

Сравнительный анализ методов медикаментозной профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита

И. Х. Аминов, М. В. Чуркин, Е. Ю. Плотникова, В. И. Подолужный, К. А. Краснов, О. А. Краснов

Городская клиническая больница № 3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия
Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: острый панкреатит, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, вирсунгианов проток, сфинктер Одди, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ингибиторы протонной помпы, премедикация ретроградной холангиопанкреатографии

Введение. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) позволяет визуализировать желчевыводящие и панкреатические протоки, оценить их анатомическое взаимоотношение и выбрать оптимальный вид лечения. ЭРХПГ считается «золотым стандартом» в диагностике патологии билиарного тракта. Диагностическая ценность ЭРХПГ в выявлении билиарной патологии составляет 79–98% случаев [2]. В ряде случаев это рентгенэндоскопическое вмешательство сопровождается различными осложнениями. Как и все инвазивные методы, диагностические и лечебные транспапиллярные вмешательства вызывают такие серьезные и опасные для жизни осложнения, как эндоскопический острый панкреатит, острый холангит, кровотечение при эндоскопической папиллосфинктеротомии, перфорация панкреатобилиарных протоков и двенадцатиперстной кишки и т. д. Эти осложнения развиваются в 1,3–9,0% случаев, а летальность достигает 0,5–1,5%. Среди всех возможных осложнений ЭРХПГ наиболее часто отмечено возникновение ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, частота развития которого, по данным разных авторов, колеблется от 1,3 до 40%, при этом эффективные меры его профилактики не разработаны и до настоящего времени [6, 25, 29].

Несмотря на накопленный опыт по этой проблеме, многие вопросы остаются нерешенными и, в частности, вопросы выбора радикальных методов ранней диагностики эндоскопических осложнений и надежных мер их предупреждения [13].

Независимо от этиологии, для диагностики ЭРХПГ-индуцированного острого панкреатита необ-

ходимо наличие двух из трех следующих критериев [8]: 1) боли в животе (симптомы), соответствующие диагнозу; 2) повышение активности амилазы и/или липазы сыворотки крови больше чем в три раза от верхней границы нормы; 3) характерные томографические признаки (компьютерная или магнитно-резонансная томография) в соответствии с диагнозом. Несоответствие боли в животе и транзиторного повышения активности амилазы и/или липазы как маркера пост-ЭРХПГ панкреатита может объяснить, почему сообщения о случаях развития острого панкреатита после ЭРХПГ варьируют от 4 до 31% в различных исследованиях [8, 22, 23, 42].

В связи с отсутствием специфичности боли и повышения уровня амилазы/липазы сыворотки крови у пациентов, которые подверглись ЭРХПГ, данные, полученные при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии, становятся самым важным критерием при определении диагноза пост-ЭРХПГ острого панкреатита. Пост-ЭРХПГ острый панкреатит следует подозревать у любого пациента, у которого возникает боль в течение шести часов после проведения процедуры и значительно реже развивается через 12 часов после ЭРХПГ. Абдоминальная боль после ЭРХПГ с выраженным повышением уровня амилазы и/или липазы сыворотки крови, особенно когда значения более 1000 МЕ/л, наводит на предположение о панкреатите. В случае диагностических сомнений, особенно при прогнозируемом тяжелом панкреатите, радиологические исследования должны подтвердить диагноз [18, 40, 45].

Выявление факторов риска — необходимая мера профилактики панкреатита после ЭРХПГ. По данным F. Donnellan и M. F. Byrne [17], их подразделяют на факторы, связанные с особенностями больного, и факторы, связанные с проводимой процедурой. К первой группе относят женский пол, подозрение на дисфункцию сфинктера Одди, ЭРХПГ-индуцированный панкреатит в анамнезе, отсутствие хронического панкреатита, молодой возраст (менее 60 лет), нормальный уровень билирубина (на период выполнения ЭРХПГ). Во вторую группу выделены наличие затруднений при канюляции большого дуоденального сосочка (БДС), папиллосфинктеротомия с предварительным рассечением устья БДС (precut sphincterotomy), введение контраста в панкреатический проток, баллонная дилатация неизмененного сфинктера Одди (билиарного сфинктера), рассечение

сфинктера устья вирсунгианова протока, рассечение малого дуоденального сосочка [42]. К третьей группе относят недостаточную подготовку и/или опыт врача, проводящего данное исследование [36, 41]. Таким образом, пациент с риском развития пост-ЭРХПГ панкреатита — это женщина с подозрением на холедохолитиаз, с нерасширенным общим желчным протоком, нормальным уровнем билирубина, которая подверглась сфинктеротомии, но ни один камень у нее не был найден. В этой популяции пациентов более чем у четверти (27%) возникает пост-ЭРХПГ острый панкреатит. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография и эндоскопическое ультразвуковое исследование, которые не осложняются острым панкреатитом, могут предоставить полезную информацию, дублирующую ЭРХПГ, и являются предпочтительным методом визуализации в первоначальной оценке патологии панкреатобилиарной зоны у таких больных.

