

Лекарственный панкреатит

А.Е. ГРИДНЕВ, к. мед. н; Л.В. БОГУН

/ГУ «Институт терапии имени
Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков/

Резюме

Панкреатит, зумовлений лікарськими засобами

О.Е. Гріднев, Л.В. Богун

У наведеному огляді привертється увага до нечастої, але реальної проблеми медикаментозного панкреатиту, асоційованого з лікарськими засобами, що найчастіше застосовуються при лікуванні гастроінтестинальних розладів. Діагностика медикаментозного панкреатиту викликає труднощі, тому високий рівень настороженості лікарів, скрупульозний збір анамнезу щодо застосування медикаментів є дуже важливими. Наведено класифікаційні системи лікарських засобів, асоційованих з медикаментозним панкреатитом, та його діагностичні критерії. Описано клінічні прояви медикаментозного панкреатиту, що розвивається внаслідок прийому найбільш поширених лікарських засобів, які застосовуються для лікування захворювань органів травлення, а саме – антисекреторних засобів, засобів з імуносупресорною активністю, антимікробних препаратів, діуретиків, нестероїдних протизапальних засобів тощо.

Ключові слова: панкреатит, зумовлений лікарськими засобами, антисекреторні препарати, препарати з імуносупресорною активністю, антимікробні препарати, нестероїдні протизапальні засоби

Summary

Drug-induced Pancreatitis

A.E. Gridnev, L.V. Bogun

The aim of this review is to draw attention to an infrequent but real problem of drug-induced acute pancreatitis associated with medications commonly used in the treatment of gastrointestinal disorders. The diagnosis of drug-induced AP is often difficult to established. Therefore a high index of suspicion and thorough drug history are crucial for making the final diagnosis. Classification systems of medications associated with drug-induced pancreatitis and diagnostic approaches to drug-induced pancreatitis are shown. The clinical features of drug-induced pancreatitis usually definitely associated with medications often used in the treatment of gastrointestinal disorders, namely acid-suppressing drugs, immunomodulators, antimicrobial agents, diuretics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and some other commonly prescribed medications are described.

Key words: drug-induced pancreatitis, acid-suppressing drugs, immunomodulators, antimicrobial agents, diuretics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Понятие лекарственный панкреатит (ЛП) подразумевает панкреатит, развитие которого обусловлено применением лекарственных средств (ЛС). Данная разновидность панкреатита занимает скромное место среди «этиологических» вариантов заболевания: большинство (до 80%) случаев острого панкреатита (ОП) вызвано злоупотреблением алкоголем и желчнокаменной болезнью, другие причины ОП встречаются гораздо реже. Частота ЛП составляет около от 2 до 5% среди всех случаев ОП, но значительно чаще он встречается в группах риска – среди детей и ВИЧ-инфицированных больных. Кроме того, учитывая рост заболеваемости патологией поджелудочной железы в мире, следует признать, эти 5% составляют достаточно большое количество больных. Так, заболеваемость патологией поджелудочной железы в Украине возросла на 49,9%: от 99,9 в 1997 г. до 149,8 в 2002 г. (на 100 тысяч взрослых и подростков). К таким более редким причинам можно отнести ОП, развивающийся в результате побочного действия ЛС. Хотя первый случай лекарственного панкреатита (ЛП) вследствие приема кортизона и тиазидного диуретика описан давно, еще в середине 1950-х годов [1, 2], интерес к этой проблеме продолжает расти.

Каждый год список ЛС, способных вызывать ЛП, расширяется вследствие увеличения количества фармакологических препаратов и повышения настороженности врачей относительно возможных побочных действий ЛС [3]. На сегодняшний день известно более 70 ЛС, способных спровоцировать развитие панкреатита.

Оценка способности того или иного ЛС вызывать ЛП достаточно затруднительна. Одни ЛС имеют большую доказательную базу данного побочного эффекта, включая случаи рецидива ЛП после повторного назначения ЛС, относительно других имеются лишь единичные сообщения в печати, базирующиеся на мнении клинициста об отсутствии других вероятных причин возникновения данного случая ОП. Таким образом, сведения об этиологической роли ЛС часто противоречивы и неадекватны. В начале 1980-х годов А. Mallory и F. Kern Jr разработали первую систему классификации ЛС, основанную на вероятности развития ЛП на фоне их приема [4]. Позже, с учетом накопленных за период с 1966 по 2004 гг. сообщений в литературе о случаях ЛП, С.Д. Trivedi и С.С. Pitchumoni предложили свою классификацию ЛС [5]. Данная классификация предусматривает деление ЛС, способных вызывать ЛП, на три категории: категория I – описано более 20 случаев ЛП на фоне приема данного ЛС, из которых минимум в 1 случае ЛП развился повторно после отмены и повторного назначения ЛС; категория II – описано от 10 до 20 случаев ЛП на фоне приема данного ЛС с или без случаев повторного развития ЛП на фоне отмены и повторного назначения ЛС; категория III – все остальные ЛС, ассоциированные с ЛП. Согласно такому подходу около 14% из 100 наиболее часто назначаемых в США ЛС можно было отнести к I или II категории.

