

Е.В. Мороз¹, А.А. Соколов², Э.Н. Артемкин¹**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ
РЕТРОГРАДНОЙ ХОЛАНГИОПАНКРЕАТОГРАФИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**¹ ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ, Москва, Россия² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) – один из важнейших методов диагностики заболеваний органов панкреатобилиарной зоны. Помимо визуализации внутрипротоковых изменений, эта методика позволяет осуществлять широкий спектр хирургических вмешательств, таких, как папиллосфинктеротомия, удаление конкрементов, установка стентов и др. К сожалению, при проведении ЭРХПГ могут возникать серьезные осложнения, в первую очередь, острый панкреатит. Для предупреждения развития этой патологии предложены различные технические и фармакологические подходы, однако далеко не все из них доказали свою эффективность в ходе клинических испытаний. Одним из наиболее удачных средств для профилактики ЭРХПГ-ассоциированного панкреатита оказалось применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Настоящий обзор посвящен анализу литературных данных по данному вопросу.

Ключевые слова: эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, осложнения, острый панкреатит, профилактика, нестероидные противовоспалительные препараты

**USE OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY PREPARATIONS
FOR PREVENTION OF ACUTE PANCREATITIS AFTER ENDOSCOPIC RETROGRADE
CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY (LITERATURE REVIEW)**E.V. Moroz¹, A.A. Sokolov², E.N. Artemkin¹¹ Central Military Clinical Hospital named after Acad. N.N. Burdenko, Moscow, Russia² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Non-steroid anti-inflammatory preparations (NSAIDs) – a unique class of the medical products possessing analgesic, anti-inflammatory and febrifugal effect. NSAIDs are widely used in various branches of medicine, especially at a pathology of the опорно-impellent device for knocking over of a pain after traumas, and also for symptomatic therapy of acute and chronic rheumatic diseases. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is one of the most important methods for diagnosis of diseases of the pancreatobiliary zone. In addition to visualizing intraductal changes, this technique allows a wide range of surgical procedures, such as papillosfinkterotomiya, removal of stones, stenting and more. Unfortunately, during ERCP, serious complications may arise, primarily acute pancreatitis. To prevent the development of this pathology are offered a variety of technical and pharmacological approaches, but not all of them have proven effective in clinical trials. One of the most successful means for the prevention of post-ERCP acute pancreatitis was the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Appointment NSAIDs at carrying out ERCP - in an hour to - or is direct after procedure, essentially improves its shipping. First of all it is a question of reduction of number and reduction of weight of ERCP – associated acute pancreatitis potentially menacing to life of complication. Though in clinical researches it has not been shown authentic decrease mortality from the given pathology, nevertheless, it is necessary to think that active preventive maintenance will allow to rescue patients from the destruction caused heavy iatrogenic by a pancreatitis. This review is devoted to an analysis of published data on the subject.

Key words: endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), complications, acute pancreatitis, prevention, non-steroid anti-inflammatory preparations (NSAIDs)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – уникальный класс лекарственных средств, обладающих анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектом. НПВП широко используются в различных отраслях медицины, особенно при патологии опорно-двигательного аппарата для купирования боли после травм, а также для симптоматической терапии острых и хронических ревматических заболеваний [4].

Однако для гастроэнтерологов использование НПВП – прежде всего, негативный фактор, с которым связано развитие или прогрессирование разнообразной патологии пищеварительной системы.

Так, эти лекарства ответственны за существенную часть кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как клинически выраженных, так и occultных, приводящих к формированию хронической железодефицитной анемии. НПВП вызывают развитие острых изъязвлений гастродуоденальной слизистой и осложняют течение пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), делают более тяжелыми проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, вызывают обострения дивертикулярной болезни кишечника и многие другие проблемы [4]. Но, тем не менее, есть ситуации, когда НПВП становятся для врача верным и весьма

эффективным помощником. Такая парадоксальная ситуация сложилась в отношении патологии поджелудочной железы (ПЖ).