Большое количество исследований не выявили схемы эффективного фармакологического предупреждения пост-ЭРХПГ острого панкреатита. Тем не менее, в некоторых исследованиях было показано, что существуют препараты, достойные дальнейшего изучения. Исследуемые препараты можно разделить на пять групп: 1) уменьшающие воспаление поджелудочной железы; 2) уменьшающие спазм сфинктера Одди; 3) уменьшающие системное воспаление; 4) угнетающие функцию поджелудочной железы; 5) ингибиторы активности протеаз.

К препаратам, уменьшающим воспаление поджелудочной железы, относят антиоксиданты, антибиотики, кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты. Инфекционные осложнения способствуют заболеваемости и смертности при остром панкреатите, но исследований по оценке потенциальной роли антибиотиков в предотвращении пост-ЭРХПГ острого панкреатита практически нет. Только в одном исследовании оказалось, что антибиотикотерапия имеет преимущество при профилактике пост-ЭРХПГ острого панкреатита у пациентов, получавших 2 г цефтазидима за 30 минут до выполнения ЭРХПГ, в сравнении с плацебо (2,6% против 9,4%, $P=0,009$) [35].

Было проведено семь исследований с участием 3308 пациентов по оценке влияния кортикостероидов для снижения частоты и тяжести панкреатита после выполнения ЭРХПГ. Ретроспективное исследование [53] показало снижение заболеваемости пост-ЭРХПГ острым панкреатитом у пациентов. Позже, в пяти крупных исследованиях (одно рандомизированное и четыре двойных слепых) с использованием различных кортикостероидов, в том числе преднизолона, гидрокортизона внутривенно и метилпреднизолона, не было выявлено преимуществ в снижении тяжести и частоты панкреатита после ЭРХПГ [14, 16, 37]. Следует отметить, что два исследования с использованием кортикостероидов для профилактики пост-ЭРХПГ панкреатита продемонстрировали снижение уровня амилазы (от 2 до 2,5 раз) [28].

В условиях индуцирования воспалительной реакции наиболее многообещающие результаты отмечены с нестероидными противовоспалительными пре-

паратами. Два клинических испытания были проведены с целью оценки роли диклофенака в снижении заболеваемости пост-ЭРХПГ острым панкреатитом [15, 43]. В обоих исследованиях пациенты получали 100 мг диклофенака в виде ректальных суппозиторий. Снижение заболеваемости острым панкреатитом наблюдалось у 6,4% пациентов в группе диклофенака по сравнению с 15,5% в группе плацебо ($p=0,049$). R. Sotoudehmanesh и соавт. [26] показали аналогичные положительные результаты с индометацином.

Из препаратов, устраняющих спазм сфинктера Одди, особый интерес представляет нитроглицерин. Нами были изучены результаты трех рандомизированных исследований по оценке использования нитроглицерина при проведении ЭРХПГ. S. Sudhindran и соавт. [47] сравнивали результаты профилактического сублингвального введения 2 мг нитроглицерина с плацебо у пациентов, перенесших ЭРХПГ. Исследователи обнаружили, что после процедуры заболеваемость острым панкреатитом была значительно меньше у пациентов, получавших нитроглицерин (7,7% против 17,8%, $p<0,05$). В последующем исследовании M. Moretó и соавт. [49] использовали у 144 пациентов 15 мг нитроглицерина в виде трансдермального пластыря и идентичный пластырь с плацебо. Значительное снижение частоты возникновения пост-ЭРХПГ острого панкреатита было продемонстрировано в группе с нитропластырем (4% против 15%, $p=0,03$). В последнем и самом большом из трех исследований [1], к сожалению, у 318 пациентов с низким риском панкреатита после проведения ЭРХПГ никакой разницы между активными нитроглицерином и плацебо в развитии пост-ЭРХПГ острого панкреатита не было выявлено.

Два других исследования по оценке препаратов для уменьшения спазма сфинктера Одди с целью профилактики пост-ЭРХПГ панкреатита включали в себя применение нифедипина [32, 44], одно исследование было с орошением сфинктера Одди лидокаином и одно исследование с применением ботулинического токсина [48]. К сожалению, ни одно из этих исследований не продемонстрировало положительную роль указанных мероприятий в снижении тяжести и частоты возникновения острого панкреатита после проведения ЭРХПГ.