Недавно была предложена еще одна классификация ЛС по их способности вызывать ЛП (Badalov N. и соавт., 2007) (табл. 1),

Таблиця 1. Классификация лекарственных средств, вызывающих лекарственный панкреатит, A. Mallory и F. Kern Jr в модификации N. Badelov [4, 6]

Классификация A. Mallory и F. Kern Jr., 1988			Классификация N. Badelov, 2007	
Группа ЛС	Доказательство ЛП	Критерии: (1) ОП развился во время лечения данным ЛС; (2) отсутствуют доказательства роли других вероятных этиологических факторов ОП; (3) симптомы ОП исчезли после отмены данного ЛС; (4) рецидив ОП при попытке повторного назначения данного ЛС	Группы ЛС	Критерии
A	Определенный	Наличие всех 4 критериев	I	Минимум одно сообщение о рецидиве ОП после повторного назначения ЛС с исключением (Ia) или без исключения (Ib) других вероятных причин ОП (злоупотребление алкоголем, гипертриглицеридемия, желчнокаменная болезнь, прием других ЛС)
B	Возможный	Наличие всех критериев, кроме (4)	II	Минимум 4 случая, описанные в медицинской печати, с наличием указаний на соответствующий латентный период минимум в 75% описанных случаев
C	Вероятный/сомнительный	Сообщение о единичном случае ЛП	III	Сообщения о двух и более случаях ОП, но без указаний о рецидивировании ОП и о латентном периоде
			IV	Сообщение об 1 случае ОП, без указаний о рецидивировании ОП и о латентном периоде

Примечание: ЛС – лекарственные средства, ЛП – лекарственный панкреатит, ОП – острый панкреатит.

Таблиця 2. Лекарственные средства, достоверно ассоциированные с острым панкреатитом (по данным Lee R. и Enns J.K. [3], Trivedi C.D. и Pitchumoni C.S. [5], Badalov N. и соавт. [6])

Класс лекарственных средств	Представители данного класса лекарственных средств
Антимикробные препараты	Эритромицин, кларитромицин, изониазид, метронидазол, нитрофурантоин, цефтриаксон, триметоприм/сульфаметоксазол, пентамидин, ампициллин, рифампицин, тетрациклин
Противовирусные препараты для лечения ВИЧ	Диданозин, нелфинавир
Диуретики	Фуросемид, хлортиазид, гидрохлортиазид
Препараты, применяющиеся для лечения заболеваний пищеварительного тракта	Мезаламин, циметидин, ранитидин, 6-меркаптопурин, азатиоприн, омепразол, гидрокортизон, циклоспорин, ламивудин, интерферон, рибавирин, октреотид, пропופол (при проведении эндоскопических вмешательств)
Препараты, применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	Прокаинамид, α -метилдопа, каптоприл, эналаприл, лизиноприл, амиодарон, лозартан
Иммуносупрессанты/цитостатики	L-аспарагиназа, цитозин арабинозид, дексаметазон, ифосфамид, паклитаксел, такролимус
Средства, применяемые в психиатрии и неврологии	Вальпроевая кислота, клозапин, карбамазепин, рisperидон, сертралин
Другие часто применяемые лекарственные средства	Безафибрат, карбимазол, кофеин, правастатин, симвастатин, транс-ретиноиновая кислота, ацетаминофен, эстрогены, алендронат натрия, индометацин, метформин, напроксен, диклофенак, сулиндак, орлистат, даназол, эрготамин

которая учитывает рецидивирование ЛП после возобновления приема ЛС, возможность латентного периода действия ЛС и доказательства отсутствия других вероятных причин ОП в каждом случае [6].

