

*Grażyna Jurkowska

Ból w przewlekłym zapaleniu trzustki

Pain in chronic pancreatitis

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Dąbrowski

Streszczenie

Bóle brzucha w przewlekłym zapaleniu trzustki są najczęstszym objawem choroby i w największym stopniu wpływają na jakość życia chorych.

Uważa się, że do wystąpienia bólów przyczyniają się: podwyższone ciśnienie w przewodzie trzustkowym i miększu gruczołu, niedokrwienie, a także neuropatia trzustkowa, remodeling neuronalny i plastyczność nerwów. Poza tym bóle mogą wynikać z powikłań PZT jak: zwężenie PŻW, dwunastnicy, torbiele rzekome, rak trzustki. Bóle w przewlekłym zapaleniu trzustki mają więc charakter nocycyptywny i neuropatyczny.

W leczeniu bólu towarzyszącego PZT stosuje się terapię zachowawczą, endoskopową lub chirurgiczną. Leczenie zachowawcze obejmuje zalecenie abstynencji alkoholowej i zaprzestania palenia papierosów, stosowanie leków przeciwbólowych wraz z terapią wspomagającą, stosowanie enzymów trzustkowych i przeciwutleniaczy. W wyselekcjonowanej grupie chorych stosuje się leczenie endoskopowe albo leczenie chirurgiczne (głównie skierowane na dekompresję przewodu, rzadziej jest to częściowa resekcja trzustki). W terapii stosowane są również blokada lub neuroliza splotu trzewnego, przecięcie włókien współczulnych w czasie torakoskopii albo rzadko resekcja całkowita trzustki.

Słowa kluczowe: ból, przewlekłe zapalenie trzustki, leczenie

Summary

Abdominal pain is the most important clinical sign in chronic pancreatitis (CP) and impairs patients quality of life.

The pain can be related to: increased pressure in pancreatic ducts and parenchyma, ischemia, and also pancreatic neuropathy, neuronal remodeling and neuronal plasticity. In addition pain may result from CP complications as: stenosis of the common bile duct, duodenum, pseudocysts, pancreatic carcinoma. Thus pain in chronic pancreatitis is nociceptive and neuropathic.

In pain management in chronic pancreatitis the conservative, endoscopic and surgical therapy are used. Conservative treatment include cessation of alcohol and smoking, use of analgesics with adjuvant therapy, pancreatic enzymes, and antioxidant supplementation. In selected group of patients the endoscopic or surgical therapy are used (mainly decompression procedures, less commonly partial pancreatic resection). Celiac plexus blockade or neurolysis, thoracoscopic splanchnectomy, and rarely total pancreatectomy are also performed.

Key words: pain, chronic pancreatitis, management

BÓL W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU TRZUSTKI

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest chorobą prowadzącą do postępującego, nieodwracalnego uszkodzenia miększu trzustki i zastępowania go tkanką łączną włóknistą. Rozwój PZT może wynikać z działania różnych czynników etiologicznych, do których należą między innymi: nadmierne spożycie alkoholu, palenie papierosów, predyspozycja genetyczna, czynniki autoimmunologiczne, czynniki upośledzające odpływ soku trzustkowego (zaporowe) (1). Dominującym objawem klinicznym w PZT są bóle brzucha. Występują one u ponad 80% pacjentów. Zlokalizowane są w nadbrzuszu, mogą promieniować do pleców, niekiedy nasilać

w pozycji leżącej. Występują spontanicznie, ale częściej po posiłkach albo po spożyciu alkoholu.

Nie opisano bólów patognomonicznych dla PZT. Bóle różnią się u poszczególnych chorych pod względem nasilenia (łagodne, średnio ciężkie, silne), częstości występowania (częste lub rzadkie), czasu trwania dolegliwości (przerywane lub stałe). Mogą one także ulegać zmianie u danego pacjenta w przebiegu choroby. Bóle mogą trwać od kilku godzin do zazwyczaj mniej niż 10 dni, pojawiając się w postaci epizodów nawracających co kilka miesięcy lub nawet lat, przedzielonych okresami bez dolegliwości. Mogą także występować stale jako przedłużające się, codzienne

bóle z okresowymi zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji (1/3 chorych). **Bezbólowy przebieg choroby obserwujemy rzadziej w niektórych postaciach PZT (idiopatyczne PZT), ale u mniej niż 10% pacjentów przy alkoholowej etiologii choroby.** Opisano również możliwość samoistnego, stopniowego ustępowania bólu w zaawansowanym stadium PZT, najczęściej wraz z rozwojem niewydolności zewnątrzwydzielniczej („wypalenie się trzustki”). Jednakże, prawdopodobieństwo ustąpienia bólu jak i czas, po którym to nastąpi są trudne do przewidzenia (2).

Bólom towarzyszą wzdęcia brzucha, uczucie pełności w nadbrzuszu, niekiedy wymioty, w zaawansowanym PZT biegunka. Bóle brzucha są czynnikiem w największym stopniu wpływającym na jakość życia chorych (ang. quality of life, QOL). Dane oceniające wpływ poszczególnych cech bólu na QOL są niejednoznaczne, gdyż zarówno duże natężenie bólu (nawet występującego rzadko) jak i jego ciągły charakter (przy stosunkowo niewielkim nasileniu) zostały uznane za najważniejsze czynniki obniżające jakość życia chorych w poszczególnych badaniach. Bóle wywierają również istotne działanie w sferze socjalnej i ekonomicznej, gdyż od ich natężenia zależy częstość absencji w pracy, czas trwania i koszty hospitalizacji (3).

