

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Acute drug-induced pancreatitis. Literature review

Greta Venkutė¹, Tomas Masilionis¹, Paulius Ješkevičius¹

¹ Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Abstract

The acute abdomen is a common and life-threatening pathology, mostly encountered in emergency care unit, that must be recognized and started to treat immediately. The pathogenesis of acute abdomen can vary widely, from functional to organic. Drug-induced pancreatitis, one of the less common causes of the likely development of an acute abdominal condition, that is not enough talked about and might often be overlooked. Most cases of drug-induced acute pancreatitis are mild to moderate in severity, but sometimes it can even claim the lives of patients. The most important aspect for a doctor to control drug-induced pancreatitis is to determine and stop admission of the very exact drug that caused it. Sometimes this can be the biggest task because of the plenty of patient's prescribed and over-the-counter medication. It is especially important to think about the fact in treatment of elderly patients with polypharmacy. Timely recognition of pathology and appropriate granting of aid leads to good outcomes, while cases of misdiagnosis can cause serious complications or even death. This literature review presents theories for the development of drug-induced pancreatitis, principles of clinical manifestation, diagnostics and treatment.

Keywords: pancreatitis, drug – induced, mechanism, drugs.

Ūminis vaistų sukeltas pankreatitas. Literatūros apžvalga

Greta Venckutė¹, Tomas Masilionis¹, Paulius Ješkevičius¹

¹ Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos fakultetas,
Kaunas, Lietuva

Santrauka

Ūminis pilvas yra dažna ir gyvybei pavojinga, skubios pagalbos skyriuje sutinkama patologija, kuri privalo būti kuo greičiau atpažinta ir nedelsiant pradedama gydyti. Ūmaus pilvo patogenezė gali būti labai įvairi, nuo funkcinės iki organinės kilmės. Vaistų sukeltas pankreatitas viena iš retesnių priežasčių, dėl ko gali išsivystyti ūmaus pilvo būklė, apie kurią yra ne daug kalbama ir dažnai užmirštama. Dauguma vaistų sukeltų ūminio pankreatito atvejų yra lengvo ar vidutinio sunkumo, bet sunkūs ar net mirtini gali nusinešti pacientų gyvybes. Vaistų sukulto pankreatito gydyme svarbiausias aspektas yra jį sukėlusio vaisto nutraukimas, dėl ko labai svarbu išsiaiškinti pacientų vartojamus receptinius ir nereceptinius medikamentus ir suprasti, kurie iš jų gali lemti kasos pažeidimą. Ypatingai svarbu pagalvoti apie tai skyriuje gydant vyresnio amžiaus pacientus, kurių gydyme stebima polifarmacija. Laiku atpažinus patologiją ir suteikus tinkamą pagalbą stebimos geros išeitys, tačiau netinkamos diagnostikos atvejai gali privesti ir prie mirties ar labai sunkių komplikacijų. Šioje literatūros analizėje pateikiamos vaistų sukulto pankreatito išsivystymo teorijos, klinikos, diagnostikos ir gydymo principai.

Raktiniai žodžiai: pankreatitas, vaistų sukeltas pankreatitas, veikimo mechanizmas, gydymas.

Epidemiologija

Vaistų sukulto pankreatito registras nėra sekamas, todėl sunku nustatyti tikrąjį dažnį. Visgi turimų duomenų apibendrinimai rodo, kad nuo 0,1 iki 2% visų ūminio pankreatito atvejų gali būti vaistų sukelti [1].

Epidemiologiniai duomenys teigia, kad vaikai, senyvo amžiaus pacientai, moterys, užsikrėtusieji ŽIV ir pacientai, sergantys uždegimine žarnyno liga, turi didesnę polinkį sirgti vaistų sukeltu pankreatitu. Vaikams rizika gali kilti, nes kitos priežastys ir rizikos veiksniai yra labai reti [2]. Vyresnio amžiaus pacientams dažnai taikoma polifarmakoterapija, todėl vaistų sąveikos gali didinti pankreatito atsiradimo riziką [1]. Pacientams, sergantiems pažengusia ŽIV infekcija, stebimas didelis pankreatito dažnis (14%). Manoma, kad tam įtakos gali daryti padidėjęs egzogeninių ir nozokomialinių infekcijų, tulžies akmenų, neoplazmų ir ŽIV

gydymui vartojamų vaistų skaičius [3]. Pacientai, sergantys uždegimine žarnyno liga, kenčia nuo padidėjusios ūminio pankreatito rizikos dėl jų pagrindinės ligos [4].