Латентность определяется по времени между экспозицией ЛС и возникновением первых клинических симптомов ОП. По мнению создателей этой классификации, учет латентного периода позволяет подтвердить медикаментозную этиологию ОП даже при отсутствии информации о рецидивировании ОП при попытке возобновления приема ЛС. Авторы предлагают три категории латентного периода: короткий (<24 часов), средний (1–30 дней) и длинный (>30 дней) [6]. Предлагается также три уровня доказательств наличия острого повреждения поджелудочной железы: 1) определенный ОП, если визуализирующие методы исследования (компьютерная томография, ультрасонография), а также лапаротомия или аутопсия подтверждают наличие ОП; 2) возможный ОП, если типичные симптомы ОП сопровождаются трехкратным повышением уровня амилазы и/или липазы в сыворотке крови; 3) вероятный ОП, если диагноз ОП ставится на основании абдоминального болевого синдрома при отсутствии повышения уровня амилазы крови или при наличии бессимптомного повышения ферментов. Неполный перечень ЛС, прием которых достоверно ассоциирован с ОП, представлен в таблице 2.

ЛП практически никогда не бывает хроническим по течению. Тяжесть его течения варьирует от легкой до крайне тяжелой, с высокой вероятностью летального исхода при крайне тяжелом течении. В большинстве случаев ЛП протекает доброкачественно по типу острого отечного панкреатита и имеет благоприятный прогноз [7]. Однако при развитии некротической геморрагической формы ОП может иметь место летальный исход. В ряде случаев трудно решить, является ли именно тяжелое течение ЛП непосредственно причиной смерти больного, имеющего другое тяжелое фоновое заболевание с неблагоприятным прогнозом, например, в случае развития ЛП на терминальных стадиях СПИДа или диссеминированного туберкулеза.

Патогенез ЛП до конца не выяснен. ЛП вследствие явной передозировки ЛС развивается редко [8]. Поэтому выдвинуты предположения о развитии ЛП в результате иммуносупрессивного, цитотоксического, осмотического, метаболического и прессорного действий ЛС, сдавливания вирсунгова протока, тромбоза сосудов поджелудочной железы при применении ЛС, а также прямого токсического воздействия медикаментов [7].

Согласно современным представлениям в большинстве случаев ЛП развивается в результате идиосинкразии (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метронидазол, салицилаты), прямого токсического действия ЛС (диуретики, глюкокортикостероиды) или сочетания обоих механизмов (сульфаниламиды). Идиосинкразия

относится к типу В нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и подразумевает развитие побочных явлений на фоне применения ЛС в стандартных дозировках. В противоположность НЛР типа А, реакции идиосинкразии не зависят от дозы и непредсказуемы.

В зависимости от механизма возникновения реакции идиосинкразии, в свою очередь, подразделяются на:

- иммуно-опосредованные реакции гиперчувствительности;
- реакции индивидуальной повышенной чувствительности неиммунного типа, часто возникающие вследствие индивидуальных, генетически обусловленных особенностей метаболизма ЛС;
- «нецелевая фармакотерапия», когда ЛС оказывают прямое действие на те органы и системы, лечение которых не предусматривалось при назначении данного медикамента.

Ряд ЛС оказывают нежелательное воздействие на поджелудочную железу в результате вызываемой ими ишемии (азатиоприн, диуретики), гиперкальциемии (тиазиды), тромбоза сосудов поджелудочной железы (эстрогены) или повышения вязкости панкреатического сока (диуретики, пентамидин).

Симптомы ОП при медикаментозном поражении поджелудочной железы могут развиваться отсрочено, даже после отмены данного ЛС, вероятно, вследствие накопления токсических метаболитов ЛС [9]. Некоторые медикаменты, такие как пентамидин, вальпроевая кислота и диданозин, могут вызывать ЛП спустя недели и даже месяцы их применения [10].

Реакции гиперчувствительности развиваются также при применении других ЛС: азатиоприн, 6-меркаптопурина, метронидазола, аминосалицилатов и сульфаниламидов. Для этих препаратов типично развитие ЛП в течение первого месяца их применения [10]. Некоторые медикаменты, например ацетаминофен, могут вызывать ЛП даже после однократного приема препарата [11].

Установить диагноз ЛП большинству случаев затруднительно, поэтому очень важны настороженность врача и тщательный опрос больного о приеме им ЛС. Следует исключить другие возможные этиологические факторы ОП, в первую очередь – злоупотребление алкоголем и желчнокаменную болезнь. Трудности в диагностике ЛП обусловлены рядом причин: большой перечень ЛС, способных вызвать ЛП; значительное варьирование промежутков времени между первым приемом медикамента и развитием ОП; отсутствие характерных именно для лекарственного поражения поджелудочной железы признаков при проведении дополнительных методов исследования (эхосонография, определение уровня ферментов крови). Например, при злоупотреблении алкоголем или при наличии желчнокаменной болезни (микролитиаза) и параллельном приеме ЛС, индуцирующего ЛП, панкреатические атаки обычно связывают с более «привычными» этиологическими факторами, а связь с приемом медикаментов, если и замечают, то считают совпадением. У таких больных диагноз ЛП особенно сложен, а течение заболевания из-за продолжения действия его причины (на фоне дальнейшего приема соответствующего ЛС) становится тяжелым, непрерывно рецидивирующим, резистентным даже к мощной терапии.

