

**014. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И
ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ПАНКРЕАТИТА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

Ю.Ф. Прохорова, Е.Ф. Садыкова, Л.Р. Абсалямова, И.А. Гималетдинова, С.Р. Абдулхаков,
Клинический госпиталь МСЧ МВД по республике Татарстан, Казань,
Кафедра общей врачебной практики КГМУ, Казань

Реферат. Хронический панкреатит - заболевание, распространенность которого за последние 30 лет неуклонно растет, в том числе среди пожилых. Физиологические возрастные изменения неизменно отражаются на течении хронического панкреатита, видоизменяя клиническую картину и подходы к лечению заболевания у пациентов пожилого возраста. В статье рассматриваются основные этиологические факторы, механизмы развития, варианты клинического течения и основные подходы к медикаментозной терапии хронического панкреатита у лиц старшей возрастной группы.

Ключевые слова: хронический панкреатит, старение, пожилые, клиническая картина, лечение.

Abstract. Chronic pancreatitis – it is disease, prevalence of which has been steadily increasing during the last 30 years among the elderly people. Physiological, age-specific changes invariably influence the course of chronic pancreatitis, modifying clinical characteristics and treatment approaches to this disease in elderly people. Main etiological factors, developing mechanisms, clinical course options and basic approaches to medical therapy of chronic pancreatitis in elderly patients are described in the article.

Key words: chronic pancreatitis, ageing, elderly, clinical picture, treatment.

Хронический панкреатит – хроническое воспалительно-дистрофическое заболевание поджелудочной железы, вызывающее при прогрессировании патологического процесса нарушение проходимости ее протоков, склероз паренхимы и нарушение экзо- и эндокринной функций.

Распространенность и этиологические факторы

Достоверных данных о распространенности хронического панкреатита у пожилых нет. В общей структуре заболеваемости поджелудочной железой у лиц старше 60 лет хронический панкреатит регистрируется в 25% случаев [13].

Как самостоятельное заболевание хронический панкреатит в пожилом возрасте встречается редко и является продолжением и прогрессированием раннего процесса, который сохраняется и после прекращения действия этиологического фактора [3]. У 60% больных хронический панкреатит вызван воздействием алкоголя [2]. Необходимо отметить, что поджелудочная железа у большинства людей более чувствительна к алкоголю, чем печень. Вместе с тем, для лиц пожилого возраста алкогольный генез развития хронического панкреатита не является определяющим. В 75% случаев этиологическим фактором развития заболеваний поджелудочной железы у пожилых являются камни желчевыводящих путей, а у пациентов старше 80 лет развитие панкреатита связано с усиливающейся ишемией поджелудочной железы вследствие атеросклероза сосудов [5]. Изменения, происходящие в поджелудочной железе с возрастом, можно рассматривать в качестве одного из факторов риска развития хронического панкреатита. В 10% случаев хронический панкреатит может быть обусловлен гиперпаратиреозом, длительным течением сахарного диабета, приемом лекарственных препаратов. Наиболее часто регистрируется связь рецидивирующего панкреатита с приемом цитостатиков и глюкокортикоидных препаратов, вызывающих токсическое повреждение ацинарных клеток и повышение вязкости панкреатического секрета. Описаны случаи развития хронического панкреатита на фоне терапии сульфаниламидами, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), тиазидными диуретиками, тетрациклином.

Как правило, этиологический фактор хронического панкреатита у пожилых пациентов удастся определить лишь в 60-80% случаев. Чаще всего у пациентов старше 60 лет отмечается комбинация факторов риска (возраст, алкоголь, курение, прием медикаментов, сопутствующие заболевания – например, сахарный диабет, гиперлипидемия, аутоиммунные заболевания и т.д.) [5]. В остальных случаях определить причины, вызвавшие заболевание, не удастся. В этом случае говорят о развитии идиопатического хронического панкреатита. Идиопатический вариант встречается чаще при позднем начале заболевания (дебют после 60 лет). Среди идиопатических вариантов хронического панкреатита у пожилых выделяют идиопатический сенильный панкреатит – вариант неалкогольного хронического панкреатита, который развивается преимущественно у мужчин старше 50 лет [6].