Известно, что прием НПВП может вызывать острое (или обострение хронического) воспаление этого органа. Хотя данное осложнение является относительно редким (в сравнении, например, с НПВП-гастропатией), тем не менее, в медицинской литературе имеется немало описаний случаев развития острого панкреатита (ОП) после приема различных представителей НПВП. Причем ОП могут вызывать не только «старые» неселективные НПВП, такие, как индометацин или диклофенак, но и относительно новые препараты, относящиеся к высокоселективным ингибиторам циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), в частности, целекоксиб [8, 15, 19, 21, 22].

Имеется специальное эпидемиологическое исследование, в котором оценивалась взаимосвязь между приемом НПВП и риском развития ОП. H. Sorensen et al. (2006) провели популяционный анализ (по типу случай-контроль) использования НПВП у 3083 больных с документированным эпизодом ОП и 30830 пациентов, у которых не было отмечено этого осложнения. Все обследованные больные были сопоставимы по полу и возрасту. В среднем прием НПВП однозначно ассоциировался с вероятностью развития ОП: относительный риск (ОР) составил 2,7 (95%-й доверительный интервал (ДИ) 2,4–3,0). При этом наиболее опасным представителем НПВП оказался диклофенак: отношение шансов (ОШ) 5,0 (95% ДИ 4,2–5,9), а использование напроксена ассоциировалось с минимальным риском: ОШ 1,1 (95% ДИ 0,7–1,7). Любопытно, но применение целекоксиба, который многими экспертами считается наиболее безопасным для ЖКТ представителем НПВП, существенно повышало опасность развития острого панкреатита (ОП): ОШ 1,4 (95% ДИ 0,8–2,3) [27].

Однако именно НПВП оказались весьма эффективным средством для профилактики ОП, возникающего после манипуляций на большом сосочке двенадцатиперстной кишки (БСДК) при выполнении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), которая широко используется в клинической практике для диагностики и лечения больных с патологией билиопанкреатодуоденальной зоны. Данная методика, помимо точной визуализации внутрипротоковых изменений, позволяет выполнять широкий спектр малоинвазивных хирургических вмешательств, таких, как папиллосфинктеротомия, экстракция конкрементов, установление билиарных и панкреатических стентов и др. Восстановление проходимости и снижение гипертензии в системе главного панкреатического протока (ГПП) предотвращает развитие или улучшает течение ОП, обусловленного обтурацией конкрементом ампулы БСДК [32]. Именно поэтому Американская коллегия гастроэнтерологов в своих рекомендациях 2013 г. четко определяет необходимость срочного проведения ЭРХПГ при сочетании ОП и холангита [30].

К сожалению, выполнение диагностической и лечебной ЭРХПГ нередко приводит к развитию

ОП [1, 3, 17]. Например, P. Cotton et al. (2008), проанализировав исходы 11497 ЭРХПГ, проведенных за 12 лет, отметили развитие серьезных осложнений у 462 (4,0 %) больных. У 42 больных развившиеся осложнения были оценены как серьезные, которые в 7 наблюдениях закончились летальным исходом. Большую часть из этих осложнений (2,6 % от общего числа вмешательств) составили случаи острого панкреатита [10].

Последние данные по распространенности этого осложнения представлены в систематическом обзоре B. Kochar et al. (2014). Авторы проанализировали данные 108 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых оценивались исходы ЭРХПГ у 13296 пациентов. Суммарно данная процедура сопровождалась развитием ОП у 9,7 % больных, а летальность от этого осложнения составила 0,7 %. При этом наиболее высокая частота ОП (13,0 %) отмечалась в популяции Северной Америки, наиболее низкая (8,4 %) – в Европе, средняя (9,9 %) – в странах Азии [18].

Патогенез ЭРХПГ-ассоциированного ОП связан с рядом негативных эффектов данной процедуры: резким повышением давления в ГПП во время введения контраста, выраженным отёком слизистой вследствие её травматизации, билиарным рефлюксом, инфицированием протоков при забросе бактерий из ДПК, реакцией на контрастное вещество. Первичное повреждение становится причиной внутрипротоковой активации агрессивных протеолитических ферментов, которые через поврежденные дуктоацинарных соединений выходят за пределы протоков и вызывают разрушение клеток ПЖ и мощную воспалительную реакцию («цитокиновый взрыв»). Конечно, как при любом тканевом повреждении, важнейшую роль здесь играет синтез простагландинов – центральных медиаторов воспаления, который опосредован активацией ЦОГ-2. Этот фермент – основная фармакологическая мишень для любых НПВП, что и определяет целесообразность их применения как противовоспалительного агента для профилактики ЭРХПГ-ассоциированного ОП [1, 3].

