**Современный взгляд на применение кваматела при панкреатитах**

А.Н.Калягин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Иркутского государственного медицинского университета, МУЗ "Клиническая больница №1", Иркутск

**Острые и хронические панкреатиты** относятся к группе одних из наиболее часто встречающихся в популяции заболеваний. По данным различных источников, их распространенность достигает 5–12% среди всех заболеваний органов системы пищеварения [1–6], а в общей клинической практике – 0,2–0,6% [4]. По России насчитывается более 60 тыс. больных только хроническим панкреатитом [7], причем за последние 30 лет повсеместно зарегистрирован рост заболеваемости острым и хроническим панкреатитом в 2 раза [4, 8]. Острые панкреатиты зачастую встречаются у мужчин, а хронические преимущественно наблюдаются у женщин (по некоторым источникам, соотношение полов примерно равное). По данным ряда авторов, частота выявления панкреатитов при аутопсии колеблется от 0,01 до 5,4% (в среднем 0,3–0,4%), эти данные заставляют многих специалистов усомниться в правильности клинической диагностики панкреатитов. По результатам экспертных оценок, частота ошибок в диагностике обострений хронического панкреатита составляет до 90% на амбулаторном и до 17% на госпитальном этапах [4].

 **Этиологические факторы** панкреатитов многообразны. Наибольшее значение всегда придавалось алкоголю, который обладает целым каскадом панкреотоксических эффектов. Прежде всего он вызывает спазм сфинктера Одди и тем самым приводит к повышению давления в протоковой системе поджелудочной железы, он уменьшает устойчивость мембран панкреацитов к ферментам, способствует ускоренному некрозу клеток под действием иных повреждающих факторов, стимулирует синтез гормонов (гастрина и холецистокинина), которые стимулируют секрецию ферментов железы [9]. Кроме собственного негативного действия алкоголь разрушается до еще более токсичного уксусного альдегида. Значение имеют нарушение диеты, в частности злоупотребление острой и жирной пищей, при дефиците полноценных белков в питании [3], прием лекарственных препаратов, заболевания билиарного тракта, хронические интоксикации, травмы, системные заболевания соединительной ткани и др. Результаты клинических исследований показывают, что не менее 20–30% случаев хронического панкреатита являются следствием перенесенного острого процесса [4].

**Таблица 1.** **Задачи терапии панкреатита на стационарном этапе (по И.В.Маеву и соавт., 2003)**

1. Купирование болевого статуса и предотвращение

последующего развития отечно-интерстициальной стадии

панкреатита во избежание хирургических осложнений

2. Уменьшение интоксикации, приводящей к мультиорганным повреждениям

3. Устранение экзо- и эндокринной недостаточности

поджелудочной железы

4. Создание функционального покоя поджелудочной железы и

подготовка органа к функциональным нагрузкам

5. Предотвращение рецидивирования при сохраняющемся причинном факторе

**Таблица 2. Средства консервативной терапии панкреатитов**

|  |  |
| --- | --- |
| **Традиционные** | **Современные** |
| Диета | Синтетический аналог сандостатина (октреатид) |
| Неселективные спазмолитики | **Антисекреторные препараты:** Н2-блокаторы, |
| Антациды | ингибиторы протоновой помпы. |
| Анальгетики | **Миотропные спазмолитики:** |
| Дезинтоксикационные растворы | мебеверина гидрохлорид. |
| Литические смеси | Прокинетики |
| Ферменты |  |
| Антибиотики |  |