Патогенез

В механизме развития хронического панкреатита не все до конца определено. Ряд исследователей на первое место ставят обструкцию протоков и канальцев за счет образования в них так называемых «белковых пробок». Белковые преципитаты представляют собой нерастворимый фибриллярный белок (литостатин) в сочетании с отложением кальция карбонатов, который в дальнейшем может приводить к их кальцификации.

Кальцификация поджелудочной железы возникает как при алкогольном, так и при неалкогольном хроническом панкреатите.

Согласно другим исследованиям, наиболее важным в механизме возникновения хронического панкреатита является преждевременная активация панкреатических ферментов внутри протока поджелудочной железы. В условиях окислительного стресса повреждаются клетки железы, повышается активность лизосомальных ферментов и начинается ограниченное самопереваривание железы. Постепенная гибель клеток приводит к атрофии паренхимы и склерозу стромы. В ряде случаев некроз участков паренхимы в период обострения может заканчиваться формированием кист.

Негативное влияние на механизм развития хронического панкреатита может оказать изменение тонуса сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (сфинктера Одди). Спазм последнего вызывает внутрипротоковую гипертензию, а релаксация – рефлюкс содержимого двенадцатиперстной кишки и желчи. Часто заброс происходит при повышении давления в двенадцатиперстной кишке и общем желчном протоке. Считается, что все вышеописанные пути развития хронического панкреатита правомерны, но в зависимости от этиологического фактора преобладает тот или иной вариант [2].

Клинические особенности хронического панкреатита у пожилых

Возрастные изменения функциональных систем в целом и поджелудочной железы в частности видоизменяют клиническую картину, прогноз и лечение хронического панкреатита у пожилых. Клинические проявления заболевания для этого возраста индивидуальны и многогранны. Длительность воздействия этиологических факторов приводит к тому, что дебют заболевания после 60 лет встречается значительно реже. Отмечается атипичное, а в большинстве случаев латентное или даже бессимптомное течение хронического панкреатита [5]. Однако необходимо отличать бессимптомное течение от псевдобессимптомного течения болезни, которое определяется в связи с отсутствием возможности полноценно опросить и осмотреть пациента.

У большинства пациентов с возрастом хронический панкреатит характеризуется увеличением частоты обострений, протекающих под маской язвенной или желчнокаменной болезни [5].

Боль – ведущий и наиболее упорный симптом хронического панкреатита встречается не более чем у 5% пациентов и носит более умеренный характер у лиц старше 60 лет [1,12]. Локализация боли зависит от преимущественного поражения головки, тела или хвоста поджелудочной железы, однако с возрастом четкое определение проекции болевого синдрома при хроническом панкреатите у пожилых пациентов теряет свою информативность ввиду наличия большого числа сопутствующих поражений близлежащих органов. В таких случаях врачу приходится сталкиваться с диффузным характером

абдоминального болевого синдрома. Согласно исследованиям, проведенным в 2002 году, рецидивирующая или персистирующая абдоминальная боль у пожилых носила выраженный характер, но не имела типичной локализации в 20% случаев, была слабо выражена и отсутствовала в 40% случаях [11]. Исчезновение болевого синдрома связано с прогрессированием атрофии ацинарных клеток железы. Данная ситуация сопровождается дисфункцией железы и формированием кальцификатов в её ткани [10]. Безболевого вариант течения хронического панкреатита более характерен для хронического панкреатита с поздним началом и идиопатического сенильного панкреатита.

Диспептические расстройства, присущие и характерные для всех больных хроническим панкреатитом, в пожилом возрасте выражены не столь интенсивно. Интенсивность диспептических расстройств в пожилом возрасте не всегда соответствует степени поражения органов и тканей. В большей степени они обусловлены возрастными изменениями и ранее развившимися заболеваниями желудочно-кишечного тракта [5]. Наличие в течение многих лет симптомов, связанных с другими заболеваниями ЖКТ (поражение пищевода, нарушение моторики желудка и т.д.), приводит к восприятию существующих симптомов в качестве обычных для данного возраста и отсутствию жалоб со стороны пожилых пациентов.

Наряду с такими классическими признаками панкреатита как болевой синдром и диспептические расстройства у пожилых пациентов с хроническим панкреатитом на первый план выступают проявления внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Однако при позднем начале развития хронического панкреатита характерно быстрое прогрессирование как экзокринной, так и эндокринной функций [11]. В одном из пилотных исследований, проведенном у 21 пожилого пациента с хроническим панкреатитом и 26 здоровых добровольцев, регистрировалось 55%-ное снижение экзокринной функции, свидетельствующее о средней и тяжелой степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы у 19% пожилых [9]. Морфологически экзокринная недостаточность поджелудочной железы в пожилом возрасте развивается в результате диффузного нарушения структуры функционирующей ткани железы. Клинически нарастающая экзокринная недостаточность проявляется стеатореей и выраженным похуданием (кахексией).