В настоящее время имеются веские данные, подтверждающие, что НПВП способны предотвращать развитие этого осложнения [5].

Доказательством эффективности НПВП в качестве средства для профилактики ЭРХПГ-ассоциированного ОП является мета-анализ X. Ding et al., опубликованный в 2012 г. Авторы сопоставили результаты 10 РКИ, суммарно включавших 2269 пациентов, которым во время проведения эндоскопической манипуляции назначались НПВП или плацебо. Активная терапия была однозначно действенной: так, число эпизодов ОП сократилось почти в 2 раза. При этом относительный риск составил 0,57 (95% ДИ 0,38–0,86) при $p = 0,007$. При этом индекс NNT, т. е. число больных, которым было необходимо назначить НПВП для обеспечения отличия от плацебо, составил 17. Очень важно, что использование НПВП отчетливо снижало частоту средне-тяжелых и тяжелых форм острого панкреатита, представляющего реальную угрозу жизни – ОР 0,46 (95% ДИ 0,28–0,75) при

$p = 0,002$. Индекс NNT для этого эффекта составил 34 [11].

В 2014 г. были опубликованы результаты двух мета-анализов, выполненных независимыми командами исследователей, опиравшихся в своих расчетах на сходный материал. S. Sethi et al. использовали результаты 7 РКИ (всего 2133 больных), в которых исход ЭРХПГ сравнивался у пациентов, получавших и не получавших НПВП в качестве профилактики. Согласно полученным данным, ректальное введение индометацина или диклофенака до или непосредственно после эндоскопической манипуляции достоверно снижало частоту развития ЭРХПГ-ассоциированного ОП: ОШ составило 0,44 (95% ДИ 0,34–0,57). При этом индекс NNT составил 11. Еще выше результат оказался в отношении предупреждения развития острого панкреатита средней или высокой степени тяжести: ОШ достигло 0,37 (95% ДИ 0,27–0,63), правда, NNT в этом случае был гораздо выше – 34 [28].

Несколько иные, но очень близкие результаты показали I. Puig et al., которые сравнили результаты 9 РКИ (также суммарно 2133 больных). Относительный риск развития ЭРХПГ-ассоциированного ОП на фоне применения НПВП был меньше примерно в 2 раза, в сравнении с плацебо: ОШ 0,51 (95% ДИ 0,39–0,66), при значении NNT 14. Следует отметить, что диклофенак и индометацин «работали» одинаково хорошо: ОШ для развития осложнения при использовании этих препаратов составило 0,54 и 0,42 соответственно. Любопытно, что использование НПВП само по себе не приводило к развитию серьезных осложнений со стороны гастроуденальной слизистой, что было зафиксировано авторами обоих мета-анализов [26].

Примером эффективности НПВП для профилактики ЭРХПГ-ассоциированного ОП является классическое исследование В. Murray et al. (2003). В ходе этой работы диклофенак в дозе 100 мг вводился ректально тотчас же после проведения ЭРХПГ 110 пациентам. Контрольную группу составили 110 пациентов, получавших плацебо. Суммарно ОП развился у 24 больных (10,9 %), причем в группе активной профилактики – лишь у 7 (6,4 %), а в контрольной – у 17 (15,5 %) ($p < 0,05$) [23].

Традиционно НПВП для профилактики ОП используют в виде ректальных свечей. Однако есть четкие данные, что внутримышечное введение может быть столь же эффективным. Так, A. Senol et al. (2009) оценили действие внутримышечного введения 75 мг диклофенака или физиологического раствора в качестве плацебо у 80 пациентов, перенесших ЭРХПГ. Все больные также получали активную инфузионную терапию. Разница в частоте осложнений оказалась очевидной: в группе активной профилактики ОП возник у 7,5 %, в контрольной группе – у 17,5 % [29].