Patomechanizmy powstawania bólu w przewlekłym zapaleniu trzustki nie zostały całkowicie poznane. Opracowano wiele hipotez (nie zawsze potwierdzonych) wyjaśniających patogenezę bólu w PZT. Uważa się, że bóle mają etiologię wieloczynnikową.

Do niedawna za zasadniczą przyczynę bólów uznawano wzrost ciśnienia w przewodzie trzustkowym. Obserwowane w wielu przypadkach PZT poszerzenie przewodu trzustkowego, jego zwężenia lub obecność złożeń przyczyniają się niewątpliwie do wzrostu ciśnienia w przewodzie trzustkowym od 20 do 80 mmHg (w porównaniu do prawidłowego ciśnienia wynoszącego 7-15 mmHg). Zmiany te uznano także za przyczynę obserwowanego niekiedy wzrostu ciśnienia w mięszu trzustki do 30 mmHg (w porównaniu do prawidłowego 7 mmHg) z wtórnym jego niedokrwieniem (4).

Powyższą teorię potwierdzają wyniki prac wskazujących na zmniejszenie bólów po obniżeniu ciśnienia w przewodach trzustkowych lub mięszu trzustki po dekompresji przewodów trzustkowych (4-6). Jednakże mechanizm wystąpienia bólów w takich sytuacjach nie został w pełni wyjaśniony. Sugerowano, że niedrożność przewodów (a tym samym wysokie ciśnienie w przewodach) może przyczyniać się do wydzielania enzymów na podstawno-bocznej powierzchni komórek pęcherzykowych (nie zaś na powierzchni szczytowej tych komórek). Do wywołania bólów w tym mechanizmie przyczynia się przypuszczalnie także (hiper) stymulacja trzustki zależna od wysokiego stężenia CCK, obserwowana u niektórych pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki (4). CCK stymuluje trzustkę do wydzielania soku bogatego w białko. W przypadku niedrożności przewodów trzustkowych (dużych lub

małych) wysokie stężenie CCK może przesuwac wydzielanie enzymów w kierunku „podstawno-bocznym” lub powodować wzrost ciśnienia w przewodzie lub gruczole nasilając niedokrwienie i potencjalnie powodując bóle. Powyższy mechanizm powstawania bólów w PZT uwzględnia terapia zalecająca podawanie enzymów trzustkowych lub oktreotydu, które mają obniżyć stężenie CCK i zmniejszać sekrecję trzustkową.

Zdaniem wielu badaczy zwiększone ciśnienie w przewodach i/lub mięszu gruczołu wiodą do zmniejszenia trzustkowego przepływu krwi, jego niedokrwienia i zmniejszenia pH (7). Uwalniane w czasie niedokrwienia gruczołu wolne rodniki przyczyniają się do dalszego uszkodzenia tkanki i wywołania bólu. Niższe stężenie antyoksydantów rzeczywiście stwierdza się we krwi chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki (8). Powyższe obserwacje zaowocowały stosowaniem antyoksydantów w terapii bólu w PZT (8, 9).

Do wywołania bólu przyczyniać się mogą także epizody ostrego zapalenia, choć nie zawsze prowadzące do hospitalizacji pacjentów.

Ponadto przyczyną bólów u chorych z PZT mogą być towarzyszące zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego. **Bóle mogą także wynikać z miejscowych powikłań PZT jak:** blokada dróg żółciowych, zwężenie dwunastnicy, duże torbiele rzekome trzustki powodujące objawy ucisku na sąsiadujące narządy i/lub naczynia. Jednakże nie jest pewne czy zmiany te rzeczywiście odpowiadają ze przewlekłe bóle w PZT. Mechanizm ich powstawania nie został wyjaśniony, ponadto u wielu chorych pomimo silnych bólów nie stwierdza się powyższych zmian organicznych.

Uwzględnienie wymienionych potwierdzonych i hipotetycznych przyczyn bólu w PZT zaowocowało wprowadzeniem do terapii tej choroby metod endoskopowych i chirurgicznych drenujących przewod trzustkowy lub/i PŻW, drenujących torbiele rzekome. Niewątpliwie przyczyniły się one do złagodzenia lub usunięcia bólów szczególnie u chorych ze zmianami określanymi jako „choroba dużego przewodu” (big-duct disease). Jednak u wielu chorych z PZT i silnymi bólami nie stwierdza się poszerzenia przewodu, jego zwężeń czy obecności złożeń. Występuje u nich przewlekłe zapalenie trzustki ze zmianami minimalnymi czyli inaczej tzw PZT „małego przewodu” (small-duct disease). W tej ostatniej postaci PZT ciśnienie w przewodach może być prawidłowe (4).