Klinika

Pankreatitas paprastai pasireiškia pilvo skausmu, pykinimu ir vėmimu. Simptomai priklauso nuo pankreatito sunkumo. Pacientai su lengvu ūminiu pankreatitu gali jausti tik minimalų jautrumo padidėjimą pilvo palpacijos metu. Nepaisant to, skausmas yra pastovus, dažniausiai epigastriume ir paprastai apibūdinamas kaip duriantis ir radijuojantis iki vidurio nugaros. Pacientai yra neramūs ir gali gulėti prispaudę kelius prie krūtinės (1 lentelė) [5;6].

Ūminio pankreatito kriterijai (1 lentelė)

Ūminio pankreatito diagnozei bent du kriterijai: <ul style="list-style-type: none"> • Pilvo skausmas (ūmiai prasidėjęs persistuojantis, stiprus epigastrinis skausmas, dažnai radijuojantis į nugarą) • Serumo lipazės arba amilazės padidėjimas daugiau nei 3 kartus • Pankreatitui specifiški radiniai MRT ar KT
Ūminis lengvas pankreatitas <ul style="list-style-type: none"> • Be organų pažeidimų, vietinių ar sisteminių komplikacijų
Ūminis vidutiniškai sunkus pankreatitas <ul style="list-style-type: none"> • Organų nepakankamumas, pranykstantis per 48 val. arba • Vietinės ar sisteminės komplikacijos be organų nepakankamumo
Ūminis sunkus pankreatitas <ul style="list-style-type: none"> • Organų nepakankamumas, išliekantis > 48 val.

Kiti lydintys simptomai yra gelta, karščiavimas, tachipnėja, hipoksemija ir hipotenzija. Kai kuriems pacientams pasireiškia psichinės būklės pokyčiai. Šis simptomas labiau būdingas vaistų sukeltam ūmiam pankreatitui, bet taip pat gali atsirasti dėl hipotenzijos, hipoksemijos arba dėl masinio toksinių medžiagų išsiskyrimo iš uždegiminės kasos [7;8].

Taip pat gali pasireikšti vietinės ar sisteminės komplikacijos. Lokalios komplikacijos apima

skysčių kaupimąsis, kasos pseudocistą, nekrotinių masių susidarymą. Sistemines komplikacijas yra blužnies venos trombozė, pseudoaneurizma, ūmus kvėpavimo sutrikimo sindromas ir gretutinių ligų, kaip vainikinių arterijų liga ir lėtinė plaučių liga, paūmėjimas [9]. Dauguma sunkių komplikacijų atsiranda per 48 valandas. 2 lentelėje yra pateiktos pagrindinės pankreatito komplikacijos [10].

Pankreatito sukeltos komplikacijos (2 lentelė)

Sisteminės komplikacijos: Kvėpavimo sistema: $PaO_2/FiO_2 < 300$ Kardiovaskulinė sistema: sistolinis kraujo spaudimas < 90 mmHg arba $pH < 7,3$ Šalinimo sistema: serumo kreatininas > 170 $\mu\text{mol/l}$	Vietinės komplikacijos: Ūmus peripankreatinio skysčio susidarymas Pankreatinė pseudocista Ūmus nekrotinių masių susikaupimas Sienelės pankreatinė nekrozė
---	---

Diagnostika

Vaistų sukeltą ūminio pankreatito diagnozę pirmiausia reikalauja ūminio pankreatito diagnozės. Pankreatito metu lipazė ir amilazė yra išskiriamos kasos acinarinių ląstelių dideliais kiekiais, todėl ir dažniausiai matuojamos. Kitas žingsnis diagnozuojant vaistų sukeltą pankreatitą, atmesti dažniausiai vyraujančias etiologijas, tokias kaip tulžies akmenų sukeltas pankreatitas ar etanolio sukeltas ūmus pankreatitas. Renkant paciento anamnezę ir nagrinėjant ligos istoriją, svarbu atkreipti dėmesį į anksčiau nustatytus tulžies akmenis, piktnaudžiavimą etanoliumi, hiperkalcemiją, hipertrigliceridemiją, ir traumas. Serumo amilazės, lipazės, C – reaktyvinio baltumo, trigliceridų, kalcio ir kepenų funkcijos tyrimai privalo būti atlikti.

