

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСРЕДСТВОМ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ АКТИВАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

MAIN DIRECTIONS OF PHARMACOPROPHYLAXIS OF ACUTE POSTOPERATIVE PANCREATITIS THROUGH PREVENTION OF ACTIVATION OF INFLAMMATORY

**S. Pliev
T. Khutiev
U. Beslekov**

Summary. Acute postoperative pancreatitis (API) as a complication of surgical interventions and endoscopic retrograde cholangiopancreatography is a dangerous condition that requires attention in relation to its prevention. When carrying out preventive measures for this complication, special attention is paid to preventing the activation of the inflammatory cascade, one of the first reactions that occurs at API. The paper analyzes the main areas of research carried out in relation to the pharmacoprophylaxis of the development of inflammation at API. It has been shown that, along with the traditionally used indomethacin, the possibilities of using other non-steroidal anti-inflammatory drugs are being actively studied.

Keywords: acute postoperative pancreatitis, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, pharmacoprophylaxis, prevention of inflammatory cascade activation, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Плиев Сослан Аланович

Аспирант, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ
plionbg@yandex.ru

Хутиев Цара Сардионович

Доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ
tsarokh@mail.ru

Беслекоев Урузмаг Соломонович

Кандидат мед. наук, доцент, Северо-Осетинская государственная медицинская академия
Kafedrakhirurgii0101@mail.ru

Аннотация. Острый послеоперационный панкреатит (ОПП) как осложнение оперативных вмешательств и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии является опасным состоянием, требующим внимания в отношении его профилактики. При проведении профилактических мероприятий данного осложнения особое внимание уделяется предотвращению активации воспалительного каскада — одной из первых реакций, возникающих при ОПП. В работе проанализированы основные направления исследований, выполненных в отношении фармакопрофилактики развития воспаления при ОПП. Показано, что наряду с традиционно используемым индометацином, активно изучаются возможности применения других нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: острый послеоперационный панкреатит, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, фармакопрофилактика, профилактика активации воспалительного каскада, нестероидные противовоспалительные препараты.

Острый послеоперационный панкреатит (ОПП) является одним из наиболее сложных и трудно прогнозируемых осложнений хирургических вмешательств. Это опасное и тяжелое состояние, развивающееся, по разным данным, в 1–40% случаев после операций на брюшной полости и забрюшинных пространств и требующее проведения комплексной терапии [7, 8, 21]. Кроме того, ОПП представляет собой наиболее частое осложнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) — процедуры, выполняемой в процессе диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы и желчевыводя-

щих путей [11, 13, 21, 22]. Летальность ОПП варьирует в пределах от 19,5 до 80%, а в случае развития деструктивных форм — до 100% [2]. Своевременно начатые мероприятия по профилактике ОПП являются основным направлением по снижению распространенности и летальности данного осложнения [1, 6].

В рамках выполнения фармакопрофилактики ОПП традиционно предполагается воздействие на одну или несколько следующих мишеней повреждения:

- ♦ предотвращение активации воспалительного каскада;

- ◆ облегчение катетеризации;
- ◆ снижение выраженности спазма сфинктера Одди;
- ◆ ингибирование интраацинарнотрипсиногенной активации;
- ◆ снижение секреции ферментов поджелудочной железы.

Активация воспаления является одной из первых реакций, возникающих при развитии ОПП, что требует особого внимания к возможному купированию данного процесса [18].

Традиционно для профилактики активации воспалительного каскада используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — эффективные ингибиторы фосфолипазы А₂, циклооксигеназы (ЦОГ) и нейтрофильно-эндотелиальных взаимодействий. Считается, что они оказывают значительное влияние на патогенез острого панкреатита.

В исследованиях Andrade-Dávila V.F. et al. (2015) показано, что клинически эффективным в отношении снижения риска ОПП является ректальное введение индометацина пациентам с высокими факторами риска, подвергающимся ЭРХПГ, особенно выполненное сразу после проведения ЭРХПГ [18]. Введение индометацина ректально непосредственно до и после ЭРХПГ рекомендовано Европейским обществом гастроинтестинальной эндоскопии всем пациентам в отсутствие противопоказаний [16].

В ряде исследований установлено, что срок введения индометацина и характеристики пациентов могут оказывать существенное влияние на результат. Так, Luo H. et al. (2016) сравнили эффективность предоперационного введения 100 мг ректально индометацина 1297 пациентам (группа 1) в течение 30 мин до выполнения ЭРХПГ по сравнению с постпроцедурным ректальным введением 100 мг препарата 1303 пациентам с наличием факторов высокого риска сразу после ЭРХПГ (группа 2) для профилактики развития ОПП. Согласно полученным результатам, в первой группе частота возникновения панкреатита составила 4%, а во второй группе — 8%, что свидетельствует о большей эффективности ректального введения индометацина перед выполнением ЭРХПГ по предупреждению развития ОПП [19].