Развитие острого панкреатита зависит от активации и распространения протеаз, что обуславливает теоретическое преимущество ингибиторов протеаз в уменьшении частоты и тяжести этого заболевания после ЭРХПГ. В нерандомизированных проспективных исследованиях с участием 815 пациентов применение гепарина было связано со статистически значимым снижением частоты возникновения панкреатита после проведения ЭРХПГ (3,4% против 7,9%, $P=0,005$) [12]. Однако, несмотря на эти первые обнадеживающие результаты, два года спустя та же группа исследователей провела рандомизированное двойное слепое исследование с использованием гепарина, которое не показало снижения частоты развития пост-ЭРХПГ острого панкреатита у пациентов с высокой степенью риска [30].

Gabexate maleate является ингибитором протеазы с противовоспалительными свойствами. Его способность ингибировать трипсин значительно выше, чем у большинства других ингибиторов протеаз. В 1995 году А. Messori и соавт. [21] опубликовали результаты мета-анализа пяти исследований, которые показали статистически значимое снижение частоты осложнений у пациентов, получавших gabexate maleate после развития острого панкреатита. Большое двойное слепое исследование G. Cavallini и соавт. [24] впоследствии продемонстрировало значительное снижение заболеваемости (2,4% против 7,6%, $p=0,03$) и степени тяжести острого панкреатита у больных, получавших gabexate maleate, по сравнению с плацебо. Первоначальный мета-анализ шести исследований А. Andriulli и соавт. [34] показали статистически значимое снижение частоты развития пост-ЭРХПГ острого панкреатита (относительный риск (ОР) 0,27, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,13–0,57, $p=0,001$). Но в другой публикации результатов мета-анализа А. Andriulli и соавт. [38], после проведения дополнительных испытаний, были представлены противоречивые результаты. Несмотря на противоречивые данные, инфузия препарата за 1–2 часа до проведения ЭРХПГ и затем в течение 12 часов после показывает хороший статистически значимый эффект [46].

Ингибитор протеазы ulinastatin уже давно используется в профилактике и лечении острого панкреатита в Японии и Китае [10]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [51] ulinastatin, вводимый болюсно перед выполнением ЭРХПГ, значительно снижает частоту (2,9% против 7,4%; $p=0,041$), но не тяжесть острого панкреатита. Два последующих рандомизированных контролируемых исследования, сравнивающих ulinastatin и gabexate, не обнаружили различий между этими препаратами в профилактике острого панкреатита [11, 52]. Дальнейшее изучение ингибиторов протеаз оправдано в группе высокого риска.

Теоретически, ингибирование экзокринной секреции поджелудочной железы может предотвратить развитие пост-ЭРХПГ панкреатита путем «отключения» поврежденной железы. Однако, несмотря на привлекательную концепцию, имеется недостаточно научных оснований для поддержки такого подхода. Соматостатин и его синтетический аналог октапептид октреотид являются сильными ингибиторами секреции поджелудочной железы. Хотя некоторые исследования соматостатина продемонстрировали его эффективность в снижении скорости развития пост-ЭРХПГ острого панкреатита [9, 27], большинство из этих исследований не поддерживают рутинное применение указанного препарата [33, 54].

В опубликованном в 2007 году мета-анализе А. Andriulli и соавт. [38] изучили 16 исследований с использованием соматостатина и пришли к выводу, что этот препарат влияет статистически значимо на уменьшение гиперамилаземии после проведения ЭРХПГ (ОР 0,67; 95% ДИ 0,57–0,81). В 2000 году А. Andriulli и соавт. [34] провели мета-анализ 10 исследований по применению октреотида в профилактике панкреатита после проведения ЭРХПГ. Они пришли к

выводу, что октреотид, как и соматостатин, после выполнения ЭРХПГ эффективен только для уменьшения гиперамилаземии, но не снижает частоту развития острого панкреатита. Тем не менее, в двух исследованиях, опубликованных позже [20, 50], сообщается о статистически значимом эффекте октреотида в снижении частоты острого панкреатита после проведения ЭРХПГ (2% против 8,9%, $p=0,03$) и (2,4% против 5,3%, $p=0,046$), соответственно. Такие препараты, как соматостатин и кальцитонин [19], подавляют секрецию поджелудочной железы, однако ни у одного из них не было выявлено эффекта в отношении снижения частоты развития острого панкреатита после выполнения ЭРХПГ. Стоит отметить, что одно исследование показало положительный эффект применения β -каротина в снижении тяжести панкреатита после выполнения ЭРХПГ (2,22% против 0%; $P<0,01$) [31].