Pilvo ir endoskopinis ultragarsas atliekamas norint įvertinti tulžies akmenis ar kitas obstrukcines priežastis, kaip kasos galvutės karcinoma. Kompiuterinė tomografija atliekama, kai pacientas patiria stiprų pilvo skausmą ir nėra aiški tiksli skausmų priežastis arba kai įtariamos vietinės su ūminiu pankreatitu susijusios komplikacijos, pavyzdžiui, peritonitas. Komplikacijų vertinimui KT efektyviausia atlikti per 48 – 72 valandas nuo simptomų pradžios. ERCP neturėtų būti atliekamas po ūminio pankreatito epizodo neturint vaizdinių ar laboratorinių choledocholitiazės įrodymų. Bet kokie vaistai, galintys sukelti pankreatitą, turėtų būti nutraukti arba pakeisti kitos klasės vaistu, jei tai įmanoma. Jei pankreatitas išnyksta nutraukus vaisto vartojimą, galima įtarti vaistų sukeltą pankreatitą. Tolimesnis vaisto vartojimas

galimas tik tuo atveju, jei nauda nusveria žalą. [8; 11]

Vaistų sukulto pankreatito mechanizmai

Ūminį pankreatitą sukeliančių angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių veikimo mechanizmas yra susijęs su kasos latako angioneurozinė edema [12]. AKF inhibitoriai sumažina bradikinino skilimą ir tai sukelia angioedemos išsivystymą. Dėl išsivysčiusios kasos edemos, fermentai ir kitos toksinės medžiagos nenuteka ir pasilikdamos kasoje sukelia kasos audinio pažeidimą bei pankreatitą. Taigi, angiotenzino II receptoriai gali būti svarbūs reguliuojant kasos sekreciją ir mikrocirkuliaciją [13].

Statinų sukulto ūminio pankreatito veikimo mechanizmai susiję su tiesioginiu toksiniu poveikiu į kasą ir su toksinių metabolitų akumuliacija joje [14]. Kitas galimas pakenkimo kelias siejasi su rbdmiolize, mialgija ir/arba metabolizmu ar vaistų sąveika per citochromą P-450 3A4 (CYP3A4). Pravastatinas nemetabolizuojamas CYP3A4 sistemoje, todėl jo sukeltas pankreatitas nustatomas rečiau nei kitų statinų [12].

Pankreatitas, kurį sukelia estrogenai, yra susijęs su neigiamu geriamųjų kontraceptikų ir pakaitinės hormonų terapijos poveikiu. Viena iš pasiūlytų teorijų teigia, kad pacientams naujai išsivysto hipertrigliceridemija ar paūmėja esama hipertrigliceridemija ir diagnozuojama anksčiau nenustatyta šeiminei hiperlipoproteinemija. Kitas mechanizmas vyksta per kasos nekrozę, kurią sukelia hiperkoaguliuojama būseną [13;15].

Siūlomi furozemidų sukulto ūminio pankreatito veikimo mechanizmai apima tiesioginį toksinį poveikį kasai, diuretikų sukeltą kasos sekrecijos stimuliaciją ir išemiją. Eksperimentinis tyrimas parodė, kad sumažėjęs tarpląstelinis skystis sumažina kasos kraujotaką, todėl atsiranda išemija. Du neigiami šalutiniai hidrochlorotiazidų poveikiai yra hiperkalcemija ir hiperlipidemija. Dėl padidėjusios kalcio rezorbcijos iš kaulų ir padidėjusio serume kalcio kiekio, hidrochlorotiazidai padidina ūminio pankreatito riziką. Hidrochlorotiazidai taip pat gali sukelti hiperparatiroidizmą, kuris veda prie hiperkalcemijos ir ūminio pankreatito. Galiausiai hidrochlorotiazidai gali padidinti trigliceridų kiekį serume, didindami ūminio pankreatito riziką [15].

Žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija taip pat gali sukelti ūminį pankreatitą, nes ŽIV tiesiogiai sukelia kasos uždegimą. Labai aktyvus antiretrovirusinis gydymas taip pat gali dalyvauti ūminio pankreatito išsivystymo procese, nes antiretrovirusinė terapija tiesiogiai toksiškai veikia kasą. Proteazės inhibitoriai (PI) gali sukelti medžiagų apykaitos sutrikimus, įskaitant atsparumo insulinui vystymąsi, hiperglikemiją, hipercholesterolemiją ir hipertrigliceridemiją. Remiantis keliais tyrimais, reikšmingo ūminio pankreatito rizika nepadidėja pradėjus gydyti proteazės inhibitoriais [12; 16].