Интересно, что даже небольшие дозы НПВП способны существенно снизить опасность развития осложнений после эндоскопических манипуляций на БСДК. Это показывают данные японских ученых, которые оценили эффективность 50 мг диклофена-

ка в виде суппозитория для профилактики ЭРХПГ-ассоциированного ОП. Некоторые пациенты основной группы, имевшие массу менее 50 кг, получали минимальную дозу препарата – всего лишь 25 мг. При этом НПВП вводились за 30 минут до начала эндоскопической процедуры. При анализе полученных результатов было установлено, что ОП после ЭРХПГ развился лишь у 2 (3,9 %) из 51 пациентов в основной группе и у 10 (18,9 %) из 53 пациентов, получавших плацебо ($p = 0,017$). Отмечено, что использование небольших доз НПВП не только снизило риск опасного осложнения, но и позволило существенно улучшить субъективную переносимость процедуры. Так, абдоминальная боль после ЭРХПГ была отмечена у 7,8 % пациентов основной и у 37,7 % пациентов контрольной группы ($p < 0,001$) [24].

В то же время пероральный прием НПВП не оказывает значимого профилактического действия. Так, Y. Cheon et al. (2007) сравнили эффект диклофенака в дозе 50 мг, который назначался *per os* за 30–90 мин до и через 4–6 часов после процедуры, и плацебо у 207 больных, перенесших ЭРХПГ. Авторами исследования не установлено различий в частоте развития ЭРХПГ-ассоциированного ОП: осложнение диагностировано у 16,2 % и 16,7 % пациентов соответственно. Число случаев ОП средней и тяжелой степени тяжести также не различалась, составив по 4,8 % и 1 % в основной и у 5,7 % и 1 % в контрольной группе [7].

На сегодняшний день наиболее крупным исследованием, подтвердившим эффективность НПВП для профилактики ЭРХПГ-ассоциированного ОП, следует считать рандомизированное контролируемое исследование USCORE (United States Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy). В эту работу было вовлечено 602 больных, которые составили 4 группы. Пациенты первой группы в качестве профилактики получали индометацин 100 мг в виде суппозитория, второй – установку панкреатического стента и индометацин 100 мг в виде суппозитория, третьей – только панкреатодуоденальное стентирование, а четвертая была контрольной (отсутствие профилактики). Полученные результаты представлены на рисунке 1. Как видно, использование свечи с индометацином оказалось наиболее удачным способом для предотвращения ЭРХПГ-ассоциированного ОП: его частота была несколько ниже даже в сравнении с комбинированной профилактикой, и более чем в 3 раза меньше в сравнении с контрольной группой. Серьезных побочных осложнений при использовании индометацина авторами отмечено не было [22]. На основании полученных данных был проведен расчет экономической целесообразности применения НПВП как средства профилактики ОП ЭРХПГ. Оценив частоту выполнения этой эндоскопической процедуры в США (около 500000 ежегодно), вероятность развития ЭРХПГ-ассоциированного ОП и затраты на его лечение, авторы сделали вывод, что рутинное использование индометацина в этой ситуации позволяет сэкономить около 150 млн долларов ежегодно. Такая существенная экономия достигается