Одним из возможных биохимических маркеров ЛП является уровень С-реактивного белка (СРБ). Поскольку при ОП медикаментозной этиологии уровень СРБ повышается в значительно

меньшей степени, чем при ОП любой другой этиологии, то у больных ОП неясной этиологии с незначительно повышенным уровнем СРБ можно предположить ЛП, при этом необходимо тщательно следить за побочными действиями ЛС. Нормальные показатели IgG4 помогают исключить обострение аутоиммунного панкреатита [12]. В остальном диагностика и лечение лекарственного панкреатита не отличаются от традиционных подходов.

Безусловно, принципиальным является выявление и прекращение введения «этиологического» препарата.

Далее представлены данные о наиболее часто назначаемых в гастроэнтерологической практике ЛС, которые чаще всего вызывают ЛП, а также об особенностях течения ЛП на фоне их приема.

Антисекреторные препараты

Антагонисты H_2 -рецепторов гистамина – АРГ (циметидин, фамотидин, низатидин, ранитидин) и ингибиторы протонной помпы – ИПП (лансопразол, омепразол, эзомепразол, пантопразол) широко используются для лечения кислотозависимых заболеваний пищеварительного тракта. Отдельные сообщения о случаях развития ОП на фоне приема АРГ встречаются в медицинской литературе, начиная с конца 1970-х годов, причем в ряде случаев этиологическая роль этих препаратов подтверждена рецидивированием ОП после возобновления их приема [13]. Этиологическая роль циметидина и ранитидина установлена в достаточно большом количестве случаев ЛП [13]. Осведомленность врача о роли этих ЛС в развитии ЛП облегчает его диагностику, что особенно важно в начальный период ОП, для лечения которого часто назначаются антисекреторные препараты [14]. Среди всех АРГ наиболее доказанной способностью вызывать ЛП обладает циметидин, этиологическая роль которого подтверждена в экспериментах на лабораторных крысах [15]. Однако способность АРГ вызывать ОП является не бесспорной. Так, в исследовании типа случай–контроль была выявлена четкая связь между применением циметидина, ранитидина и развитием ОП, однако после внесения поправок на другие факторы эта связь исчезала [16]. В другом исследовании было установлено, что единственным фактором, четко ассоциированным с развитием ОП, является возраст пациента [14]. Риск развития ОП на фоне приема антисекреторных препаратов при длительном их применении несколько выше в первый месяц приема и не зависит от их суточной дозировки.

ИПП превосходят АРГ по антисекреторной активности. В целом ИПП являются безопасным классом ЛС для длительной терапии в силу низкой частоты НЛР и низкой склонности к межлекарственным взаимодействиям, особенно выигрышным с этой точки зрения является пантопразол. В литературе имеются описания случаев ЛП на фоне приема омепразола. ОП развивался спустя 2 месяца от начала терапии омепразолом в суточной дозе 20 мг и рецидивировал после возобновления приема омепразола [17]. В противоположность большинству случаев ЛП, вызванных другими ЛС, ОП, развившийся на фоне лечения омепразолом, характеризуется тяжелым течением и большой частотой местных (образование псевдоцист поджелудочной железы) и генерализованных (развитие дыхательной недостаточности) осложнений. Интересно, что в одном из описанных случаев ЛП на фоне приема

омепразола пациент получал также два других ЛС: гидрохлоротиазид и лизиноприл, которые могли способствовать развитию как ОП, так и его осложнений. Было высказано предположение о том, что частота развития ЛП, вызванного антисекреторными препаратами (АРГ и ИПП), выше у лиц, не имеющих пептической язвы [17]. Также установлено, что наличие сопутствующей патологии – воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), гастрита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) также повышает риск развития ОП при отсутствии соответствующей терапии. Согласно результатам исследования К.В. Blomgren и соавторов, АРГ, ИПП, а также нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), производные уксусной кислоты и антимикробные препараты системного действия являлись причиной развития ОП в 52% анализируемых случаев [19].