Существенными для врача, больного и общества фактами являются прогрессирующее течение заболевания, необходимость соблюдения диеты, постоянная потребность в ферментной терапии в связи с нарастающей внешнесекреторной недостаточностью, длительно сохраняющиеся и быстро возвращающиеся при любой погрешности в питании боль и диспепсия [4]. Значимо снижение качества жизни, риск летальных исходов от осложнений панкреатита у 15–20% больных и развитие рака поджелудочной железы. Высокая распространенность и клиника, сопровождающаяся выраженными болями, явлениями диспепсии, а также синдромами мальдигестии и мальабсорбции требуют поиска новых и эффективных методов терапии этого заболевания. Выбор верной лечебной тактики при ведении больных с обострением хронического панкреатита представляет собой довольно трудную задачу, это обусловлено обилием схем и подходов, необходимостью индивидуализации используемых мероприятий под конкретного пациента. Задачи терапии панкреатита многообразны (табл. 1). Традиционно в лечении панкреатитов большое значение уделялось использованию диеты, буферных антацидов, ингибиторов протеаз, внутривенных литических смесей и/или спазмолитиков, дезинтоксикационных растворов, ферментных препаратов. Однако проведенные рандомизированные контролируемые исследования по применению ингибиторов протеаз показали их низкую эффективность, что в сочетании с высокой частотой побочных эффектов привело к исключению этой группы средств из практики. В последнее время на "арену" вышли синтетический аналог соматостатина (октреатид), Н2-блокаторы гистамина, игибиторы протонового насоса, миотропные спазмолитики (мебеверина гидрохлорид) [3, 4, 10] (табл. 2). В свете изучения патогенеза панкреатита установлено, что важным звеном в развитии и течении как острого, так и хронического панкреатита независимо от этиологического фактора являются окислительный стресс и возникающее в результате него повреждение тканей. На этом фоне в крови отмечается резкое повышение концентрации активных форм кислорода, активизируется перекисное окисление липидов, выявляется истощение запасов одного из важнейших естественных антиоксидантов – аскорбиновой кислоты. Выход в системный кровоток трипсина и других панкреатических ферментов приводит к активации системы комплемента. Благодаря комплементу происходит включение в патологический процесс нейтрофилов – основного поставщика активных форм кислорода в организме. При стимуляции нейтрофилов происходит моментальное изменение их метаболизма с активацией внутриклеточного фермента – миелопероксидазы, увеличением потребления и окислением глюкозы, ростом поглощения кислорода и генерацией супероксидного анион-радикала, перекиси водорода, гидроксильного радикала и свободного кислорода, т.е. группы так называемых активных форм кислорода. Через несколько секунд после стимуляции нейтрофилов уровень продукции кислородных радикалов в них увеличивается более чем в 100 раз. Активные формы кислорода способствуют дальнейшему разрушению панкреоцитов, запуская тем самым порочный круг панкреатита, а также оказывают разнообразные системные эффекты, поражая не только поджелудочную железу, но и другие уязвимые органы [11–18]. Одними из существенных активаторов продукции активных форм кислорода являются высокие концентрации гистамина, действующего на нейтрофилы опосредованно за счет фермента НАДН-оксидазы. По современным данным, Н2-блокаторы подавляют генерацию супероксиданиона в нейтрофилах, блокируют реакции, катализируемые миелопероксидазой. По своей способности блокировать активность гидроксильного радикала Н2-блокаторы в несколько раз превосходят маннитол [11, 19–25]. Представляется важным держать уровень рН желудка на уровне не ниже 