Siūlomi valproinės rūgšties sukulto ūmaus pankreatito veiksniai yra tiesioginis toksinis laisvųjų radikalų poveikis kasos audiniui ir superoksido dismutazės, katalazės ir glutationo peroksidazės išsekimas. Valproinės rūgšties sukeltas ūmus pankreatitas gali atsirasti dėl neadekvačios paciento organizmo reakcijos į šį vaistą. Rizika didėja pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatytas padidėjęs jautrumas vaistams [17].

Įvairūs geriamieji hipoglikeminiai vaistai, skirti diabeto gydymui, gali sukelti ūminį pankreatitą. GLP-1 analogų sukulto pankreatito patogenezė nėra aiški, tačiau dabartiniai duomenys rodo, kad adityvinis ar sinergetinis pankreatito paūmėjimas kai vartojami GLP-1 analogai, pasireiškia riebalų dietos fone [18]. Panašu, kad prasideda acinarinių ląstelių hipertrofija, progresuojanti į uždegimą sukeliančią citokinų indukciją ir pasireiškianti kasos kraujagyslių pažeidimais [19].

Gydymas

Vaistų sukkelto pankreatito gydymas yra toks pat, kaip ir kitų tipų kasos uždegimų (2 lentelė) [20].

Ūminio pankreatito gydymo principai (3 lentelė)

Ūminis lengvas pankreatitas	Ūminis sunkus pankreatitas
Agresyvi rehidracija kristaloidų infuzijomis 1l/h, kol pasiekiamas adekvatus šlapimo išsiskyrimas. Būtinai skausmo malšinimas, pavyzdžiui, morfinu. Enterinė mityba pradama numalšinus skausmą ir stabilizavus laboratoriniams tyrimams. Viso gydymo metu būtina monitoruoti hemodinamiką ir kraujo tyrimų rodiklius,	Apsvarstyti paciento gydymą intensyvios terapijos skyriuje. Per pirmas 48 val. draudžiamas enterinis maisto vartojimas. Skausmo malšinimas. Agresyvi skysčių terapija. Svarbu identifikuoti pankreatinę ar peripankreatinę nekrozę. Skirti antibiotikoterapiją, jei įtariama infekcija.

Literatūros sąrašas

- Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis. Drug safety. 2008 Oct 1;31(10):823-37.
- Sibert JR. Pancreatitis in children. A study in the North of England. Archives of disease in childhood. 1975 Jun 1;50(6):443-8.
- Dutta SK, Ting CD, Lai LL. Study of prevalence, severity, and etiological factors associated with acute pancreatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. American Journal of Gastroenterology. 1997 Nov 1;92(11).
- Munk EM, Pedersen L, Floyd A, Nørgård B, Rasmussen HH, Sørensen HT. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. American Journal of Gastroenterology. 2004 May 1;99(5):884-8.
- Silen W, Cope Z. Cope's early diagnosis of the acute abdomen. Oxford University Press, USA; 2005.
- Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. The Lancet. 2003 Apr 26;361(9367):1447-55.
- Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. Jama. 2004 Jun 16;291(23):2865-8.
- Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Jun;5(6):648-667; quiz 644.
- Pitchumoni CS, Agarwal N, Jain NK. Systemic complications of acute pancreatitis. American Journal of Gastroenterology. 1988 Jun 1;83(6).
- Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. Pancreas. 2013 Aug 1;42(6):924-31.
- De Bernardinis M, Violi V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: a meta-analytic study. Critical care medicine. 1999 Oct 1;27(10):2272-83.
- Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. In Baylor University Medical Center Proceedings 2008 Jan 1 (Vol. 21, No. 1, pp. 77-81). Taylor & Francis.
- Griesbacher T. Kallikrein-kinin system in acute pancreatitis: potential of B2-bradykinin antagonists and kallikrein inhibitors. Pharmacology. 2000;60(3):113-20.
- Thisted H, Jacobsen J, Munk EM, Nørgård B, Friis S, McLaughlin JK, Sørensen HT, Johnsen SP. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2006 Jan;23(1):185-90.
- Underwood TW, Frye CB. Drug-induced pancreatitis. Clinical pharmacy. 1993 Jun;12(6):440-8.
- Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. Revista de gastroenterologia de Mexico. 2007;72(3):257-81.
- Sinclair DB, Berg M, Breault R. Valproic acid—induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review. Journal of child neurology. 2004 Jul;19(7):498-502.

18. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes research and clinical practice*. 2012 Nov 1;98(2):271-84.
19. Rouse R, Xu L, Stewart S, Zhang J. High fat diet and GLP-1 drugs induce pancreatic injury in mice. *Toxicology and applied pharmacology*. 2014 Apr 15;276(2):104-14.
20. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *American family physician*. 2007 May 15;75(10):1513-20.