Препараты с иммуносупрессивными свойствами

Имеется несколько сообщений о развитии ОП на фоне приема 5-аминоуксусной кислоты (5-АУК) и ее производных, которые часто применяются в гастроэнтерологической практике, как правило, для лечения ВЗК. Латентный период между началом приема препаратов 5-АУК и развитием ЛП значительно варьирует. В большинстве случаев первые симптомы ЛП появляются спустя несколько дней или недель от начала лечения, однако описаны случаи более длительного латентного периода. Согласно результатам одного из исследований, выполненного в Германии, месалазин/сульфалазин явился причиной 5 (22,7%) случаев ЛП [5]. Согласно данным Французского регистра ОП, индуцированный приемом производных 5-АУК, составлял 11% всех случаев НЛР этой группы ЛС [20]. Имеются также сообщения о развитии ЛП при ректальном введении 5-АУК [21]. Следует отметить, что ЛП на фоне приема этой группы ЛС отличается благоприятным прогнозом: ни одного случая летального исхода ЛП, вызванного месалазином/сульфасалазином, зарегистрировано не было [7].

При применении азатиоприна и 6-меркаптопурина НЛР развиваются примерно у 15% пациентов, причем лекарственное поражение поджелудочной железы – у 3–5% больных. Так, Haber и соавторы отмечали развитие ЛП у 13 (3,3%) из 400 больных с ВЗК, получавших лечение 6-меркаптопурином [22]; в исследовании Sturdevant и соавторов ЛП развился у 6 (5,3%) из 113 пациентов с болезнью Крона, получавших азатиоприн [23], что значительно ниже по сравнению с исследованием Lankisch и соавторов (в этом исследовании ЛП развился у 6 из 22 больных) [7]. ЛП, возникающий в результате приема некоторых ЛС этой группы, может протекать тяжело, вплоть до развития летального исхода [24]. Однако следует учесть, что этот вывод базируется на данных, полученных в 1970-х годах, с тех пор произошли существенные изменения в диагностике и лечении некротической формы панкреатита, что позволило оптимизировать прогноз этих больных. К сожалению, механизм токсического действия азатиоприна и 6-меркаптопурина на поджелудочную железу до конца не ясен. В исследовании Broe и соавторов назначение азатиоприна приводило к значительному (в 2 раза) увеличению количества выработанного панкреатического сока, повышению выработки бикарбонатов

(также в 2 раза) и выраженному угнетению синтеза продукции трипсина по сравнению с группой контроля [25]. В экспериментальных исследованиях на животных и в нескольких клинических наблюдениях выявлена дозозависимая токсичность этих препаратов, но имел место и механизм гиперчувствительности [26].

Глюкокортикостероиды (ГКС) применяются в гастроэнтерологии для лечения тяжелых форм ВЗК, алкогольного и аутоиммунного гепатитов. Поскольку их часто назначают больным в критическом состоянии, получающим множество ЛС различных групп, установить конкретный вклад ГКС в этиологию ЛП крайне сложно. По мнению большинства исследователей, ГКС могут вызывать ОП, хотя в то же время они продолжают оставаться препаратами выбора для лечения аутоиммунного панкреатита [12].

Диуретики

Петлевые и тиазидные диуретики, применяемые в гастроэнтерологии, в основном, для лечения декомпенсированного цирроза печени, также способны вызывать ЛП. По классификации N. Badalov, фуросемид относится к классу Ia, тиазидные диуретики – к классу II или III [6]. В проспективном исследовании типа случай-контроль, проведенном Bourke и соавторами, обследовали пациентов с первым эпизодом ОП [27]. В число ЛС, принимаемых больными, входили фуросемид и тиазидные диуретики. Результаты исследования показали, что прием диуретиков повышал риск развития ОП в 2,5 раза. Описан случай развития ОП на 5-й неделе приема фуросемида (40 мг в сутки) с рецидивом заболевания после попытки возобновления приема диуретика [28]. Выводы другого исследования не подтверждают способности петлевых и тиазидных диуретиков вызывать ОП, хотя подтверждают незначительное увеличение частоты ЛП на фоне приема калийсберегающих диуретиков [29].

Предполагают, что развитие ОП вследствие приема фуросемида обусловлено тремя механизмами: прямое токсическое действие на поджелудочную железу, стимуляция секреторной активности поджелудочной железы и ее ишемическое повреждение. Экспериментальные исследования показали, что уменьшение объема внеклеточной жидкости в результате действия диуретиков нарушает кровоток в поджелудочной железе с последующим развитием ишемии [30]. Механизмы развития ОП под действием тиазидных диуретиков иные: гиперкальциемия и гиперлипидемия, преимущественно гипертриглицеридемия. Вызываемая тиазидами гиперкальциемия развивается вследствие повышения реабсорбции кальция из костной ткани и является общепризнанным фактором риска ОП независимо от причины ее развития. Кроме того, гидрохлоротиазид может вызывать гиперпаратиреозидизм, который также является важным этиологическим фактором ОП [31].