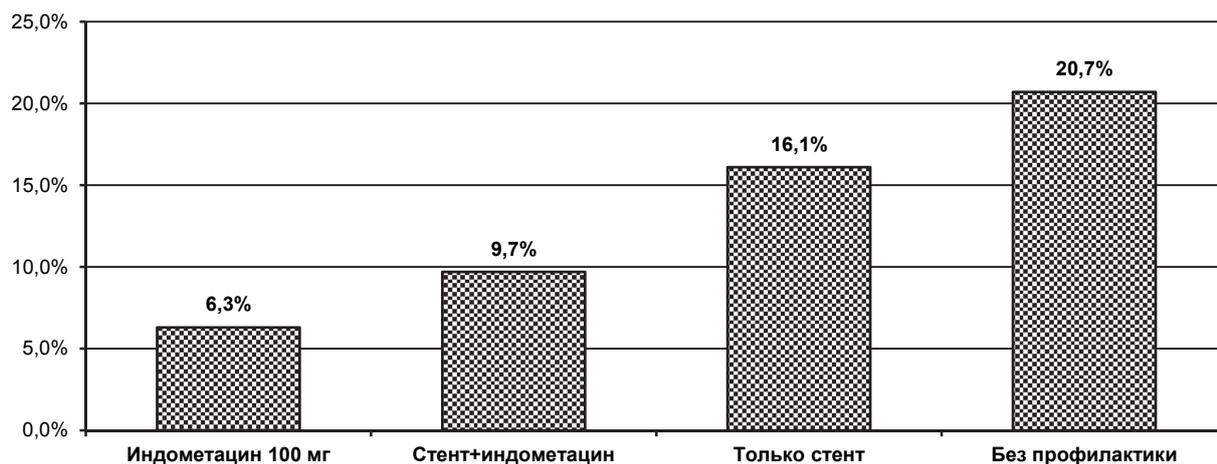


Рис. 1. Эффективность индометацина 100 мг в виде свечи и стентирования для профилактики пост-ЭРХПГ панкреатита (РКИ USCORE, $n = 602$) [22].

ется при однократном использовании препарата с минимальной стоимостью [14].

С другой стороны, масштабное РКИ, проведенное венгерскими учеными Z. Döbrönte et al. (2014) и посвященное использованию НПВП для профилактики ЭРХПГ-ассоциированного ОП, не подтвердило эффективности этих препаратов. Исследуемую группу составили 686 больных, находившихся на лечении в 5 эндоскопических центрах, получавшие 100 мг индометацина в виде суппозитория или плацебо за 15 минут до ЭРХПГ. Согласно полученным результатам, достоверной разницы в частоте развития ОП выявлено не было: она составила 5,8 % и 6,9 % соответственно. Исследуемые группы не различались и по тяжести возникшего ОП. Однако в контрольной группе от этого осложнения умер один из больных, а среди получавших активную профилактику летальных случаев не отмечалось. С другой стороны, обсуждая полученные результаты и сравнивая их с данными представленного выше исследования USCORE, авторы отметили, что в их работе пациенты могли иметь меньше факторов риска. Например, большинство больных в рамках РКИ USCORE имели дисфункцию сфинктера Одди, который считается одним из известных факторов риска ЭРХПГ-ассоциированного ОП. На существенное различие исследуемых групп также косвенно указывает гораздо более низкая суммарная частота ОП, полученная в работе венгерских ученых – лишь 6,3 %, в сравнении с 16,4 % в РКИ USCORE [13].

Благоприятное действие НПВП подтверждают не только клинические испытания, но и реальный клинический опыт. Это согласуется, в частности, с работой датских врачей V. Leerhoy et al. (2014). Они сравнили частоту ЭРХПГ-ассоциированного ОП в когорте из 218 больных в период, когда назначение НПВП для профилактики этого осложнения еще не практиковалось, и у 182 больных в период, когда НПВП (диклофенак) стали использовать как рутинный метод профилактики практически во всех случаях. Оказалось, что частота развития

ЭРХПГ-ассоциированного ОП резко снизилась: если на первом этапе это осложнение отмечалось у 14,7 % больных, то на втором – лишь у 4,9 % ($p = 0,002$) [20].

Аналогичные данные были представлены украинскими учеными Б.О. Матвийчуком с соавт. (2013). Оценивая опыт своей клиники за 10 лет – с 2003 по 2012 гг., – они сопоставили исходы эндоскопических вмешательств на БСДК в зависимости от использования методов предупреждения осложнений. Так, в период 2003-2006 гг., когда активная профилактика ОП не проводилась, осложнение развилось у 2,5 % из 333 больных, которым проводилась диагностическая и лечебная ЭРХПГ. 4 больных умерли от данного осложнения. В последующие годы, когда профилактикой (включая обязательное назначение диклофенака 100 мг ректально), число эпизодов ОП сократилось до 0,7 % из 1565 пациентов. Летальных исходов в этой группе отмечено не было [2].