W ostatnich latach stwierdzono, że w wielu przypadkach podwyższone ciśnienie w mięszu trzustki u pacjentów z PZT nie koreluje z natężeniem odczuwanego bólu. Również zmniejszenie ciśnienia po zabiegu endoskopowym nie korelowało z natężeniem bólu (4). Zabiegi endoskopowe oraz operacyjne, których celem było zmniejszenie ciśnienia wewnątrzprzewodowego i w mięszu narządu nie zawsze powodowały ustąpienie bólów, albo efekt ten był krótkotrwały. Również u części chorych po usunięciu trzustki nadal utrzymywały się dolegliwości (10).

Dlatego też zwrócono uwagę na alternatywne hipotezy wyjaśniające mechanizm powstawania bólów w przebiegu PZT. Wiele obserwacji u zwierząt i ludzi wskazuje, że **bóle mogą być spowodowane przez uszkodzenie nerwów i interakcje neuro-immunologiczną pomiędzy procesami neuronalnymi i przewlekłym zapaleniem.**

Unerwienie trzustki jest złożone i obejmuje nerwy somatyczno-trzewne oraz nerwy autonomiczne. Bodźce bólowe takie jak ciśnienie, ciepło, kwas, komórki zapalne i ich mediatory oraz produkty martwicy komórek mogą aktywować receptory bólowe (nocyceptory) na dendrytach neuronów nocycyptywnych somatyczno-trzewnych w trzustce i łożu trzustki. Najlepiej poznanym z tych receptorów jest receptor vaniloidowy TRPV1. Receptor ten integruje i przewodzi bodźce bólowe. Gdy bodziec jest odpowiednio silny wówczas powoduje depolaryzację błony i sygnał jest przewodzony poprzez bezmielinowe włókna C i mielinowe włókna A δ i przechodzi dogłównie przez splot trzewny, a następnie wzdłuż prawego i lewego nerwu trzewnego większego do ciała komórki nerwowej znajdującego się w zwojach korzeni grzbietowych rdzenia na poziomie T5-T9. Ciała komórkowe neuronów czuciowych z pleców oraz z mięśni prostych nadbrzusza również znajdują się na tym poziomie rdzenia, co powoduje, że bóle trzustkowe odczuwane są w obrębie nadbrzusza oraz z tyłu klatki piersiowej (4).

Po wzbudzeniu neuronów pierwszego rzędu uwalniają one na swych zakończeniach w rdzeniu neurotransmitery, takie jak: glutaminian, substancja P, CGRP (peptyd zależny od genu kalcytoniny). Poprzez aktywację odpowiednich dla nich receptorów (AMPA i NMDA dla glutaminianu; NK-1 dla substancji P) powoduje to z kolei wzbudzenie neuronów drugorzędowych w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego. Drogi wstępujące przenoszą następnie informację nocycyptywną do wzgórza, do struktur układu limbicznego i do kory czuciowej odpowiedzialnych odpowiednio za integrację autonomiczno-afektywną bólu i integrację poznawczą bólu (4, 10, 11). Powyższe zjawiska są raczej krótkotrwałe i w niewielkim stopniu wpływają na powstanie przewlekłego zespołu bólowego.

Jednak w przebiegu PZT bodźce, które wywołują bóle prowadzą do uszkodzenia tkanki, a także powodują aktywację, uszkodzenie i zmiany w neuronach nocycyptywnych. Przyczyniają się także do gromadzenia wielu czynników, które powodują, że nocycyptory stają się nadwrażliwe na dalszą stymulację. Powyższe uwrażliwienie (nadwrażliwość) powoduje przedłużoną stymulację neuronów ośrodkowych i nasila stan całościowego „uwrażliwienia” układu nerwowego. Obwodowe włókna czuciowe mogą być uwrażliwiane przez substancje wytwarzane przez uszkodzoną tkankę, rezydujące lub napływające komórki zapalne i immunologiczne oraz włókna współczulne. Należą do nich takie substancje

jak: bradykinina, tachykininy, serotonina, prostanoidy, czynniki wzrostu, interleukiny, TNF-alfa, substancja P, CGRP oraz wiele neurotrofin o ustalonej roli w czuciu bólu (czynnik wzrostu nerwów – NGF, GAP-43, artemina, BDNF) (4, 12). Przyczyniają się one do stworzenia podstawy molekularnej uwrażliwienia przez zwiększenie ekspresji lub funkcji receptorów, kanałów i neurotransmiterów wykazywanych przez nocycyptory.

Od dawna znane były zmiany morfologiczne nerwów występujące w trzustce chorych z PZT. Charakteryzują się one zwiększoną średnicą nerwów wewnątrztrzustkowych oraz zwiększoną liczbą nerwów (13). Oprócz hipertrofii i zwiększonej gęstości nerwów jednocześnie obserwuje się nacieczenie wielu nerwów przez komórki zapalne i uszkodzenie perineurium, co stwarza możliwość ekspozycji (i uszkodzenia) włókien nerwowych na substancje toksyczne oraz powoduje charakterystyczne „**trzustkowe zapalenie nerwów**” (*pancreatic neuritis*). Powyższe zmiany morfologiczne są przejawem tzw. „plastyczności nerwów trzustkowych”. W trzustce pacjentów z PZT w porównaniu z prawidłowym narządem stwierdzono wybitnie zwiększoną ekspresję GAP-43 (growth-associated protein 43) będącego markerem plastyczności neuronalnej (4, 12). Marker ten w prawidłowej trzustce jest rzadko stwierdzany. Dalsze badania wykazały, że u chorych z PZT obecność w neuronach immunoreaktywności GAP-43 koreluje z odczuwanym bólem wyrażonym w skali punktowej (14). Stwierdzono ponadto, iż nasilenie (ciężkość) „trzustkowego zapalenia nerwów” wpływa na stopień bólu odczuwanego przez pacjentów z PZT (14).