Антимикробные препараты

Антимикробные препараты применяются в гастроэнтерологии как составляющая эрадикационной антихеликобактерной терапии, а также для лечения кишечных инфекций, дивертикулитов и ВЗК. Имеется множество сообщений о развитии ОП при при-

менении тетрациклинов (в основном доксициклин и миноциклин), которые обладают способностью подавлять синтез и секрецию протеинов поджелудочной железой [32]. Еще одной группой антимикробных препаратов, способных вызывать ЛП, являются макролиды. В большинстве случаев ЛП, обусловленного макролидами, причинным фактором являлся эритромицин, хотя имеются единичные сообщения о случаях ОП на фоне приема других макролидов (рокситромицина, кларитромицина) [33]. Вероятный механизм развития ОП, индуцированного эритромицином, включает прокинетическое действие эритромицина и его способность вызывать спазм сфинктера Одди, что приводит к повышению давления в главном протоке поджелудочной железы [34].

Среди других антимикробных препаратов, вызывающих ЛП, упоминаются метронидазол и цефтриаксон [35, 36]. Цефтриаксон вызывает ЛП в результате образования сладжей (осадка) и камней в желчном пузыре с последующим нарушением оттока желчи в двенадцатиперстную кишку, причем как у детей, так и у взрослых даже без желчнокаменной болезни в анамнезе.

Гораздо меньше сообщений имеется о случаях ОП на фоне приема других антимикробных препаратов: пенициллина, амоксициллина/клавуланата, ампициллина, фторхинолонов, аминогликозидов и амфотерицина В.

В целом следует отметить, что ЛП вследствие приема этого класса препаратов развивается очень редко, и данное побочное действие не является типичным для этого класса ЛС.

Нестероидные противовоспалительные препараты и другие лекарственные средства

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), за исключением некоторых опиатов (морфин), также способны вызывать ОП. Это касается сулиндака, для которого характерно развитие ОП спустя месяцы и даже годы его приема, а также других НПВП (салицилаты, оксифенбутазон, напроксен, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб) [37]. Предполагают, что ЛП развивается в результате повреждения желчных канальцев, отека Фатерова сосочка, обструкции желчевыводящих путей и повышения давления внутри желчных протоков с последующим развитием панкреатита. Причем описаны случаи ЛП даже после приема ацетаминофена, часто применяемого в гастроэнтерологии в качестве анальгетика первой линии в начальной фазе ОП [11, 38]. Однако если принять во внимание большое количество больных, принимающих ацетаминофен, частота ЛП, индуцированного приемом этого ЛС, окажется достаточно низкой.

Также описаны случаи ЛП на фоне приема урсодезоксихолевой кислоты, интерферона и рибавирина, применяемых для лечения вирусных гепатитов, и рентгенконтрастных веществ [39–41].

Таким образом, увеличение количества ЛС, применяемых в гастроэнтерологической практике, приводит к росту числа случаев НЛР, в том числе ЛП. Хотя ЛП является редким проявлением НЛР, тем не менее, назначение нового ЛС любому больному требует тщательной оценки гастроэнтерологической симптоматики, и появление признаков идиопатического ОП всегда требует исключения его медикаментозной этиологии.