В России профилактикой осложнений после проведения ЭРХПГ занимался ряд исследователей [1, 3–5], в работах которых были освещены вопросы предупреждения острого панкреатита при проведении ЭРХПГ. А. А. Ильченко предлагает ряд рекомендаций по проведению ЭРХПГ, в том числе и по профилактике развития острого панкреатита, на основании проведенного им обзора зарубежных исследований и собственных наблюдений. В своей работе А. А. Ильченко отмечает, что в каждом конкретном случае должно быть рассмотрено соотношение риска развития различных осложнений и диагностической ценности проведения этого исследования, которое должно быть выполнено опытным специалистом, очень тщательно и по возможности с минимальным количеством контрастного вещества. Обоснованность проведения ЭРХПГ и аккуратность ее исполнения приобретает особую значимость, так как анализ обширной литературы не позволяет сделать однозначного вывода в отношении эффективности профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита с помощью какого-либо фармакологического средства. Лучшая профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита заключается в том, чтобы по возможности как можно чаще избегать проведения этой процедуры [3].

Группа российских авторов сформулировала стандарты проведения ЭРХПГ, в которых отражены все основные особенности данной процедуры, четко определены показания, противопоказания, схемы премедикации и постманипуляционные процедуры. Также в этих стандартах приводятся степени риска развития и тяжести ЭРХПГ-индуцированного панкреатита (критерии Рэнсона) [7]. Данные рекомендации должны использоваться при проведении ЭРХПГ в клинической практике.

Исходя из вышеописанных методов профилактики, мы провели изучение собственных вариантов профилактики развития острого панкреатита после проведения ЭРХПГ.

Цель исследования — сравнить различные методы медикаментозной профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита.

Материал и методы исследования. Исследовано две группы больных, перенесших ЭРХПГ. В обеих группах было по 120 человек. В 1-й группе мужчин

было 26 (21,7%), женщин 94 (78,3%). Средний возраст больных — $(62,2 \pm 1,25)$ года, по возрастам группа была поделена на подгруппы: 20–40 лет — 9; 41–60 лет — 39; 61–80 лет — 68; более 80 лет — 4 пациента. Во 2-й группе мужчин было 29 (24,2%), женщин 91 (75,8%). Средний возраст пациентов — $(61,4 \pm 1,45)$ года, по возрастам группа была поделена на подгруппы: 20–40 лет — 13; 41–60 лет — 45; 61–80 лет — 50; более 80 лет — 12 пациентов. По полу и возрасту группы были сопоставимы.

Показанием для проведения ЭРХПГ было осложненное течение желчнокаменной болезни (холедохолитиаз, стеноз БДС, механическая желтуха). Критерий невключения в исследование — онкологическая патология (опухоль желчного пузыря, печени, желчевыводящих путей, БДС, двенадцатиперстной кишки).

Всем больным выполняли медикаментозную профилактику ЭРХПГ-индуцированного острого панкреатита. Для проведения исследования пациента транспортировали в рентген-кабинет на каталке в положении лежа. Пациенты 1-й группы за 30 минут до вмешательства получали премедикацию в объеме: атропина сульфат 0,1% — 1,0 мл в/м, димедрол 1% — 1,0 мл в/м, промедол 2% — 1,0 мл в/м. Во 2-й группе, в дополнение к вышеперечисленному объему премедикации, применяли дроперидол 0,25% — 2,0 мл в/м за 30 мин до вмешательства и нитросорбид 10 мг сублингвально за 60 мин до проведения ЭРХПГ. Время проведения манипуляции (ЭРХПГ) — 10–20 мин. В случае затруднения канюляции холедоха предпринималось 3–5 попыток ее выполнения. Местоположение катетера контролировали аспирационной пробой (получение желчи или панкреатического сока) или, в затруднительных случаях, введением контраста с последующим выполнением рентгенографии. При отсутствии результата (изолированная канюляция холедоха) проводили попытку атипичного доступа в холедох (в частности, папиллотомию от устья БДС, супрапапиллярное рассечение БДС) с последующей попыткой катетеризации холедоха. При отсутствии результата проведение вмешательства завершалось (т. е. больному было показано проведение полостного оперативного вмешательства). После выполнения манипуляции пациента транспортировали обратно в палату на каталке в положении лежа. В течение суток пациенту предписывался постельный режим. После проведения ЭРХПГ назначали инфузионную терапию в объеме: папаверин 2% — 2,0 мл + 400 мл 0,9% раствора NaCl, но-шпа 2,0 мл + 400 мл 0,9% раствора NaCl, калия хлорид 4% — 30 мл + 400 мл 5% раствора глюкозы. На 18:00 в день исследования назначали контроль амилазы крови; при наличии клинических проявлений острого панкреатита контроль амилазы крови проводили раньше. В случае, если во время исследования применяли атипичный доступ в холедох или был законтрастирован панкреатический проток (т. е. вероятность развития острого панкреатита повышалась), то вышеперечисленный объем терапии увеличивался: 5-фторурацил 10 мл + 400 мл 0,9% раствора NaCl, ингибитор протонной помпы (омепразол или эзомепразол) 40 мг + 200 мл 0,9% раствора NaCl, октреотид 0,01% — 1,0 мл п/к, платифиллин 0,2% —