При всех формах естественного течения хронического панкреатита на поздних стадиях заболевания часто наблюдается нарушение углеводного обмена в виде сахарного диабета различной степени тяжести [1,5]. Развитие диабета у больных с хроническим панкреатитом зависит от наличия генетической предрасположенности.

Основные подходы к проводимой фармакотерапии

При назначении лекарственных препаратов пожилым с хроническим панкреатитом необходимо учитывать ряд особенностей, так как прием большого количества медикаментов – это лишь часть проблемы. Даже один препарат может оказать более сильное воздействие на пожилых в силу возрастных физиологических особенностей, влияющих на метаболизм лекарственных препаратов. Кроме того, необходимо учитывать ранее перенесенные и сопутствующие заболевания.

Первостепенными задачами терапии пациентов с хроническим панкреатитом являются купирование болевого синдрома и коррекция внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Лучший способ купирования боли – это попытка ликвидации причины, вызвавшей её появление. Однако для пациентов с хроническим панкреатитом более целесообразным является контроль болевого синдрома. В качестве симптоматических обезболивающих препаратов применяют ненаркотические и наркотические анальгетики.

Все НПВС, в особенности с пролонгированным периодом полувыведения, у пожилых людей должны использоваться с осторожностью, принимая во внимание частое развитие побочных реакций (поражение верхних отделов ЖКТ, кровотечение, ухудшение течения артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и т.д.) [5, 8]. В связи с этим целесообразно начинать терапию с низких стартовых доз, позволяющих избежать развития побочных реакций. При назначении наркотических анальгетиков необходимо принимать во внимание, что многие опиаты вызывают спазм сфинктера Одди, приводя к усилению болевого синдрома. Использование у лиц старше 60 лет аналогов соматостатина – наиболее сильных ингибиторов панкреатической секреции ограничено и несущественно в силу малой выраженности болевого синдрома в этом возрасте [1].

В последнее десятилетие для купирования боли при обострении хронического панкреатита стали применять ферментные препараты. Обезболивающее действие препаратов этой группы обусловлено снижением активности регуляторных белков (рилизинг-пептидов секретина и холецистокинина) при применении экзогенных ферментов, что приводит к прекращению высвобождения соответствующих гормонов, снижению панкреатической секреции и, тем самым, уменьшению давления в протоках и паренхиме железы, купированию болевого синдрома и созданию необходимых условий для функционального покоя поджелудочной железы.

Несмотря на появление новых возможностей применения ферментов, основным показанием к приему ферментных препаратов является регуляция внешнесекреторной недостаточности. Для достижения этой цели применяют препараты, содержащие только панкреатические ферменты без компонентов желчи. В настоящее время золотым стандартом в лечении хронического панкреатита признаны

минимикросферические ферментные препараты, эффективность которых для заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы соответствует высшему уровню доказательности. Вместе с тем, имеются исследования, ставящие под сомнение их применение у пациентов с поликистозом поджелудочной железы, так как они могут приводить к увеличению стриктур, но применение их у пациентов с другими формами хронического панкреатита считается оправданным [5].

В комплексе лечения пациентов с хроническим панкреатитом часто используют холинолитики. Учитывая холинергический механизм панкреатической секреции, применение препаратов данной группы целесообразно как с физиологической, так и с патогенетической точки зрения. Более обоснованным у пациентов с хроническим панкреатитом является применение М3-холиноблокаторов, так как действие ацетилхолина на синтез ферментов поджелудочной железы опосредуется через М3-холинорецепторы ацинарных клеток [1,4]. Особенностью применения этих препаратов в пожилом возрасте является возможное изменение чувствительности к лекарственному средству, обусловленное изменением количества и чувствительности рецепторов, с которыми взаимодействует препарат. В результате у пожилых может отмечаться неадекватный ответ на прием обычных (терапевтических) доз, что требует осторожного титрования доз с контролем клинического эффекта. В клинической практике с этой целью широко применяют платифиллин. Вместе с тем, при назначении этих препаратов следует учитывать, что неселективные М-холинолитики имеют значительное количество побочных реакций и не должны быть использованы у больных с тахикардией, глаукомой, аденомой предстательной железы и т.д. Среди побочных реакций, развивающихся у пожилых при приеме антихолинергических препаратов, отмечаются спутанность сознания, затруднение мочеиспускания, сухость во рту, онемение ног [5].