Hosseini M. et al. (2016) оценили ректальное введение индометацина с внутривенной перфузией физиологического раствора и без нее для предотвращения ОПП. Согласно полученным результатам, комбинированное применение ректального индометацина и внутривенного физиологического раствора перед ЭРХПГ значительно снижало частоту развития ОПП [14].

Существуют также исследования, направленные на изучение эффективности использования грудной эпидуральной анестезии при выполнении процедуры ЭРХПГ. Так, Туровец М.И. и соавт. (2015) выполнили сравнительное исследование по оптимизации методов профилактики развития ОПП вследствие ЭРХПГ, в котором больным экспериментальной группы во время ЭРХПГ применяли грудную эпидуральную анестезию, а больным контрольной группы внутримышечно вводили наркотический анальгетик и индометацин. В результате исследования статистически меньшее число случаев развития ОПП было зафиксировано в первой, экспериментальной группе. В то же время, инвазивность эпидуральной анестезии сама по себе является предпосылкой к развитию ряда осложнений. Согласно полученным результатам, авторы пришли к выводу, что грудная эпидуральная анестезия может быть показана при проведении ЭРХПГ в качестве профилактики ОПП у пациентов с высоким риском его развития, в то время как в остальных случаях предлагается отдавать предпочтение использованию индометацина [3].

В качестве препарата, предотвращающего развитие ОПП, исследуются также эффекты диклофенака, что основано на достаточно быстром развитии эффекта после введения этого препарата [12]. Однако клинические результаты изучения эффективности диклофенака в качестве профилактики ОПП достаточно противоречивы. Так, в исследовании Park S.W. et al. (2015), когда рандомизированным 343 пациентам непосредственно сразу после выполнения ЭРХПГ вводили внутримышечно 90 мг диклофенака либо плацебо, в группе, получавшей диклофенак, частота ОПП составила 12,7%, а в группе плацебо — 11,8% ($p=0,87$). Результаты многомерного регрессионного анализа также не продемонстрировали профилактического действия диклофенака на развитие ОПП [9]. Неоднозначные результаты применения диклофенака при профилактике ОПП были также получены в исследовании Otsuka T. et al. (2012), в котором двух групп пациентов за 30 минут до выполнения ЭРХПГ вводили либо 50 мг диклофенака ректально с инфузией физиологического раствора, либо только инфузию физиологического раствора. Частота ОПП составила 3,9% (2 из 51) и 18,9% (10 из 53) ($p=0,017$) соответственно. Авторы пришли к выводу, что низкие дозы диклофенака при ректальном введении могут оказывать профилактическое воздействие на развитие ОПП [10].

Известно, что провоспалительный каскад при неудачных вмешательствах на поджелудочной железе инициируется в результате повреждения ацинарных клеток. Считается, что ферменты ЦОГ играют важную провоспалительную функцию при панкреатите, при этом тяжесть экспериментального острого панкреатита снижается при ингибировании ЦОГ-2. В работе Bhatia V.

et al. (2011) изучалось применение вальдекоксиба, ингибитора ЦОГ-2, и трансдермального пластыря с глицерилтринитратом (GTN) в отношении частоты развития ОПП. По результатам выполненного исследования авторы не обнаружили существенных различий по частоте развития панкреатита, что свидетельствует об отсутствии выраженного профилактического эффекта вальдекоксиба и GTN [4].

Кетопрофен, эффективный НПВП, является ингибитором как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, его концентрация в крови достигает пика через несколько минут при внутривенном введении, в то время как для диклофенака или индометацина этот показатель составляет 2–3 ч при ректальном или пероральном введении. Основываясь на этих преимуществах, Onófrío F. et al. (2017) оценили результаты внутривенного введения физиологического раствора с кетопрофеном или без него непосредственно перед выполнением ЭРХПГ. По результатам выполненного исследования, частота ОПП составила 2,2% в группе кетопрофена и 2% в контрольной группе. Согласно полученным результатам, авторы отмечают, что внутривенное введение кетопрофена непосредственно перед ЭРХПГ не снижает риск развития послеоперационного панкреатита [15].

Считается, что профилактическое действие ректальных НПВП при ОПП происходит за счет ингибирования

ферментов ЦОГ и фосфолипазы A2, которые считаются важной частью первичного воспалительного каскада острого панкреатита посредством регуляции провоспалительных медиаторов и продуктов каскада арахидоновой кислоты. С учетом этого Kato K. et al. (2017) провели проспективное одноцентровое контролируемое исследование для оценки профилактического потенциала целекоксиба, ингибитора ЦОГ-2, в отношении развития ОПП. В первой группе пациенты получали таблетки целекоксиба по 400 мг перорально за 1 ч до выполнения ЭРХПГ и инфузию физиологического раствора, а во второй группе (контроль) выполнялась только инфузия физиологического раствора. Частота ОПП в группах исследования 1 и 2 составила 15,3% (13 из 85) и 11,7% (10 из 85) соответственно ($p=0,65$). Различий между частотой возникновения осложнений в группах пациентов были незначительными и свидетельствовали о том, что пероральный прием целекоксиба не снижает риск развития ОПП [5].