1,0 мл п/к; дополнительно проводили гипотермию эпигастральной области (пузырь со льдом). Следуя данной методике проведения получен приоритет на заявку изобретения «Способ проведения премедикации ретроградной холангиопанкреатографии при лечении болевой механической желтухи» № 2012117882 от 27.04.2012.

Оценивали уровень и длительность гипермилаземии в динамике до и после ЭРХПГ. Различия между параметрами сравнения считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Всем пациентам была выполнена ЭРХПГ. На основании полученных результатов у 94 пациентов 1-й группы (78,3%) выполнена эндоскопическая папиллотомия, в 59 (49,2%) случаях отмечена сложность проведения канюляции БДС, что у 24 (20%) больных потребовало выполнения предварительного рассечения устья БДС. У 89 пациентов 2-й группы (74,2%) выполнена эндоскопическая папиллотомия, в 66 (55%) случаях имелась сложность проведения канюляции БДС, 30 (25%) больным при этом выполнено предварительное рассечение устья БДС с целью канюлирования холедоха. После вмешательства у 13 (10,8%) больных 1-й группы отмечено развитие ЭРХПГ-индуцированного панкреатита — в 4 (3,3%) случаях с последующим развитием панкреонекроза. После проведения ЭРХПГ у 4 (3,3%) пациентов 2-й группы зафиксирован ЭРХПГ-индуцированный панкреатит — в 1 (0,8%) случае с развитием панкреонекроза. Развитие ЭРХПГ-индуцированного панкреатита было статистически значимо ниже у пациентов 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы ($p < 0,05$). Помимо этого выявлено статистически значимое снижение средних значений длительности гипермилаземии у пациентов 2-й группы, проведение ЭРХПГ у которых сопровождалось сложностями при канюляции БДС (табл. 1) и предварительным рассечением устья БДС (табл. 2).

При контрастировании вирсунгианова протока (как и при отсутствии контрастирования) применение расширенной медикаментозной профилактики (пациенты 2-й группы) привело к статистически значимому снижению средних значений длительности гипермилаземии (табл. 3).

Заключение. Знание возможных осложнений ЭРХПГ, их ожидаемой частоты и факторов риска их возникновения может помочь предположить и свести к минимуму частоту и тяжесть этих осложнений. Необходимо тщательный отбор пациентов для соответствующего вмешательства. Специалист, проводящий исследование, должен быть очень хорошо знаком с запланированной процедурой и доступными технологиями, а также быть готовым к лечению любых неблагоприятных осложнений, которые могут возникнуть. Раннее выявление осложнения и своевременное вмешательство может свести к минимуму заболеваемость и смертность, связанные с этим осложнением. Предложенный нами комплекс расширенной премедикации позволил статистически значимо уменьшить частоту развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита.

Таблица 1

Длительность гиперамилаземии у пациентов после проведения ЭРХПГ, которое сопровождалось сложностями при канюляции БДС

Сложность канюляции: –		Количество наблюдений		Длительность гиперамилаземии	Р-уровень
		Среднее	SD		
Группа	1-я	60	0,25	0,11	>0,1
	2-я	54	0,04	0,12	
Сложность канюляции: +		Количество наблюдений		Длительность гиперамилаземии	Р-уровень
		Среднее	SD		
Группа	1-я	59	0,78	0,11	<0,05
	2-я	66	0,42	0,11	

Таблица 2

Длительность гиперамилаземии у пациентов после проведения ЭРХПГ, которое сопровождалось предварительным рассечением устья БДС

Предварительное рассечение устья БДС: –		Количество наблюдений	Длительность гиперамилаземии		Р-уровень
			Среднее	SD	
Группа	1-я	95	0,27	0,07	>0,1
	2-я	90	0,24	0,40	
Предварительное рассечение устья БДС: +		Количество наблюдений	Длительность гиперамилаземии		Р-уровень
			Среднее	SD	
Группа	1-я	24	1,46	0,35	<0,05
	2-я	30	0,27	0,12	<0,05