Powyższe obserwacje wskazują, że ból u chorych z PZT indukowany uszkodzeniem nerwów trzustkowych wynika z „neuropatii trzustkowej” i może być nazwany „neuropatycznym bólem trzustkowym”. Zgodnie bowiem z aktualnie akceptowaną definicją bólu neuropatycznego jest to ból powstający przy uszkodzeniu lub chorobie włókien afferentnych w obwodowym lub ośrodkowym układzie nerwowym, które prawidłowo sygnalizują ból (12, 15, 16).

Wykazano ponadto, że w przebiegu PZT dochodzi do zmian polegających na znacznym zmniejszeniu unerwienia współczulnego w trzustce, przy niewielkich zmianach w unerwieniu przywspółczulnym. U pacjentów z wysoką punktacją bólu i/lub ciężkim trzustkowym zapaleniem nerwów obserwowano nawet dalszą redukcję unerwienia współczulnego i przywspółczulnego (17). Tak więc u chorych z PZT unerwienie autonomiczne trzustki różni się znacznie od prawidłowego, zmieniając się jeszcze wraz z nasileniem bólu i stopniem neuropatii trzustkowej. Ponadto w neuropatii trzustkowej zaobserwowano również zmiany w zakresie obwodowych komórek gleju (komórek Schwanna) ze zmienioną ekspresją neuronalnego glejowego czynnika transkrypcyjnego Sox10 i Nestyny – markera progenitorowych komórek

neuroepitelialnych, które wskazują na stan aktywacji gleju obwodowego (12, 17). W efekcie łączne zmiany w zakresie składowych neuronalnych i glejowych w neuropatii trzustkowej w przebiegu PZT można nazwać „remodelingiem neuronalnym”.

W przebiegu PZT za procesy neuronalne w trzustce odpowiedzialnych jest szereg mechanizmów dotychczas jedynie częściowo poznanych. Badania u zwierząt i ludzi przemawiają za udziałem między innymi czynnika wzrostu nerwów (NGF) oraz jego receptora TrkA, których zwiększoną ekspresję stwierdzono w trzustce z PZT (18). Towarzyszyła im zwiększona ekspresja substancji P i CGRP w neuronach zwojowych korzeni grzbietowych zaopatrujących trzustkę. Ekspresja receptora TrkA korelowała z odczuwaniem bólu (18). Podobne obserwacje dotyczyły neurotroficznego czynnika pochodzącego z mózgu (brain derived neurotrophic factor, BDNF) (19).

Ostatnie obserwacje wskazują także na możliwy udział komórek tucznych w patogenezie bólu w PZT. Stwierdzono, że w wycinkach trzustki pochodzącej od chorych z bólami występuje 3,5-krotnie większa liczba komórek tucznych w porównaniu do pacjentów z bezbólowym PZT (20). Zaktywowane komórki tuczne produkują tryptazę, będącą aktywatorem receptora PAR-2 (receptor aktywowany proteazą) występującego w neuronach czuciowych. Również trypsina może odgrywać rolę w patogenezie bólu w zapaleniu trzustki bezpośrednio wpływając na neurony czuciowe za pośrednictwem receptora PAR-2 (4).

Podsumowując, dotychczasowe obserwacje wskazują, że ból w PZT może wynikać z uszkodzenia nerwów, uszkodzenia narządów, rozciągnięcia mięśni gładkich i/lub zapalenia. Oznacza to, że ma on charakter zarówno bólu nocyceptywnego jak i bólu neuropatycznego.

Ból nocyceptywny polega na odbieraniu szkodliwych bodźców z receptorów bólowych i aktywacji prawidłowych dróg bólowych. Ból neuropatyczny charakteryzuje się nieprawidłową odpowiedzią na bodźce bólowe. Może mu towarzyszyć allodynia (uczucie bólu przy bodźcach bezbólowych np. dotyk) oraz hiperalgezia (przesadna, nadmierna odpowiedź na bodziec bólowy).

Badania ostatnich lat wykazały, że u pacjentów z PZT przetwarzanie bólu w ośrodkowym układzie nerwowym jest nieprawidłowe i przypomina występujące u chorych z innymi bólami neuropatycznymi. Stwierdzono, że bóle spontaniczne i poposiłkowe w PZT mają cechy takie jak stwierdzane u pacjentów z bólami neuropatycznymi. Biochemiczne i histopatologiczne zmiany w trzustce chorych z PZT są zbliżone do występujących u pacjentów z innymi uszkodzeniami nerwów. W mózgu chorych z PZT stwierdza się zmiany charakterystyczne dla bólów neuropatycznych np. reorganizację korową na stymulację jelitową oraz zwiększoną aktywność fali teta w EEG (11, 16, 21, 22).