4,0. Частично этого можно добиться непрерывной аспирацией желудочного содержимого тонким желудочным зондом, но наиболее эффективным методом является использование медикаментов. Функциональный покой поджелудочной железы достигается применением класса кислотоподавляющих агентов (Н2-блокаторов и ингибиторов протонового насоса). За счет подавления активной кислотопродукции Н2-блокаторами происходит угнетение выработки холецистокинина и секретина, в результате чего ингибируется панкреатическая секреция [9, 26–28]. Кроме того, на этом фоне снижается протоковое и тканевое давление, а значит и растяжение капсулы железы, в результате чего существенно уменьшаются боли в животе [29, 30]. Также группа Н2-блокаторов за счет подавления активности гистаминзависимой аденилатциклазы панкреоцитов снижает синтез панкреатических ферментов (экболическая фаза внешнесекреторной функции поджелудочной железы) [2, 31, 32]. Важным является исследование А.И. Баранова и соавт., которые применяли внутривенное введение кваматела у 24 больных отечной формой острого панкреатита в возрасте от 32 до 67 лет. Диагноз верифицировали по совокупности клинических и лабораторно-инструментальных данных. Длительность болезни составляла от 6 до 72 ч. Трехдневная лечебная программа ведения больных включала: 1) внутривенную инфузию 1,5–2,0 л кристаллоидных растворов, 2) введение кваматела по 20 мг 2 раза в сутки, 3) постоянную декомпрессию желудка, 4) введение спазмолитиков. Эффективность терапии оценивали по купированию болевого синдрома, уменьшению размеров поджелудочной железы и толщины задней стенки желудка по данным УЗИ, нормализации лабораторных данных (общей и панкреатической амилазы и липазы). Положительный эффект получен у всех больных. Достигнуть разрешения болевого синдрома в первые сутки удалось у 17 (71%) больных, у оставшихся боль была купирована в течение 3 сут. Нормализация лабораторных показателей произошла к 3–5-м суткам лечения, а инструментальных данных – к 3–7-м суткам терапии [26]. I.Ihse и соавт. в 1993 г. был разработан алгоритм базисного поэтапного лечения больных с хроническим панкреатитом. Он включает в себя следующие ступени: 1) диета, дробное питание, жиры менее 60 г/сут; 2) панкреатические ферменты + Н2-блокаторы; 3) ненаркотические анальгетики; 4) сандостатин (октреотид); 5) эндоскопическое дренирование; 6) наркотические анальгетики; 7) блокада солнечного сплетения; 8) хирургическое вмешательство [33, 34]. Позднее за рубежом и у нас в стране стали обсуждать проблему включения Н2-блокаторов в схему терапии панкреатитов [35, 36]. Их доза, по мнению разных авторов, должна составлять от 40 до 80 мг фамотидина (кваматела) в сутки [4, 29, 37–40]. Однако при тщательном исследовании этой проблемы было установлено, что имеется дозозависимый эффект Н2-блокаторов, выражающийся в возникновении обострения хронического панкреатита [41]. Позднее было показано, что при использовании суточной дозы не более 40 мг риск этого эффекта ничтожно мала. Важную роль приобретают Н2-блокаторы при использовании ферментных средств. Непокрытые оболочкой препараты (виоказа и котазим, по 2–4 таблетки) рекомендуется сочетать с этой группой лекарств, чтобы предупредить разрушение ферментов кислотой желудочного сока. Препараты, покрытые оболочкой (креон и панкреаза, по 1–2 капсуле во время еды), рекомендуются к более широкому употреблению, так как они оказывают меньшее побочное действие на пищеварительный тракт и не требуют обязательного применения блокаторов Н2-рецепторов [33]. Оценке эффективности применения инфузии кваматела при хроническом панкреатите посвящено существенное число работ. Так, в исследовании Е.А.