 510–514.
7. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis : a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases / Y. Lin, A. Tamakoshi, T. Hayakawa [et al.] // Pancreas. — 2000. — Vol. 2. — P. 109–114.
8. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis / G. Kirk, J. White, L. McKie [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — Vol. 10. — P. 499–503.
9. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest / M. R. Rickels, M. Bellin, F. G. Toledo [et al.] // Pancreatol. — 2013. — Vol. 13, No 4. — P. 336–342.
10. Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency / J. Dominguez-Munoz // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2007. — Vol. 9. — P. 116–122.
11. Drewes A. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / A. Drewes // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 19, No 42. — P. 7258–7266.
12. Effect of antioxidant supplementation on surrogate markers of fibrosis in chronic pancreatitis : a randomized, placebo-controlled trial / R. Dhingra, N. Singh, V. Sachdev [et al.] // Pancreas. — 2013. — Vol. 42, No 4. — P. 589–595.
13. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis / D. Cahen, D. Gouma, Y. Nio [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 676–684.
14. Grigsbi B. Antioxidants and chronic pancreatitis: theory of oxidative stress and trials of antioxidant therapy / B. Grigsbi, H. Rodrigues-Rilo, K. Khan // Dig. Dis. Sci. — 2012. — Vol. 5, No 7. — P. 835–841.
15. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Massimo Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // Dig. Liver. Dis. — 2010. — Vol. 42, Suppl. 6. — P. 381–406.
16. Kleef M. Pain in chronic pancreatitis / M. Kleef, Y. Keulemans // Pain Pract. — 2011. — Vol. 11, No 5. — P. 492–505.
17. Management of pancreatic exocrine insufficiency : Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A. Biankin, M. Oliver [et al.] // MJA. — 2010. — Vol. 193, No 8. — P. 461–467.
18. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis / L. Madsen, S. Larsen [et al.] // Int. J. Pancreatol. — 2000. — Vol. 27. — P. 235–240.
19. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts / J. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey [et al.] // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1056–1057.
20. Pain in chronic pancreatitis / M. Puylaert, L. Kapural, J. Van Zundert [et al.] // Pain Pract. — 2011. — Vol. 11, No 5. — P. 492–505.
21. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer / K. Fasanella, B. Davis, J. Lyons [et al.] // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2007. — Vol. 36. — P. 335–364.
22. Paisley P. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis / P. Paisley, J. Kinsella // Scott. Med. J. — 2014. — Vol. 59. — P. 71.
23. A phase II trial of human secretin infusion for refractory type B pain in chronic pancreatitis / J. Levenick, C. Andrews, E. Purich [et al.] // Pancreas. — 2013. — Vol. 42, No 4. — P. 596–600.
24. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis : a case-control study from the North American Pancreatitis Study 2 cohort / S. Amann, D. Yadav, M. Barmada [et al.] // Pancreas. — 2013. — Vol. 42. — P. 293–300.
25. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis / S. Durgaprasad, C. G. Pai, Vasanthkumar [et al.] // Indian J. Med. Res. — 2005. — Vol. 122. — P. 315–318.
26. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults : results of a population-based study / D. Rothenbacher, M. Low, P. Hardt [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 40. — P. 697–704.
27. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis / P. Dite, M. Ruzicka, V. Zboril, I. Novotny // Endoscopy. — 2003. — Vol. 35. — P. 553–558.

28. Randomised clinical trial : pregabalin attenuates experimental visceral pain through sub-cortical mechanisms in patients with painful chronic pancreatitis / S. Olesen, C. Graversen, A. Olesen [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34, No 8. — P. 878—887.

29. Randomised Clinical Trials: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000MMS) in patient with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis — a double blind placebo controlled study / V. Throat, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36, No 5. — P. 426–436.

30. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics / Y. Nakamura, Y. Kobayashi, A. Ishikawa [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 879–887.

31. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis : a prospective cohort study / D. Mullady, D. Yadav, S. Amann [et al.] // *Gut.* — 2011. — Vol. 60. — P. 77–84.

32. Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis / G. De las Heras Castano, A. Garcia de la Paz, M. Fernandez [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2000. — Vol. 92. — P. 375–385.

616.37–002.2–071–085

RU Доказательная база применения лекарственных препаратов в лечении хронического панкреатита

М. Ф. Осипенко, Д. С. Бордин, Е. А. Бикбулатова

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, лечение, доказательные исследования, купирование боли, заместительная ферментная терапия

В данной статье рассматривается уровень доказанности различных подходов к лечению панкреатического болевого синдрома и обосновывается необходимость рационального выбора наиболее оптимальной терапии лекарственными препаратами для купирования хронической боли с учетом возможных побочных эффектов и осложнений.

616.37–002.2–071–085

UA Доказова база застосування лікарських препаратів в лікуванні хронічного панкреатиту

М. Ф. Осипенко, Д. С. Бордін, Є. А. Бікбулатова

Новосибірський державний медичний університет, Новосибірськ, Росія

Ключові слова: хронічний панкреатит, лікування, доказові дослідження, купірування болю, замісна ферментна терапія

У даній статті розглядається рівень доказовості різних підходів до лікування панкреатичного болювого синдрому і обґрунтовується необхідність раціонального вибору найбільш оптимальної терапії лікарськими препаратами для купірування хронічного болю з урахуванням можливих побічних ефектів і ускладнень.

EN The evidence base for the use of drugs in the treatment of chronic pancreatitis

M. F. Osipenko, D. S. Bordin, E. A. Bikbulatova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Key words: chronic pancreatitis, treatment, evidence-based research, pain management, substitution enzyme therapy

The present article discusses the level of evidence of different approaches to the treatment of pancreatic pain syndrome and substantiates the necessity of a rational choice of the most optimal therapy by medical preparations for relief of chronic pain in view of their possible side effects and complications.