Использование НПВП для профилактики ЭРХПГ-ассоциированного ОП представляется простой, эффективной и полностью оправданной мерой. Именно поэтому рекомендации ряда врачебных ассоциаций четко указывают на целесообразность их применения [30]. Последние рекомендации Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) по предупреждению ЭРХПГ-ассоциированного ОП (2014) [12]:

1. Рутинное ректальное введение 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно до или после ЭРХПГ. У пациентов с высоким риском показана установка панкреатического стента. При наличии противопоказаний для НПВП или установки стента рекомендуется сублингвальное применение нитроглицерина или болюсное введение 250 мкг соматостатина.

2. Количество попыток катетеризации должны быть минимальным.

3. При неоднократной канюляции протока поджелудочной железы проводник предпочтительно

оставить в протоке, другой проводник провести глубоко в желчный проток, без предварительного контрастирования выполнить канюляцию и установить панкреатический стент. Данная методика не является обязательной.

4. При проведении ЭПСТ предпочтительно использовать игольчатый папиллотом. Если же планируется рассечение сосочка типичным способом, а удастся канюлировать только ГПП, рекомендуется устанавливать панкреатический стент небольшого диаметра, что будет способствовать успешной селективной канюляции устья холедоха. Панкреатический стент целесообразно оставить минимально на 12–24 ч.

5. Не рекомендуется проводить баллонную дилатацию БСДК в качестве альтернативы ЭПСТ, хотя эта методика может быть предпочтительнее у определенной категории пациентов, продолжительностью более 1 минуты.

Тем не менее, многие врачи не используют НПВП в своей практике, – казалось бы, столь эффективное и удобное средство профилактики ОП. В этом плане весьма показательны данные британских ученых, которые провели анонимный опрос 373 специалистов, выполнявших ЭРХПГ в рутинной практике. Оказалось, что лишь треть респондентов (34,6 %) прибегала к использованию НПВП при проведении эндоскопических вмешательств на БСДК. Другими популярными методами медикаментозной профилактики ЭРХПГ-ассоциированного ОП было использование антибиотиков (20,6 %), инфузионной терапии (13,2 %) и октреотида (1,6 %). Чуть более половины опрошенных врачей (52,5 %) применяли в качестве профилактической меры установку панкреатического стента [16].

Нужно отметить, что терапевтическая ценность многих распространенных методов медикаментозной профилактики ЭРХПГ-ассоциированного ОП вызывает сомнения [25]. Так, данные одного из последних масштабных РКИ не подтвердили эффективность соматостатина [9]. Спорные результаты дает использование синтетического аналога соматостатина – октреотида, который до настоящего времени достаточно часто используется для лечения ОП. По данным ряда РКИ, в качестве средства для профилактики ЭРХПГ-ассоциированного ОП этот препарат «работает» лишь при использовании достаточно высоких доз ($\geq 0,5$ мг) [34]. Серьезные вопросы вызывает целесообразность применения ингибиторов протеаз [31, 33], а также рутинное назначение антибиотиков при отсутствии признаков инфицирования [6].

Таким образом, назначение НПВП при проведении ЭРХПГ за час до или непосредственно после процедуры существенно улучшает ее переносимость. В первую очередь, речь идет о сокращении числа и уменьшении тяжести ЭРХПГ-ассоциированного ОП, потенциально угрожающего жизни осложнения. Хотя в клинических исследованиях не было показано достоверного снижения летальности от данной патологии, тем не менее, следует думать, что активная профилактика позволит спасти боль-

ных от гибели, вызванной тяжелым ятрогенным панкреатитом.

В настоящее время для профилактики ЭРХПГ-ассоциированного ОП доказана эффективность лишь двух препаратов – индометацина и диклофенака, однако не исключено, что и другие представители НПВП могут обладать подобным действием. Традиционно НПВП используются в виде ректальных свечей, хотя, по всей видимости, эти препараты также эффективны и при внутримышечном введении, что было показано в исследовании A. Senol et al. (2009).