Таблица 3

Длительность гиперамилаземии у пациентов после проведения ЭРХПГ при применении расширенной медикаментозной профилактики

Контрастирование вирсунгианова протока: –		Количество наблюдений	Длительность гиперамилаземии		Р-уровень
			Среднее	SD	
Группа	1-я	101	0,32	0,07	<0,05
	2-я	97	0,13	0,04	
Контрастирование вирсунгианова протока: +		Количество наблюдений	Длительность гиперамилаземии		Р-уровень
			Среднее	SD	
Группа	1-я	17	1,59	0,44	<0,05
	2-я	23	0,74	0,25	

Литература:

1. Дискуссионные вопросы хирургических вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки / С. В. Лебедев, А. Г. Еремеев, А. С. Балалыкин [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2007. — № 4. — С. 45–53.
 2. Ильченко А. А. Желчнокаменная болезнь / А. А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.
 3. Ильченко А. А. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография: возможна ли эффективная профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита / А. А. Ильченко // *Экспериментальная и*

клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 3. — С. 62–71.

4. Лосев С. В. Применение «Октреотида» для профилактики панкреатита при проведении ЭРХПГ [Электронный ресурс] / С. В. Лосев, В. В. Феденко. — Электрон. текстовые дан. — Режим доступа: <http://octreotide.Pharm-sintez.ru/issue/octr107.htm>.

5. Манцеров М. П. Реактивный панкреатит после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке / М. П. Манцеров, Е. В. Мороз // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2007. — Т. XVII, № 3. — С. 14–23.

6. Ханевич М. Д. Транспапиллярные методы лечения механической желтухи / М. Д. Ханевич, А. М. Гробовый // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — № 3. — С. 57–61.
7. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Стандарт проведения / П. Л. Щербаков, А. И. Парфенов, А. А. Ильченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 3. — С. 150–155.
8. Banks P. A. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 2379–2400.
9. Can somatostatin prevent post-ERCP pancreatitis? Results of a randomized controlled trial / D. Arvanitidis, G. K. Anagnostopoulos, D. Giannopoulos [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 278–282.
10. Chen S.Y. Ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis : a multicenter clinical trial / S. Y. Chen, J. Y. Wang // *Chin. J. Dig. Dis.* — 2002. — Vol. 3. — P. 70–75.
11. Comparison between ulinastatin and gabexate mesylate for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis : a prospective, randomized trial / T. Ueki, K. Otani, K. Kawamoto [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 161–167.
12. Complications of endoscopic sphincterotomy: Can heparin prevent acute pancreatitis after ERCP? / T. Rabenstein, S. Roggenbuck, B. Framke [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 55. — P. 476–483.
13. Complications of ERCP by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy // *Gastrointestinal Endoscopy.* — 2012. — Vol. 75, No 3. — P. 467–472.
14. De Palma G. D. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis : results of a controlled prospective study / G. D. De Palma, C. Catanzano // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 982–985.
15. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / B. Murray, R. Carter, C. Imrie [et al.] // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 124. — P. 1786–1791.
16. Does prophylactic administration of corticosteroid reduce the risk and severity of post-ERCP pancreatitis : a randomized, prospective, multicenter study / S. Sherman, U. Blaut, J. L. Watkins [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2003. — Vol. 58. — P. 23–29.
17. Donnellan F. Prevention of post-ERCP pancreatitis / F. Donnellan, M. F. Byrne // *Gastroenterology Research and Practice.* — 2012. — Article ID 796751. — 12 p.
18. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes / K. Gottlieb, S. Sherman, J. Pezzi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 1553–1561.
19. Effect of calcitonin on the serum amylase levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / H. S. Odes, B. N. Novis, G. O. Barbezat, S. Bank // *Digestion.* — 1977. — Vol. 16. — P. 180–184.
20. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia : a multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial / Z. S. Li, X. Pan, W. J. Zhang [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 102. — P. 46–51.
21. Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis. A metaanalysis / A. Messori, R. Rampazzo, G. Scroccaro [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 734–738.
22. Endoscopic pancreatic sphincterotomy: indications, outcome, and a safe stentless technique / E. Elton, D. A. Howell, W. G. Parsons [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1998. — Vol. 47. — P. 240–249.
23. Freeman M. L. Prevention of post-ERCP pancreatitis : a comprehensive review / M. L. Freeman, N. M. Guda // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 59. — P. 845–864.
24. Gabexate for the prevention of pancreatic damage related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Gabexate in digestive endoscopy — Italian Group / G. Cavallini, A. Tittobello, L. Frulloni [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 919–923.
25. Guidewire cannulation reduces risk of post-ERCP pancreatitis and facilitates bile duct cannulation / L. A. Everson, P. Sakai [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 2147–2153.
26. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP / R. Sotoudehmanesh, M. Khatibian, S. Kollahdoozan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 978–983.
27. Intravenous bolus somatostatin after diagnostic cholangiopancreatography reduces the incidence of pancreatitis associated with therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures : a randomised controlled trial / R. T. Poon, C. Yeung, C. L. Liu et al. // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 1768–1773.
28. Kwangern K. Can a single dose corticosteroid reduce the incidence of post-ERCP pancreatitis? A randomized, prospective control study / K. Kwangern, P. Tiyapattanaputi, M. Wanitpukdeedecha // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2005. — Vol. 88, Suppl. 4. — S. 42–45.
29. Lazaraki G. Prevention of post ERCP pancreatitis : an overview / G. Lazaraki, P. Katsinelos // *Ann. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 21, No 1. — P. 27–38.
30. Low-molecular-weight heparin does not prevent acute post-ERCP pancreatitis / T. Rabenstein, B. Fischer, V. Wiessner [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 59. — P. 606–613.
31. Natural beta-carotene for the prevention of post-ERCP pancreatitis / A. Lavy, A. Karban, A. Suissa [et al.] // *Pancreas.* — 2004. — Vol. 29. — P. e45–e50.
32. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis : a prospective, double-blind randomized study / F. Prat, J. Amaris, B. Ducot [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 56. — P. 202–208.
33. Octreotide versus hydrocortisone versus placebo in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a multicenter randomized controlled trial / S. Manolakopoulos, A. Avgerinos, J. Vlachogiannakos [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 55. — P. 470–475.

34. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP : a meta-analysis / A. Andriulli, G. Leandro, G. Niro [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2000. — Vol. 51. — P. 1–7.
35. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics / S. Rätty, J. Sand, M. Pulkkinen [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2001. — Vol. 5. — P. 339–345.
36. Predictors of post-ERCP complications in patients with suspected choledocholithiasis / S. N. Mehta, E. Pavone, J. S. Barkun [et al.] // *Endoscopy.* — 1998. — Vol. 30. — P. 457–463.
37. Pretreatment with methylprednisolone to prevent ERCP-induced pancreatitis: a randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial / J. A. Dumot, D. L. Conwell, J. B. O'Connor [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 61–65.
38. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis / A. Andriulli, G. Leandro, T. Federici [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2007. — Vol. 65. — P. 624–632.
39. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP : effects on technical success and post-ERCP pancreatitis / A. J. Kaffes, M. J. Bourke, S. Ding [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2006. — Vol. 64. — P. 351–357.
40. Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after the procedure / K. Ito, N. Fujita, Y. Noda [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 3855–3860.
41. Risk factors for post-ERCP pancreatitis : a prospective multicenter study / C. L. Cheng, S. Sherman, J. L. Watkins [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 139–147.
42. Risk factors for post-ERCP pancreatitis : a prospective, multicenter study / M. L. Freeman, J. A. DiSario, D. B. Nelson [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 54. — P. 425–434.
43. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis / M. Khoshbaten, H. Khorram, L. Madad [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 11–16.
44. Sand J. Prospective randomized trial of the effect of nifedipine on pancreatic irritation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / J. Sand, I. Nordback // *Digestion.* — 1993. — Vol. 54. — P. 179–184.
45. Serum amylase measured four hours after endoscopic sphincterotomy is a reliable predictor of postprocedure pancreatitis / P. A. Testoni, F. Bagnolo, S. Caporuscio, F. Lella // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 1235–1241.
46. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention : meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / D. Rudin, A. Kiss, R. V. Wetz [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 977–983.
47. Sudhindran S. Prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis / S. Sudhindran, E. Bromwich, P. R. Edwards // *Br. J. Surg.* — 2001. — Vol. 88. — P. 1178–1182.
48. The effect of lidocaine sprayed on the major duodenal papilla on the frequency of post-ERCP pancreatitis / J. J. Schwartz, R. J. Lew, N. A. Ahmad [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 59. — P. 179–184.
49. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis : a randomized double-blind trial / M. Morety, M. Zaballa, I. Casado [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2003. — Vol. 57. — P. 1–7.
50. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis / K. C. Thomopoulos, N. A. Pagoni, K. A. Vagenas [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2006. — Vol. 64. — P. 726–731.
51. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography : a randomized, controlled trial / T. Tsujino, Y. Komatsu, H. Isayama [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 376–383.
52. Ulinastatin shows preventive effect on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a multicenter prospective randomized study / H. Fujishiro, K. Adachi, T. Imaoka [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 21. — P. 1065–1069.
53. Use of corticosteroids in the prevention of post-ERCP pancreatitis / G. R. Wiener, J. E. Geenen, W. J. Hogan [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 579–583.
54. Utility of bolus somatostatin administration in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography : a controlled, non-randomized study / J. J. Vila, F. J. Jiménez, C. Prieto [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 29. — P. 231–236.