W większości chorób przebiegających z przewlekłym bólem kardynalną cechą jest „uwrażliwienie”

układu nerwowego. Występuje ono również w zaburzeniach neuropatycznych. „Uwrażliwienie” obejmuje składowe obwodowe i centralne. Uwrażliwienie obwodowych receptorów bólowych leży u podłoża hiperalgezji, która rozwija się natychmiast w miejscu uszkodzenia. Jednakże w PZT ostre uszkodzenie zazwyczaj zanika (zostaje przerwane) i dlatego uważa się, że raczej centralne a nie obwodowe uwrażliwienie jest odpowiedzialne za większość objawów. Wykazano, że pacjenci z PZT wykazują zmiany w rdzeniu kręgowym polegające na nadpobudliwości neuronów i amplifikacji docierających bodźców aferentnych, co może być odpowiedzialne za allodynię i hiperalgezie. Zmiany w strukturach funkcjonalnych mogą prowadzić do ośrodkowej plastyczności i „pamięci bólu”, który po pewnym czasie może zostać utrwalony i niezależny od oryginalnego bodźca obwodowego. W chorobach przebiegających z przewlekłym bólem wiele dowodów wskazuje na to, że zmiany ośrodkowe są uporczywe i „przeżywają” wyjściową chorobę. Tak więc gdy stymulacja obwodowa (taka jak zapalenie w przebiegu PZT) ustąpi, to uwrażliwione neurony drugorzędowe są nadal wzbudzone, a podprogowe bodźce regulacyjne odbierane są ciągle jako bodźce bolesne (15, 23). Powyższe zmiany przyczyniają się do rozwoju długotrwałego zespołu bólowego w PZT (24).

Poczynione obserwacje i odkrycia oznaczają również, że główne założenia terapii bólu w PZT powinny mieć wiele cech wspólnych z terapią zalecaną w bólach neuropatycznych. Zrozumienie mechanizmu bólu w PZT powinno mieć istotny wpływ na leczenie.

LECZENIE BÓLU W PRZEWLEKŁYM ZAPALENIU TRZUSTKI

Przed rozpoczęciem terapii przewlekłych bólów brzucha u pacjentów z podejrzeniem PZT należy zawsze upewnić się, że rozpoznanie zostało prawidłowo postawione.

Leczenie bólu w PZT polega na stopniowym wprowadzaniu kolejnych metod terapii poczynając od zaleceń ogólnych, przez podawanie preparatów enzymów trzustkowych, następnie leków przeciwbólowych. W przypadkach szczególnie silnych, przewlekłych bólów brzucha stosuje się narkotyczne leki przeciwbólowe, niekiedy w wyselekcjonowanych przypadkach zachodzi potrzeba leczenia endoskopowego i/lub chirurgicznego. Zmiana dotychczasowego charakteru bólów, pojawienie się stałych dolegliwości wymagają wykluczenia innych, niż PZT, przyczyn bólów.

Chorych obowiązuje zakaz picia alkoholu we wszystkich postaciach PZT (nie tylko przy etiologii alkoholowej). Abstynencja alkoholowa zwalnia progresję choroby (powstawanie zwapnień oraz szybkość utraty funkcji egzokrynnej), zmniejsza bóle trzustkowe, zmniejsza częstość zaostreżeń, zmniejsza ryzyko innych chorób zależnych od alkoholu, wydłuża życie (4, 10). Wszystkich pacjentów z PZT nakłania się również do zaprzestania palenia tytoniu, ze względu

na potwierdzony niekorzystny wpływ przyspieszający progresję PZT (czynnik przyczynowy PZT i kofaktor), zwiększający ryzyko raka trzustki oraz udowodnione działanie toksyczne w stosunku do innych narządów. Wpływ palenia na dolegliwości bólowe nie był dotychczas przedmiotem badań.

Efekt przeciwbólowy stosowania enzymów trawiennych ma zależeć od przywrócenia prawidłowego mechanizmu ujemnej zwrotnej regulacji, który poprzez obecność enzymów trzustkowych (proteaz) w dwunastnicy zmniejsza sekrecję CCK, a następnie wydzielanie trzustkowe, co ma prowadzić do obniżenia ciśnienia w przewodzie trzustkowym. Pomimo, że zasadność i skuteczność takiego leczenia, nie została w pełni potwierdzona, istniejące dane uzasadniają stosowanie takiej terapii jako wstępnej (próbnej, przez 6-8 tygodni) metody leczenia bólu w PZT (25). Najlepsze efekty przeciwbólowe obserwuje się u pacjentów z mniej zaawansowanym PZT tzw. „chorobą małych przewodów”, natomiast brak lub słabszy efekt przeciwbólowy w zaawansowanej niewydolności trzustki, alkoholowym PZT z obecnością zwapnień, tzw „chorobie dużych przewodów”. Poleca się stosowanie w dużych dawkach preparatów enzymatycznych bez osłonki „jelitowej” (aby uzyskać największą aktywność w dwunastnicy). Wskazane jest jednoczesne podanie leków hamujących wydzielanie kwasu solnego (IPP, H₂ „blokerów”), co redukuje możliwość inaktywacji enzymów (26). Korzystny efekt przeciwbólowy terapii enzymami uzyskiwany jest niekoniecznie przez mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego, lecz przez poprawę niedostatecznego trawienia spowodowanego niedoborem enzymów trzustkowych i większą ilością niestrawionego pokarmu docierającego do dystalnych odcinków jelita cienkiego.