Для снижения стимулирующего влияния регуляторных пептидов на внешнюю секрецию поджелудочной железы применяют антисекреторные препараты и антациды. Использование указанных лекарственных средств приводит к повышению рН в просвете двенадцатиперстной кишки, снижению продукции секретина, уменьшению объема панкреатической секреции, снижению давления в протоках поджелудочной железы [3]. Необходимость применения препаратов этих групп у пациентов с хроническим панкреатитом часто ставится под сомнение и более оправдана при существующих сопутствующих заболеваниях ЖКТ. У лиц старше 70 лет не рекомендуется применять Н2-блокаторы 1 и 2 поколения и с осторожностью использовать препараты 3-го поколения [1,5]. Ограниченное использование указанных препаратов связано с развитием побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы

(аритмия, АВ блокада, брадикардия и т.д.). Ряд авторов видит перспективу в использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП), считая их применение более предпочтительным [6,7].

Заключение

Ведение больных с хроническим панкреатитом в пожилом возрасте по-прежнему остается сложной задачей в связи с существующими возрастными изменениями физиологических систем, индивидуальным характером течения процесса, наличием сопутствующих заболеваний и особенностями проводимой фармакотерапии, основными принципами которой заключены в знании особенностей фармакокинетики применяемых препаратов, назначении низких стартовых доз препаратов и осторожном титровании доз из-за возможной опасности развития побочных реакций у пожилых.

Литература

1. Белоусова Е.А. Панкреатит у лиц пожилого возраста /Е.А.Белоусова, Н.В.Никитина//Фарматека. – 2010. – №2. – С. 19-24.
2. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение/ А.В.Калинин, А.И.Хазанов, С.А.Булгаков и др.; под ред. А.В.Калинина, А.И.Хазанова. – М.: Миклош, 2009. – 602 с.
3. Гастроэнтерология: национальное руководство/под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. –704 с.
4. Коротько Г.Ф.Секреция поджелудочной железы / Г.Ф.Коротько. –М.Триада-Х, 2005, – 224 с.
5. Лазебник Л.Б. Заболевания органов пищеварения у пожилых/Л.Б.Лазебник, В.Н.Дроздов. – М.: Анахарсис, 2003. – 208 с.: ил.
6. Маев И.В. Хронический панкреатит / И.В.Маев, А.Н.Казюлин, Ю.А. Кучерявый. – М.: Медицина, 2005. – 504 с.
7. Маев И.В., Е.С., Дидчева Д.Т. и др. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (лосек МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения / И.В.Маев, Е.С.Вьючинова, Д.Т.Дидчева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – №6. – С. 54-58.
8. Четли Э. Проблемные лекарства / Э.Четли. – L.: Lacplesa Str., 1998. – 352 с.
9. Ammann, R.W. Chronic pancreatitis in the elderly / R.W.Ammann // Gastroenterol.Clin.North.Am. – 1990. – Vol.19(4). P.905-914.
10. Amman, R.W. The natural history of pain in chronic pancreatitis / R.W.Ammann, B.Muelhupt // Gastroenterology. – 1999. –Vol.16. –P.1132-1140.
11. Gloor, B. Pancreatic disease in the elderly / B.Gloor [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 16(1). – P. 159-70.
12. Otte, M. Chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma in the elderly / M.Otte // Praxis. – 2005. – Vol. 94(22). – P.943-948.

13. Park, J. Acute pancreatitis in elderly patients. Pathogenesis and outcome / J.Park // Am.J.Surg. – 1986. – Vol.152(6). – P.638-642.

015. СПАЗМОЛИТИКИ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Р.Г.Сайфутдинов - д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой терапии
ГОУ ДПО Казанская государственная
медицинская академия Росздрава

Реферат. Рассмотрены спазмолитики, применяемые при функциональной абдоминальной боли. Механизм их действия, показания, противопоказания и режим дозирования.

Ключевые слова: спазмолитики, абдоминальная боль.