Конечно, известные опасения может вызывать возможность развития побочных эффектов от применения НПВП – прежде всего, связанных с негативным влиянием этих препаратов на органы ЖКТ. Ведь диагностическая и лечебная ЭРХПГ проводится больным с патологией пищеварительной системы, которые имеют больший риск развития НПВП-ассоциированных осложнений. Известно, что даже однократный прием этих препаратов может приводить к опасным последствиям, таким, как кровотечение или перфорация язвы [4]. Однако учет возможных факторов риска (наличие язвенного анамнеза, прием препаратов, снижающих свертывание крови) и использование профилактических мер – назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП) накануне применения НПВП – позволяют свести эту опасность к минимуму. Следует отметить, что при проведении большого числа РКИ не было отмечено серьезных осложнений, непосредственно вызванных НПВП.

Важно, что однократное применение НПВП, даже при сопутствующем назначении ИПП, является наиболее дешевым и удобным (в сравнении с другими методами профилактики) способом предупреждения развития ЭРХПГ-ассоциированного ОП. Экономическая выгода от применения НПВП, которая выражается в сокращении затрат на лечение осложнений ЭРХПГ, несомненна.

На основании представленных данных можно рекомендовать использование НПВП как обязательного элемента профилактики осложнений у всех пациентов, которым проводятся эндоскопические вмешательства на БСДК.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Манцеров М.П., Мороз Е.В. Реактивный панкреатит после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке // РЖГГК. – 2007. – № 3. – С. 14–23.
2. Mantserov MP, Moroz EV (2007). Reactive pancreatitis after endoscopic manipulations on the major duodenal papilla [Reaktivnij pankreatit posle endoskopicheskikh manipulacij na bolshom duodenalnom sosochke]. *RZGGK*, 3, 14-23.
3. Матвийчук Б.О., Кушнирук А.И., Клецко И.Я., Тумак И.Я. Комплексная профилактика острого панкреатита после рентгенэндоскопических транспапиллярных вмешательств // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 3 (22). – С. 35–41.
4. Matviychuk BO, Kushniruk AI, Kletsko IY, Tumak IY (2013). Complex prevention of acute pancreatitis after

radiological endoscopic transpapillary interventions [Kompleksnaja profilaktika ostrogo pankreatita posle rentgenendoskopicheskikh transpapillarnih vmeshatelstv]. *Ukrainskij zhurnal hirurgii*, 3 (22), 35-41.

3. Мороз Е.В., Ардашев В.Н., Манцеров М.П. Диагностика, профилактика и лечение реактивного панкреатита, возникающего после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) // Общая реаниматология. – 2006. – № 5. – С. 37–41.

Moroz EV, Ardashev VN, Mantserov MP (2006). Diagnostics, prevention and treatment of reactive pancreatitis occurring after endoscopic retrograde cholangiopancreatography [Diagnostika, profilaktika i lechenie reaktivnogo pankreatita, vznikajushhego posle endoskopicheskoy retrogradnoj cholangiopancreatografii]. *Obshhaja reanimatologija*, 5, 37-41.

4. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. Боль (практическое руководство для врачей). – 2012. – 512 с.

Jakhno NN, Kukushina ML (2012). Pain (practical guide for doctors) [Bol (ptakticheskoe rukovodstvo dla vrachei)], 512.

5. Baron T, Irani S (2014). Prevention of post-ERCP pancreatitis. *Minerva Med.*, 105 (2), 129-136.

6. Brand M, Bizos D, O'Farrell P Jr. (2010). Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev.*, 10, doi: 10.1002/14651858.CD007345.pub2.

7. Cheon YK, Cho KB, Watkins JL, McHenry L et al. (2007). Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest. Endosc.*, 66 (6), 1126-1132.

8. Cobb TK, Pierce JR Jr. (1992). Acute pancreatitis associated with ketoprofen. *South Med. J.*, 85 (4), 430-431.

9. Concepción-Martín M, Gómez-Oliva C, Juanes A (2014). Somatostatin for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized, double-blind trial. *Endoscopy*, Jun 30.

10. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J (2009). Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest. Endosc.*, 70 (1), 80-88.

11. Ding X, Chen M, Huang S, Zhang S et al. (2012) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.*, 76 (6), 1152-1159.

12. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A et al. (2014). Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline.

13. Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F, Gervain J et al. (2014). Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *World J. Gastroenterol.*, 20 (29), 10151-10157.