Литература

- Zion M.M., Goldberg B., Suzman M.M. Corticotrophin and cortisone in the treatment of scleroderma // *Q. J. Med.* – 1955. – P. 215–227.
- Johnston D.H., Cornish A.L. Acute pancreatitis in patients receiving chlorothiazide // *JAMA.* (1959), pp. 1054–1056.
- Lee J.K., Enns R. Review of idiopathic pancreatitis, *World J Gastroenterol* (2007), pp. 6296–6313.
- Mallory A., Kern F.Jr. Drug-induced pancreatitis: a critical review, *Gastroenterology* (1980), pp. 813–820.
- Trivedi C.D., Pitchumoni C.S. Drug-induced pancreatitis: an update, *J Clin Gastroenterol* (2005), pp. 709–716.
- Badalov N., Baradarian R., Iswara K., Li J., Steinberg W., Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review, *Clin Gastroenterol Hepatol* (2007), pp. 648–661.
- Lankisch P.G., Droge M., Gottesleben F. Drug induced pancreatitis: incidence and severity, *Gut* (1995), pp. 565–567.
- Caldarola V., Hassett J.M., Hall A.H. Hemorrhagic pancreatitis associated with acetaminophen overdose, *Am J Gastroenterol* (1986), pp. 579–581.
- Straumann A., Bauer M., Pichler W.J., Pirovino M. Acute pancreatitis due to pyrithione: an immune-mediated phenomenon, *Gastroenterology* (1998), pp. 452–454.
- Steinberg W., Tenner S. Acute pancreatitis, *N Engl J Med* (1994), pp. 1198–1210
- Mofenson H.C., Caraccio T.R., Nawaz H., Steckler G., Acetaminophen induced pancreatitis, *J Toxicol Clin Toxicol* (1991), pp. 223–230.
- Pezzilli R., Acute recurrent pancreatitis: an autoimmune disease?, *World J Gastroenterol* (2008), pp. 999–1006.
- Wilkinson M.L., O'Driscoll R., Kiernan T.J., Cimetidine and pancreatitis, *Lancet* (1981), pp. i:610–i:611.
- 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), pp. 473–478.
- Jaffe S.N., Lee F.D. Acute pancreatitis after cimetidine administration in experimental duodenal ulcers, *Lancet* (1978), p. i:383.
- Evans J.M., McMahon A.D., McCarthy A., MacDonald T.M. H2-receptor antagonists and acute pancreatitis: a causal or confounded association?, *Pharmacoepidemiol Drug Saf* (1997), p. S81.
- Youssef S.S., Iskandar S.B., Scruggs J., Roy T.M., Acute pancreatitis associated with omeprazole, *Int J Clin Pharmacol Ther* (2005), pp. 558–561.
- 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), pp. 141–149.
- Blomgren K.B., Sundstrom A., Steineck G., Genell S., Sjoestedt S., Wiholm B.E., A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity – acute pancreatitis, *Eur J Clin Pharmacol* (2002), pp. 275–283.
- Fernandez J., Sala M., Panes J., Feu F., Navarro S., Teres J., Acute pancreatitis after long-term 5-aminosalicylic acid therapy, *Am J Gastroenterol* (1997), pp. 2302–2303.
- Isacs K.L., Murphy D., Pancreatitis after rectal administration of 5-aminosalicylic acid, *J Clin Gastroenterol* (1990), pp. 198–199.
- Haber C.J., Meltzer S.J., Present D.H., Korelitz B.I., Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease, *Gastroenterology* (1986), pp. 982–986.
- Sturdevant R.A.L., Singleton J.W., Deren J.J., Law D.H., McCleery J.L., Azathioprine-related pancreatitis in patients with Crohn's disease, *Gastroenterology* (1979), pp. 883–886.
- Nogueira J.R., Freedman M.A., Acute pancreatitis as a complication of imuran therapy in regional enteritis, *Gastroenterology* (1971), pp. 1040–1041.
- Broe P.J., Cameron J.L., Azathioprine and acute pancreatitis: studies with an isolated perfused canine pancreas, *J Surg Res* (1983), pp. 159–163.
- Cuffari C., Theoret Y., Latour S., Seidman G., 6-mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity, *Gut* (1996), pp. 401–406.
- Bourke J.B., Mead G.M., McLmurray M.B., Langman M.J.S., Drug-associated primary acute pancreatitis, *Lancet* (1978), pp. 706–708.
- Jones P.E., Oelbaum M.H., Furosemide induced pancreatitis, *BMJ* 1 (1975), pp. 133–134.
- Eland I.A., Sundstrom A., Velo G.P., Andersen M., Sturkenboom M.C., Langman M.J., Stricker B.H., Wiholm B., 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), pp. 1484–1490.
- Greenberg A., Diuretic complications, *Am J Med Sci* (2000), pp. 10–24.
- Frick T.W., Speiser D.E., Bimmler D., Largiader F., Drug-induced acute pancreatitis: further criticism, *Dig Dis* (1993), pp. 113–132.
- Chetaille E., Delcenserie R., Yzet T., Decocq G., Biour M., Andrejak M., Minocycline involvement in two cases of acute pancreatitis, *Gastroentrol Clin Biol* (1998), pp. 555–556.
- Wong P.W., Dillard T.A., Kroenke K., Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long-term lovastatin therapy, *South Med J* (1998), pp. 202–205.
- Liviu L., Yair L., Yehuda S., Pancreatitis induced by clarithromycin, *Ann Intern Med* (1996), p. 701.
- Romero Ganuza F.J., Pancreatitis associated with metronidazole, *Gastroenterol Hepatol* (2008), pp. 264–265.
- Loulergue P., Mir O., Metronidazole-induced pancreatitis during HIV infection, *AIDS* (2008), pp. 545–546.
- Magill P., Ridgway P.F., Conlon K.C., Neary P., A case of probable ibuprofen-induced acute pancreatitis, *JOP* (2006), pp. 311–314.
- Hastier P., Demarquay J.F., Maes B., Caroli-Bosc F.X., Dumas R., Delmont J., Chichmanian R.M., Acute pancreatitis induced by codeine-acetaminophen association: a case report with positive rechallenge, *Pancreas* (1996), pp. 324–326.
- Nadir A., Nadir F., Hassanein T., Gurakar A., Wright H.I., Van Thiel D.H., Acute relapsing pancreatitis induced with ursodeoxycholic acid therapy, *J Okla State Med Assoc* (1995), pp. 295–298.
- Rodier J.M., Pujade-Lauraine E., Batel-Copel L., Alexandre J.H., Bernadou A., Granisetron-induced acute pancreatitis, *J Cancer Res Clin Oncol* (1996), pp. 132–133.
- Chaudhari S., J. Park, B.S. Anand, N.R. Pirmstone, D.T. Dietrich, S. Batash and E.J. Bini, Acute pancreatitis associated with interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C, *Dig Dis Sci* (2004), pp. 1000–1006.