Белоусовой и соавт. (2000 г.) на 44 больных показано, что комплексная терапия с квамателом позволяет добиться результата у 70,4% больных, против 60% – без кваматела. В состав лечебной схемы у этих пациентов включали антибактериальные препараты, анальгетики (в том числе наркотические), ферментные средства и дезинтоксикационные растворы. При этом преимуществами использования препарата называют: 1) достижение положительной динамики уже в течение 1-й недели болезни, 2) двукратное сокращение использования наркотических анальгетиков [29, 42]. В работе В.И.Симоненкова и соавт. (2000 г.) на 36 больных апробирована длительная (48–72-часовая) инфузия кваматела в суточной дозе 40–60 мг в сравнении с пероральным приемом препарата. В комплекс лекарственных средств у больных также входили дезинтоксикационные средства, анальгетики и спазмолитики. Было установлено, что на фоне применения кваматела в виде инфузии в среднем на 3,3 дня раньше уходил болевой синдром, на 1,3 дня раньше – диарея. Отмечена быстрая положительная динамика ряда лабораторных показателей, в частности щелочной фосфатазы [39, 40]. Нами на базе гастроэнтерологического отделения Клинической больницы №1 г. Иркутска также было предпринято исследование клинической эффективности инфузии кваматела на 48 больных с тяжелым течением панкреатита (острый – 27% и тяжелые формы хронического – 73%), госпитализированных в экстренном порядке. В группе больных 64% женщин, средний возраст 54±5,2 года. Всем пациентам проводили инфузию кваматела в дозе 20 мг 2 раза в день на фоне традиционной терапии, включавшей голод, буферные антациды, внутривенные литические смеси, дезинтоксикационные растворы, некоторым больным назначали парентеральное питание. Интенсивную терапию проводили в течение 3–5 дней в зависимости от тяжести состояния больного, далее назначали поддерживающее лечение (ферменты, пероральные Н2-блокаторы, спазмолитики). Оценку эффекта проводили по динамике болевого синдрома по ВАШ длиной 10 см (по мнению больного), купированию других симптомов панкреатита, снижению уровня a-амилазы сыворотки крови. На фоне проводимой терапии через 1,5–2 нед от ее начала у больных удалось добиться практически полного купирования болевого синдрома с 8,1±0,3 до 1,6±0,4 балла (р<0,01), суммарный показатель присутствия других жалоб (тошнота, рвота, отрыжка, расстройства стула и т.д., каждой жалобе присваивался 1 балл) уменьшился с 10,6±0,4 до 1,0±0,3 (р<0,05), уровень a-амилазы снизился с 30,3±1,6 до 20,0±1,2 г ґ ч/л (р<0,05) [37]. Одновременно с этим была осуществлена оценка эффективности инфузии кваматела у 198 больных, поступивших в отделение в плановом порядке с менее тяжелым обострением хронического панкреатита. Схема ведения была примерно такой же, но больные получали в 2–3 раза меньшую дозу анальгетиков и не использовалось парентеральное питание, оценку клинико-лабораторных данных проводили на момент поступления и через 1 нед от госпитализации. На фоне лечения удалось существенно снизить выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ с 6,9±0,4 до 1,5±0,2 балла (р<0,01), суммарный показатель присутствия других жалоб снизился с 9,8±0,3 до 1,4±0,2 (р<0,05), уровень a-амилазы уменьшился с 35,3±1,9 до 17,4±2,2 г ґ ч/л (р<0,05), существенно снизилась частота стула, у большинства больных (57%) купировалась стеаторея. Признаков утяжеления течения панкреатита на фоне инфузии кваматела в указанной суточной дозе не было выявлено ни у одного из больных [38]. Таким образом, имеющиеся собственные и данные литературы по применению инфузии H2-блокаторов (кваматела) при панкреатите позволяют рекомендовать его как средство рутинной терапии для эффективного контроля над кислотопродукцией желудка и, за счет этого, достижения функционального покоя поджелудочной железы.