14. Elmunzer BJ, Higgins PD, Saini SD, Scheiman JM et al. United States cooperative for outcomes research in endoscopy. Does rectal indomethacin eliminate the need for prophylactic pancreatic stent placement in patients undergoing high-risk ERCP? Post hoc efficacy and cost-

benefit analyses using prospective clinical trial data. *Am. J. Gastroenterol.*, 108 (3), 410-415.

15. Famularo G, Bizzarri C, Nicotra GC (2002). Acute pancreatitis caused by ketorolac tromethamine. *J. Clin. Gastroenterol.*, 34 (3), 283-284.

16. Hanna MS, Portal AJ, Dhanda AD, Przemioslo R (2014). UK wide survey on the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Frontline Gastroenterol.*, 5 (2), 103-110.

17. Iorgulescu A, Sandu I, Turcu F, Iordache N (2013). Post-ERCP acute pancreatitis and its risk factors. *J. Med. Life.*, 6 (1), 109-113.

18. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ et al. (2014). Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest. Endosc.*, Aug 1.

19. Khan IH, Edward N (1993). Pancreatitis associated with diclofenac. *Postgrad. Med. J.*, 69 (812), 486-487.

20. Leerhoy B, Nordholm-Carstensen A, Novovic S, Hansen MB et al. (2014). Diclofenac is associated with a reduced incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Results from a Danish cohort study. *Pancreas*, Jul 7.

21. Magill P, Ridgway PF, Conlon KC, Neary P (2006). A case of probable ibuprofen-induced acute pancreatitis. *JOP*, 7 (3), 311-314.

22. Mennecier D, Ceppa F, Sinayoko L, Corberand D et al. Acute pancreatitis after treatment by celecoxib. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 31 (8-9), 668-669.

23. Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S et al. (2003). Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*, 124 (7), 1786-1791.

24. Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, Kamachi S et al. (2012). Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J. Gastroenterol.*, 47 (8), 912-917.

25. Omata F, Deshpande G, Tokuda Y, Takahashi O et al. (2010). Meta-analysis: somatostatin or its long-acting analogue, octreotide, for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *J. Gastroenterol.*, 45 (8), 885-895.

26. Puig I, Calvet X, Baylina M, Isava Á et al. (2014). How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9 (3), e92922.

27. Sorensen HT, Jacobsen J, Norgaard M, Pedersen L et al. (2006). Newer cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors, other non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute pancreatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 24 (1), 111-116.

28. Sethi S, Sethi N, Wadhwa V, Garud S et al. (2014). A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas*, 43 (2), 190-197.

29. Senol A, Saritas U, Demirkan H (2009). Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, 15 (32), 3999-4004.

30. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS (2013). American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 108 (9), 1400-1415.
31. Tsujino TL, Kawabe T, Omata M (2007). Antiproteases in preventing post-ERCP acute pancreatitis. *JOP*, 8 (4), 509-517.
32. Wamsteker EJ (2014). Endoscopic approach to the diagnosis and treatment of pancreatic disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 30 (5), 524-530.
33. Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, Igarashi M et al. (2014). Pharmacologic prophylaxis of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: protease inhibitors and NSAIDs in a meta-analysis. *J. Gastroenterol.*, 49 (3), 388-399.
34. Zhang Y, Chen QB, Gao ZY, Xie WF (2009). Meta-analysis: octreotide prevents post-ERCP pancreatitis, but only at sufficient doses. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 29 (11), 1155-1164.

Сведения об авторах
Information about the authors

Мороз Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ (109377, г. Москва, Госпитальная площадь, 3)
Moroz Elena Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Head of Gastroenterology Unit of Central Military Clinical Hospital named after Acad. N.N. Burdenko (Gospitalnaya sq., 3, Moscow, Russia, 109377)

Соколов Алексей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии и лучевой диагностики лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Sokolov Alexey Anatoljevich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General Surgery and X-Ray Diagnostics of Pirogov Russian National Research Medical University

Артемкин Эдуард Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий эндоскопическим отделением (с рентгеноперационной и группой анестезиологии и реанимации) Главного военного клинического госпиталя им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ

Artemkin Eduard Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Head of Endoscopic Unit (with X-Ray Operating Room and Anesthesiology and Reanimation Group) of Central Military Clinical Hospital named after Acad. N.N. Burdenko