Визин® – «скорая помощь» для глаз в личной аптечке

ВіЗИН®

Скорая помощь миллионам глаз

В современных условиях городской ритм жизни усложняется неблагоприятной экологической обстановкой. Агрессивные факторы – дым, пыль, пыльца растений и другие аллергены, автомобильные выбросы, солнечный ультрафиолет и т.д. – оказывают влияние на наше здоровье. В последние годы лето и начало осени в Украине необычайно жаркие. Высокая температура окружающей среды усугубляет неблагоприятное воздействие на человека перечисленных отрицательных факторов. Как ответная реакция организма на их воздействие нередко возникает раздражение, покраснение и отек конъюнктивы глаз.

Как уберечь глаза от отрицательного воздействия окружающей среды?

Заботиться о глазах вполне реально даже при избытии аллергенов в окружающей атмосфере и в условиях загрязненного городского воздуха.

Наиболее простыми и эффективными профилактическими мерами в этом случае будет правильная организация распорядка дня и соблюдение гигиены глаз. Но следует не забывать и о зарядке для глаз, которая может состоять всего из нескольких упражнений, не только позволяющих предотвратить утомление глаз, но и повышающих цветовосприятие. При зрительном напряжении необходимо регулярно делать перерывы в работе. С целью снижения раздражающего действия косметических средств следует использовать фильтрованную воду для умывания и гипоаллергенную косметику для глаз. Косметика должна иметь специальную отметку о проверке на гипоаллергенность.

Что делать, если раздражение, покраснение и отек глаз все-таки возникли?

В качестве «скорой помощи» для глаз рекомендуется применение капель Визин®, которые зарекомендовали себя как средство, помогающее миллионам людей справиться с неприятными симптомами раздражения глаз [1]. Визин® уже более 50 лет успешно применяется в клинической практике во всем мире.

В Украине на протяжении нескольких лет Визин® является лидером продаж [2].

Активное вещество препарата Визин® – тетрагидрозолин – за счет стимуляции альфа-адренорецепторов оказывает сосудосуживающее действие, снижает гиперемию и отечность конъюнктивы и эффективно устраняет раздражение, покраснение и отек глаз. Эффект наступает уже через 60 секунд после инстилляции и сохраняется в течение 4 часов [3]. При местном применении Визин® практически не всасывается в системный кровоток, не вызывает явлений вторичной гиперемии, не оказывает токсического влияния на ткани глаза. Препарат обладает надежным профилем безопасности при соблюдении инструкции, эффективность и безопасность глазных капель Визин® подтверждены 11 международными клиническими исследованиями [4]. Комфортность использования капель Визин®, быстрое наступление эффекта, надежный профиль безопасности наряду с возможностью применения у взрослых и детей в возрасте от 2 лет (с 2 до 6 лет – под контролем врача) – немаловажные показатели для пациентов.

Рекомендуется закапывать 1–2 капли Визин® в пораженный глаз 2–3 раза в день. Визин® применяется как самостоятельно, так и в случае аллергической природы раздражения глаз, совместно с антигистаминными или другим лекарственными средствами, назначенными врачом.

Следует отметить, что Визин® не используется более 4 дней подряд без перерыва. Как правило, в большинстве случаев легкое раздражение глаз удается устранить в течение первых суток применения препарата.

1. Легкое раздражение и покраснение глаз при аллергии и воздействии химических или физических факторов (дым, пыль, хлорированная вода, косметические средства, контактные линзы).
2. SMD retail audit 2005–2011, USD
3. Levy B. и соавт. Исследование эффективности и безопасности препарата Визин, 1987, Data on file.
4. Экспертный отчет по клинической документации Визин®, 2000.