**Литература**

1. Гринденберг Н.Д., Тоскес Ф.П., Иссельбах К.Д. Внутренние болезни. Под ред. Е.Браунвальда и др. М.: Медицина, 1996; 7: 313–37.**2.** ГубергрицН.Б. Панкреатиты. Донецк: Лебедь, 1998.**3.** Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2000.**4.** Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т. и др. Хронический панкреатит. Под ред. И.В.Маева. М.: ВУНМЦ, 2003.**5.** Немцов В.И. Внутренние болезни. Под ред. С.И.Рябова, В.А.Алмазова, Е.В.Шляхно. СПб.: СпецЛит, 2001; c. 495–513.**6.** Тельнова О.И., Конопкина Л.И., Тельнов В.Л. Гастроэнтерологiя. Днiпропетровськ, 1999; 28: 30–3.**7.** Lohr JM. Креон: Сателлитный симпозиум "Экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Оптимальный путь коррекции". М., 1998; с. 3–6.**8.** Хазанов А.И., Васильев А.П., Спесинцев В.Н. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 1999; 9: 24–9.**9.** Коротько Г.Ф. Секреция поджелудочной железы. М.: Триада-Х, 2002.**10.** Методические рекомендации по диагностике и лечению больных с заболеваниями органов пищеварения. Практикующий врач. 2002; 1: 1–27. **11.** Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Рус. мед. журн.**12.** Benbarek H et al. Inflamm Res 1999; 48 (11): 594–601.**13.** Bhatia M et al. Int J Pancreatol 1998; 24 (2): 77–83.**14.** Dabrowski A et al. Eur Parmacol 1999; 1: 377.**15.** Frossard JL et al. Gastroenterology 1999; 116 (3): 694–701.**16.** Ganesh PC, Sreejayan, Rao MN. Indian J Gastrienterol 1999; 18 (4): 156–7.**17.** Tsai K et al. Gut 1998; 42: 850.**18.** Wereszczynska-Siemiatkowska et al. Pancreas 1998; 17 (2): 163–8.**19.** Carroccio A et al. Dig Dis Sci 1992; 37 (9): 1441–6. **20.** Ching TL et al. Chem Biol Interact 1993; 86 (2): 119–27.**21.** Kedziora-Kornatowska K et al. Hepatogastroenterology 1998; 45 (19): 276–80.**22.** Mikawa K et al. Anesth Analg 1999; 89 (1): 218–22. **23.** Nakamura K et al. Hum Exp Toxicol 1999; 18 (8): 487–92. **24.** Zimmerman J. J Clin Pharmacol Ther 1989; 45 (5): 487–94.**25.** Zyl JM et al. J Bichem Pharmacol 1993; 45 (12): 2389–97.**26.** Баранов А.И., Зуев А.В., Ермолаев Ю.Д. и др. Сибир. журн. гастроэнтерол. и гепатол. 2003; 16–17: 210.**27.** Дегтярева И.И., Казачок Н.Н., Скрыпник И.Н. Здоровье Украины. 2002; 7: 5.**28.** Chey WR. Cur Opin Gastroenterol 1995; 11 (5): 389–96.**29.** Белоусова Е.А., Златкина А.Р., Никулина И.В. и др. Клин. мед. 2000; 9: 1–4.**30.** Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы Н2-рецепторов гистамина. М.: Дубль Фрейг, 2002.**31.** Дегтярева И.И. Панкреатит. Кiев: Здоров’я, 1992.**32.** Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. Кiев: Демос, 1999.**33.** Шалимов А.А., Грубник В.В., Горовиц Д. и др. Хронический панкреатит: современные концепции клиники, диагностики и лечения. Киiв: Здоров’я, 2000; 167 с. **34.** Ihse I, Andersson R, Axelson J. Digestion 1993; 54 (suppl. 2): 30–4.**35.** Хазанов А.И. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатолог. и колопроктол. 1997; 7 (2): 87–92. **36.** Forsmark CE, Toskes PP. Cur Opin Gastroenterol 1995; 11 (5): 407–13.**37.** Калягин А.Н., Рожанский А.А., Казакова Р.В., Пошкайте И.А. Актуальные вопросы интенсивной терапии, анестезии и реанимации. Иркутск, 2003; c. 58.**38.** Калягин А.Н., Рожанский А.А., Казакова Р.В., Решина И.С., Куликова О.Н. Гастроэнтерол. С.Петербурга. 2003; 2–3: 72.**39.** Семаненков В.И., Жидков К.П., Кнорринг Г.Ю. Гедеон Рихтер в СНГ. 2000; 3: 28–30.**40.** Симаненков В.И., Захарова Н.В. Проблемы гастроэнтерологии. Архангельск, 1998; 68 с.**41.** Диагностика и дифференцированное этапное лечение больных хроническим панкреатитом (методические рекомендации). Состав. О.Н.Минушкин, Л.В.Масловский, Л.С.Гребенева. М.: МЦ Управления делами Президента РФ, 2002.**42.** Белоусова Е.А., Владимирский М.Ф. Гедеон Рихтер в СНГ. 2000; 3: 14–7.
2. **Мебеверина гидрохлорид-**Дюспаталин,Спарекс,Ниаспам,Мебеверина гидрохлорид ,Меверин Капсулы пролонгированного действия 200 мг **Способ применения и дозы.**Принимать внутрь, не разжевывая с достаточным количеством воды (не менее 100 мл). По одной капсуле (200 мг) 2 раза в сутки, одна — утром и одна — вечером, за 20 минут до еды.
3. **Сандостатин(Октреотид)**р-р 50-100мкг/мл, при остром панкреатите п/к в дозе 100 мкг 3 раза/сут в течение 5 суток.