Przy braku efektów zaleceń ogólnych i terapii enzymami trzustkowymi stosujemy terapię farmakologiczną. Większość chorych wymaga leków przeciwbólowych. Wykorzystuje się nienarkotyczne leki przeciwbólowe (paracetamol, NLPZ), opioidy oraz leki adjuwantowe, czyli leki o działaniu przeciwbólowym, ale stosowane pierwotnie z innych wskazań np. leki antydepresyjne, przeciwdrgawkowe. Do grupy leków adjuwantowych zalicza się również leki zmniejszające działania niepożądane opioidów (np. zaparcia, działanie sedatywne). Ważne jest aby poinformować chorego, że celem terapii jest głównie zredukowanie bólów do poziomu nie interferującego z funkcjonowaniem pacjenta, nie zaś całkowite ustąpienie bólów (zazwyczaj trudne do osiągnięcia).

Zgodnie z zaleceniami WHO (opracowanymi wprawdzie do terapii bólu nowotworowego, ale szeroko stosowanymi z innych wskazań) o b o w i ą z u j e tzw. „drabina analgetyczna”. W łagodnych bólach stosuje się nienarkotyczne leki przeciwbólowe. Przy większym nasileniu bólu (umiarkowane-ciężkie) i braku skuteczności leków nienarkotycznych podaje się „słabe” opioidy np. tramadol, propoxyphen (z lub

bez nienarkotycznych leków przeciwbólowych). Przy ciężkich bólach wprowadza się „silne” opioidy (oxycodone, hydrocodone, morfina). Leki adjuwantowe mogą być stosowane na każdym etapie (23).

W sprzedaży znajdują się łączone preparaty np. oxycodone+paracetamol (działanie przeciwbólowe obu leków jest addycyjne). Ryzyko działań niepożądanych NLPZ przewyższa zazwyczaj związane ze stosowaniem opiatów i istotnie wpływa na wysokość maksymalnej dawki dobowej. Ocenia się, że w przypadku opiatów istnieje duże niebezpieczeństwo uzależnienia, przy współistniejącym alkoholizmie. W terapii przewlekłego bólu w PZT najkorzystniejsze efekty uzyskuje się stosując preparaty o przedłużonym działaniu (oxycodone o przedłużonym działaniu, siarczan morfiny o przedłużonym uwalnianiu, przeskórny fentanyl) (23).

Neuropatyczny charakter bólu w PZT sugeruje, że stosowanie leków skutecznych w terapii bólu neuropatycznego może przynieść korzystne efekty. Najważniejszą zasadą w terapii bólu neuropatycznego jest stosowanie leków wielofunkcyjnych działających na różne obszary w OUN. Skuteczne w terapii bólu neuropatycznego są np. trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, nortryptylina), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (paroksetyna, fluoksetyna i inne), leki przeciwdrgawkowe (pregabalina, gabapentyna), tramadol i ewentualnie silne opioidy. Leki zalecane w terapii bólu neuropatycznego z innych przyczyn wydają się również być skuteczne w PZT np. trójcykliczne leki antydepresyjne i pregabalina (25). Wiele badań wskazuje, że w terapii bólu neuropatycznego jednymi z najsilniejszych leków są opioidy. Wykazano, że słaby opioid jakim jest tramadol (o różnorodnym nie-opioidowym działaniu) w dużych dawkach wykazuje korzystniejsze efekty niż silne opioidy w terapii bólu w PZT (4, 23, 27).

Zastosowanie z lekami przeciwbólowymi terapii wspomagającej np. leków antydepresyjnych, często pozwala na zmniejszenie dawki analgetyków.

W terapii bólu stosuje się także przeciwutleniacze. Sugeruje się podawanie „koktajlu” przeciwutleniaczy takich jak: witamina C (0,5-1,0g/dz), witamina E (250-300 IU/dz), oraz metionina (2 gm/dz), selen (500-800 µg/dz), beta-karoten (9000-10000 IU) (4, 25). Ostatnio uzyskane wyniki badań wskazują, że suplementacja przeciwutleniaczy zmniejsza ból i redukuje poziom stresu oksydacyjnego u chorych z PZT (9).

Kontrowersyjne i nie w pełni potwierdzone są korzyści ze stosowania w terapii bólu u chorych z PZT krótko i długodziałających preparatów okterotydu (28).

Niefarmakologiczne metody leczenia bólu w PZT

Do niefarmakologicznych metod terapii bólu w PZT zalicza się blokadę lub neurolizę nerwów, endoskopowe leczenie interwencyjne i leczenie chirurgiczne.