Таким образом, в настоящее время наиболее эффективным по предотвращению развития воспалительного каскада как начальной стадии острого послеоперационного панкреатита считается ректальное применение индометацина. В то же время, ведутся активные исследования в отношении других возможных методов фармакопрофилактики острого послеоперационного панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.Е., Волков С.В. Диагностика и лечебная тактика при остром послеоперационном панкреатите // *Acta Medica Eurasia*. — 2019. — № 2. — С. 9–15.
2. Диагностика и профилактика послеоперационного панкреатита / Д.В. Вычужанин, А.В. Егоров, В.В. Левкин, Н.С. Харлов, С.Н. Степанов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2012. — № 4. — С. 63–69.
3. Туровец М.И., Зюбина Е.Н. Сравнительный анализ применения различных методов профилактики пост-ЭРХПГ-панкреатита // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2015. — № 4. — С. 33–38.
4. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis / V. Bhatia, V. Ahuja, S.K. Acharya, P.K. Garg // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 45. — P. 170–176.
5. Celecoxib oral administration for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized prospective trial / K. Kato, M. Shiba, Y. Kakiya et al. // *Pancreas*. — 2017. — Vol. 46. — P. 880–886.
6. Chincarini M., Zamboni G.A., Pozzi Mucelli R. Major pancreatic resections: normal postoperative findings and complications. *Insights Imaging*, 2018, Apr., vol. 9, no. 2, pp. 173–187.
7. Elmunzer B.J. Prevention of ERCP-induced pancreatitis // *The Pancreas: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. — 2015. — Vol. 5 (1). — P. 1–10.
8. Imaging of post-operative pancreas and complications after pancreatic adenocarcinoma resection / N. Hafezi-Nejad, E.K. Fishman, A. Zaheer et al. // *Abdom Radiol (NY)*. — 2018. — Vol. 43(2). — P. 476–488.
9. Intramuscular diclofenac for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized trial / S.W. Park, M.J. Chung, T.G. Oh et al. // *Endoscopy*. — 2015. — Vol. 47. — P. 33–39.
10. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial / T. Otsuka, S. Kawazoe, S. Nakashita et al. // *J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 47. — P. 912–917.
11. Morales S.J., Sampath K., Gardner T.B. A Review of Prevention of Post-ERCP Pancreatitis // *Gastroenterol. Hepatol (NY)*. — 2018. — Vol. 14. — P. 286–292.
12. Pharmacokinetics of a new diclofenac sodium formulation developed for subcutaneous and intramuscular administration / M. Zeitlinger, A. Rusca, A.Z. Orah et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 50. — P. 383–390.
13. Predictive risk factors associated with cholangitis following ERCP / J. Tierney, N. Bhutiani, B. Stamp et al. // *Surg. Endosc.* — 2018. — Vol. 32. — P. 799–804.

14. Prophylactic effect of rectal indomethacin administration, with and without intravenous hydration, on development of endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis episodes: a randomized clinical trial / M. Hosseini, P. Shalchiantabrizi, K. Yektaroudy et al. // Arch. Iran. Med.— 2016.— Vol. 19.— P. 538–543.
15. Prophylaxis of pancreatitis with intravenous ketoprofen in a consecutive population of ERCP patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial // F. de Quadros Onófrío, J.C.P. Lima, G. Watte et al. // Surg. Endosc.— 2017.— Vol. 31.— P. 2317–2324.
16. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — updated June 2014 / J.M. Dumonceau, A. Andriulli, B.J. Elmunzer et al. // Endoscopy 2014.— Vol. 46.— P. 799–815.
17. Rectal indomethacin does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive patients / J.M. Levenick, S.R. Gordon, L.L. Fadden et al. // Gastroenterology.— 2016.— Vol. 150.— P. 911–917.
18. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial / V.F. Andrade-Dávila, M. Chávez-Tostado, C. Dávalos-Cobián et al. // BMC Gastroenterol.— 2015.— Vol. 15.— P. 85.
19. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multi-centre, single-blinded, randomised controlled trial / H. Luo, L. Zhao, J. Leung et al. // Lancet.— 2016.— Vol. 387.— P. 2293–2301.
20. Surgical management of solid organ injuries / N.V. Johnsen, R.D. Betzold, O.D. Guillamondegui et al. // Surg. Clin. N. Am.— 2017.— Vol. 97.— P. 1077–1105.
21. Techniques of ERCP with a conventional endoscope in pancreatoduodenectomy anatomy / M. Matsushita, M. Koyabu, A. Nishio et al. // Gastrointest. Endosc.— 2017.— Vol. 86.— P. 747–748.
22. The effect of somatostatin retained enema in the treatment of pancreatic ileus / D.P. Li, Q.Y. Zhang, J. Cheng et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.— 2017.— Vol. 21.— P. 3476–3481.

© Плиев Сослан Аланович (plionbg@yandex.ru),

Хутиев Цара Сардионович (tsarokh@mail.ru), Беслекоев Урузмаг Соломонович (Kafedrakirurgii0101@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»