УДК 616.37–002–06:616.342–089

RU Сравнительный анализ методов медикаментозной профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита

И. Х. Аминов, М. В. Чуркин, Е. Ю. Плотникова, В. И. Подолужный, К. А. Краснов, О. А. Краснов
Городская клиническая больница № 3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия
Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: острый панкреатит, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, вирсунгианов проток, сфинктер Одди, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, ингибиторы протонной помпы, премедикация ретроградной холангиопанкреатографии

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) является инвазивной процедурой, которая проводится для диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы и билиарной системы. Примерно в 5–40% случаев процедура сама по себе вызывает побочные эффекты. Наиболее распространенным пост-ЭРХПГ осложнением является острый панкреатит. Выявление факторов и групп риска — необходимая мера профилактики развития панкреатита после ЭРХПГ. В настоящей работе приводится обзор исследований по медикаментозной превенции пост-ЭРХПГ острого панкреатита. Раннее выявление осложнения и своевременное вмешательство могут свести к минимуму заболеваемость и смертность, связанные с этим осложнением. Предложена оригинальная схема профилактики указанного осложнения. Данный комплекс расширенной премедикации позволил статистически значимо уменьшить частоту развития ЭРХПГ-индуцированного острого панкреатита.

УДК 616.37–002–06:616.342–089

UA Порівняльний аналіз методів медикаментозної профілактики ЕРХПГ-індукованого панкреатиту

І. Х. Амінов, М. В. Чуркін, К. Ю. Плотнікова, В. І. Подолужний, К. А. Краснов, О. А. Краснов
Міська клінічна лікарня № 3 ім. М. О. Подгорбунського, Кемерово, Росія
Кемерівська державна медична академія, Кемерово, Росія

Ключові слова: гострий панкреатит, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, вірсунгіанова протока, сфінктер Одді, ендоскопічна папілосфінктеротомія, інгібітори протонної помпи, премедикація ретроградної холангіопанкреатографії

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) є інвазивною процедурою, яка проводиться

для діагностики і лікування захворювань підшлункової залози і біліарної системи. Приблизно в 5–40% випадків процедура сама собою викликає побічні ефекти. Найбільш поширеним пост-ЕРХПГ ускладненням є гострий панкреатит. Виявлення факторів і груп ризику — необхідний захід профілактики розвитку панкреатиту після ЕРХПГ. У даній роботі наводиться огляд досліджень з медикаментозної превенції пост-ЕРХПГ гострого панкреатиту. Раннє виявлення ускладнення і своєчасне втручання можуть звести до мінімуму захворюваність і смертність, пов'язані з цим ускладненням. Також запропоновано оригінальну схему профілактики вказаного ускладнення. Даний комплекс розширеної премедикації дозволив статистично значимо зменшити частоту розвитку ЕРХПГ-індукованого гострого панкреатиту.

EN Comparative analysis of methods of prevention of drug- ERCP-induced pancreatitis

I. H. Aminov, M. V. Churkin, E. J. Plotnikova, V. I. Podoluzhny, K. A. Krasnov, O. A. Krasnov
City Clinical Hospital № 3 n. a. M. A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia
Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Key words: acute pancreatitis, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, Wirsung's duct, Oddi's sphincter, endoscopic papillosphincterotomy, proton pump inhibitors, retrograde cholangiopancreatography premedication

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an invasive procedure that is performed for diagnosis and treatment of pancreatic and biliary diseases. Approximately in 5–40% the procedure itself causes side effects. The most common complication of post-ERCP is acute pancreatitis. Identifying risk factors and groups is a necessary measure of prevention of pancreatitis after ERCP. This paper provides an overview of research on drug prevention of post-ERCP acute pancreatitis. Early detection of complications and early intervention can minimize the morbidity and mortality associated with this complication. The original scheme for the prevention of this complication is proposed. This set of expanded premedication allow significantly reduce the incidence of ERCP-induced pancreatitis.