Blokadę lub neurolizę splotu trzewnego (najczęściej) przeprowadza się podając odpo-

wiednio leki znieczulające i steroidy albo podając absolutny alkohol, pod kontrolą radiologiczną (TK), EUS lub USG. Pozwalają one na uzyskanie zadowalających efektów u około 60-70% pacjentów (25, 27). Obserwuje się jednak tendencję do nawrotu bólów w krótkim czasie (<4 miesiące), co ogranicza stosowanie tej metody u chorych z PZT. Dużo lepsze wyniki tej metody terapii obserwowano u chorych z rakiem trzustki. Niemniej blokada splotu trzewnego przynosi czasowe ustąpienie bólów, co stwarza możliwość zredukowania dawki leków narkotycznych lub zastosowanie słabszych opioidów. Neurolizę splotu trzewnego stosuje się głównie u pacjentów, u których wcześniejsza blokada przyniosła efekt korzystny. Czas utrzymywania się efektów neurolizy u chorych z PZT był przedmiotem nielicznych badań.

Obustronne przecięcie współczulnych włókien nerwowych (splanchniektomia), w czasie torakoskopii umożliwia zmniejszenie bólów u 70% pacjentów z PZT, lecz zaledwie u 40% chorych efekt przeciwbólowy jest długotrwały. Metoda ta, choć mniej skuteczna niż inne (np. resekcja, zabiegi drenujące) znajduje zastosowanie (raczej rzadko) w leczeniu bólu u chorych z PZT ze względu na: prostotę, akceptowalne działania uboczne, krótki czas hospitalizacji, niską śmiertelność.

Leczenie endoskopowe w przewlekłym zapaleniu trzustki

W celu zniesienia bólu w przebiegu PZT, w tym również wynikającego z powikłań choroby, w wyselekcjonowanej grupie chorych stosuje się endoskopowe leczenie interwencyjne. Wskazaniem do leczenia endoskopowego u chorych z PZT są kamica przewodu trzustkowego głównego (PTG), jego zwężenia, torbiel rzekoma trzustki oraz zwężenie przewodu żółciowego wspólnego (PŻW). Celem leczenia jest głównie zmniejszenie niedrożności przewodu trzustkowego. Jednak należy zaznaczyć, że nie ma bezpośredniego związku pomiędzy obecnością: poszerzenia przewodu, kamieni w przewodach, zwężeń przewodu a bólami brzucha. Wielu chorych z powyższymi zmianami nie zgłasza dolegliwości. Nie ma także bezpośredniej zależności pomiędzy bólem a ciśnieniem w przewodzie. Terapia endoskopowa nie wpłynie na bóle zależne od uszkodzenia lub nadwrażliwości nerwów (10, 25, 27).

W terapii endoskopowej stosuje się: sfikterotomię trzustkową, poszerzanie zwężeń, zakładanie stentów do przewodu trzustkowego, usuwanie kamieni oraz litotrypsję. Obserwuje się istotne zmniejszenie bólów u około 2/3 pacjentów. Należy pamiętać, że efekt terapii zależy od umiejętności osoby wykonującej. Obserwowano także, że zastosowanie zewnątrztrzustkowej fali uderzeniowej (ESWL) do litotrypsji kamieni trzustkowych ułatwia ich usunięcie. Jednocześnie stwierdzono, że efekt samej ESWL (bez usuwania

złogów) powoduje równoważny efekt przeciwbólowy w czasie 2-letniej obserwacji (25). Być może ESWL wywiera bliżej nieznaną wpływ na neurony nocycyptywne lub inne mechanizmy bólu w PZT odmienne od jej wpływu na kamienie trzustkowe.

Leczenie chirurgiczne

Przewlekłe, uporczywe bóle oporne na leczenie zachowawcze i endoskopowe są wskazaniem do leczenia operacyjnego. Rodzaj zabiegu operacyjnego (drenującego i/lub resekcji częściowej albo całkowitej) oraz czas jego wykonania powinny być indywidualizowane.

Do zabiegów operacyjnych drenujących (łac. pancreaticojejunostomia) kwalifikują się głównie pacjenci z bólami i z poszerzonym przewodem trzustkowym powyżej 7 mm. Początkowo, ustąpienie bólów osiąga się u około 80% chorych, ale po upływie ponad 2 lat korzystne efekty zabiegu utrzymują się u 40-60% pacjentów. Przyczyną nawrotu dolegliwości mogą być: postęp choroby lub nieadekwatny drenaż przewodów drugorzędowych. Obecnie najpowszechniej stosowana jest boczna pancreaticojejunostomia i modyfikacja Partington-Rochelle operacji Puestow'a. Zabieg polega na podłużnym otwarciu całego przewodu trzustkowego głównego i zespoleniu z wyłonioną pętlą jelita cienkiego połączoną z zespoleniem Roux-en-Y. W czasie operacji usuwa się kamienie, nacina zwężenia (4, 5, 10, 25, 27, 29, 30).

Przeprowadzone porównanie skuteczności metod endoskopowych i chirurgicznych zabiegów drenujących w terapii PZT z towarzyszącymi bólami wykazało całkowite lub częściowe ustąpienie bólu u 75% operowanych (oraz lepszą QOL) w porównaniu do 32% leczonych endoskopowo po 24 miesiącach obserwacji, co sugeruje większą skuteczność odległą zabiegów chirurgicznych.