R.G.Saifutdinov- Chair of Therapy, Kazan Medical Academy for Postdegree Education,

Abstract. Are considered spasmolytics used at functional abdominal pains. The mechanism of their action, the indication, contra-indication and a mode of dosages.

Key words: spasmolytics, abdominal pain.

Болевой синдром в желудочно-кишечном тракте возникает при расстройствах, сопровождающихся гиперкинетическими реакциями гладких мышц, развитием спазма, появлением отека вследствие воспаления. Последнее может оказывать давление на рядом лежащие органы вызывая боль. Не затрагивая органический характер боли хотелось бы остановиться на функциональных расстройствах при которых довольно широко применяют спазмолитики. Это касается функциональной дисфагии, функциональной боли за грудиной и пилороспазма, кишечных и билиарных нарушений.

В соответствии с римскими критериями III (2006), к функциональным расстройствам относят кишечные дисфункции: синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональная диарея, функциональный запор, функциональная абдоминальная боль [21]. Нужно отметить, что практически все они сопровождаются нарушением кишечного транзита или абдоминальной болью, вызванной кишечным спазмом.

Существенное место среди причин гладкомышечного спазма принадлежит билиарным дисфункциям [12, 18]. Функциональные нарушения желчного пузыря (ЖП) проявляются нарушением сократительной функции, следствием чего является нарушение эвакуации желчи и растяжение пузыря, что вызывает болевые ощущения.

Дисфункция сфинктера Одди (СО) может быть связана с функциональными моторными, обычно спастическими, нарушениями сфинктера общего желчного протока, сфинктера панкреатического протока или их общего ампулярного протока [12]. В любом случае, дисфункция СО сопровождается абдоминальной болью спастического характера. Чаще всего это отмечается после холецистэктомии.

Двигательная функция ЖКТ контролируется центральной, периферической и энтеральной нервными системами. Кроме того, она регулируется желудочно-кишечными пептидами и молекулами, действующими на уровне подслизистого (Мейснеровского) и межмышечного (Ауэрбаховского) нервных сплетений [17, 20, 23, 15]. Все они поддерживают равновесие между стимулирующими и ингибирующими импульсами, что определяет нормальный тонус и сократительную активность гладких мышц.

Парасимпатическая и симпатическая нервная системы оказывают на ЖКТ разнонаправленное действие. Первая вызывает сокращение, а вторая - расслабление гладкой мускулатуры.

Нужно отметить, что не зависимо от многочисленных контролирующих систем двигательной активности ЖКТ, на конечном этапе работа гладкомышечных клеток зависит от уровня кальция в цитоплазме миоцита. Увеличение его концентрации сопровождается образованием комплекса актин-миозин и сокращением, а снижение - ведет к релаксации гладких мышц.

Рассмотрим известные механизмы, участвующие в гомеостазе Ca^{++} в миоците [19].

Ионы кальция в цитоплазму поступают через специализированные мембранные каналы и из саркоплазматического ретикула.

Нужно отметить, что открытие кальциевых каналов сопряжено с работой натриевых каналов. Последние запускают натрий в клетку при активации парасимпатической нервной системы через мускариновые рецепторы. При этом происходит деполяризация мембраны и открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов.

Входящий в клетку Ca^{++} образует комплекс кальций-кальмодулин, способствующий фосфорилированию миозина и соединению его с актином (актин-миозиновый комплекс). Результатом этого является сокращение миоцита. Чем больше в цитоплазме Ca^{++} , тем сильнее сокращение (спазм).

Снижение тонуса и сократительной активности гладких мышц регулируется симпатической нервной системой и стимуляцией норадреналином а-адренергических рецепторов на поверхности миоцита. При этом из клетки выходят ионы калия (открытие калиевых каналов), что вызывает закрытие каналов для Ca^{++} и снижение его концентрации в цитоплазме.

Один из механизмов мышечного расслабления является цАМФ-зависимым и регулируется по принципу отрицательной обратной связи: увеличение концентрации Ca^{++} приводит к росту внутриклеточного цАМФ, что, снижает содержание ионов кальция в цитоплазме [5].

Снижение концентрации Ca^{++} в цитоплазме происходит также при его высвобождении из соединения с кальмодулином и выхода из клетки. Это стимулируется цГМФ-зависимой протеинкиназой [5, 19].