Zabiegi resekcyjne trzustki wykonywane są głównie u pacjentów z bólami przy prawidłowych wymiarach i nieznacznych odchyleniach w obrębie przewodu trzustkowego lub przy zapalnym powiększeniu głowy trzustki często z towarzyszącym zwężeniem PŻW. Taki obraz kliniczny występuje u około 30% chorych z PZT. Zazwyczaj resekcja dotyczy tylko części trzustki: głowy, trzonu lub ogona (zabiegi oszczędzające narząd). Operacją z wyboru była przez dłuższy czas pankreatoduodenektomia metodą Whipple'a. Operacja ta wiąże się z wysoką zachorowalnością zarówno wczesną pooperacyjną jak i odległą. Aktualnie resekcję metodą Whipple'a wykonuje się u chorych z PZT i zmianami ograniczonymi do głowy trzustki, szczególnie guzowatymi, które mogą budzić podejrzenie zmian nowotworowych. Modyfikacjami operacji metodą Whipple'a są pankreatoduodenektomia z zachowaniem odźwiernika oraz pankreatoduodenektomia z oszczędzeniem dwunastnicy. Ustąpienie dolegliwości bólowych po czę-

ściowych zabiegach resekcyjnych obserwuje się u 65 do 95% chorych. Pozwalają one na uzyskanie lepszych wyników odległych, gdyż ustąpienie bólu stwierdzono po 5 latach u 87% pacjentów (29-31).

Obecnie zdecydowanie rzadziej usuwa się u chorych z PZT całą lub prawie całą trzustkę. Całkowita pankreatektoduodenektomia nie zapewnia ustąpienia bólów u wszystkich pacjentów, natomiast istotnie pogarsza m.in. kontrolę cukrzycy oraz motorykę przewodu pokarmowego.

Celem poprawienia wyników leczenia chirurgicznego wprowadzono operacje, w których skojarzono resekcję z drenażem (m. Frey`a). Ograniczona resekcja głowy trzustki z zachowaniem dwunastnicy (m. Begera), miejscowa resekcja głowy trzustki z podłużną pankreatojejunostomią (m. Frey`a) lub resekcja środkowej części trzonu wykonywane są obecnie częściej niż klasyczna resekcja m. Whippla i subtotalna lewostronna pancreatecosplenektomia. Wykazano również, że ograniczona resekcja głowy trzustki z zachowaniem dwunastnicy przynosi lepsze wyniki wczesne i odległe niż pankreatoduodenektomia z zachowaniem odźwiernika. Jej zasadniczym osiągnięciem jest zachowanie dwunastnicy, co zapewnia jej udział w metabolizmie glukozy (29-31).

PODSUMOWANIE

Bóle brzucha w przewlekłym zapaleniu trzustki są najczęstszym objawem choroby i w największym stopniu wpływają na jakość życia chorych. Uważa się, że

do wystąpienia bólów przyczyniają się: podwyższone ciśnienie w przewodzie trzustkowym i miększu gruczołu, niedokrwienie, uszkodzenie nerwów, interakcja neuro-immunologiczna zachodząca pomiędzy neuronami nocycyptywnymi a przewlekłym zapaleniem w trzustce. Ponadto do bólów wiedzie remodeling neuronalny i plastyczność w obrębie rdzenia i mózgu, przyczyniające się do powstania stanu ośrodkowego uwrażliwienia na ból. Powoduje to brak efektów terapii skierowanej wyłącznie na trzustkę. Poza tym bóle mogą wynikać z powikłań PZT (zwiększenie PŻW, dwunastnicy, torbiele rzekome, rak trzustki).

W leczeniu bólu towarzyszącego PZT stosuje się terapię zachowawczą, endoskopową lub chirurgiczną. Po wykluczeniu innych niż PZT przyczyn bólów (np. wynikających z powikłań choroby, które powinny być odpowiednio leczone) stosuje się początkowo leczenie zachowawcze. Polega ono na abstynencji alkoholowej i zaprzestaniu palenia papierosów, stosowaniu leków przeciwbólowych wraz z terapią wspomagającą, stosowaniu enzymów trzustkowych, przeciwutleniaaczy. Przy braku efektów terapii zachowawczej w wyselekcjonowanej grupie chorych stosuje się leczenie endoskopowe albo leczenie chirurgiczne (głównie skierowane na dekompresję przewodu, rzadziej jest to częściowa resekcja trzustki). W terapii stosowane są również blokada lub neureliza splotu trzewnego, przecięcie włókien współczulnych w czasie torakoskopii albo resekcja całkowita trzustki.

PIŚMIENNICTWO

1. Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
2. Ammann RW, Muellhaupt B: Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut* 1994; 35: 552-556.
3. Gardner TB, Kennedy AT, Gelrud A et al.: Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience. *Pancreas* 2010; 39: 498-451.
4. Lieb JG, Forsmark: Pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 706-719.
5. Negi S, Singh A, Chaudhary A: Pain relief after Frey`s procedure for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2010; 97: 1087-1095.
6. Terrace JD, Paterson HM, Garden OJ et al.: Results of decompression for pain in chronic pancreatitis. *HPB* 2007; 9: 308-311.
7. Patel AG, Toyama MT, Alvarez C: Pancreatic interstitial pH in human and feline chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1639-1645.
8. Sash NS, Makin AJ, Sheen AJ, Siriwardena AK: Quality of life assessment in patients with chronic pancreatitis receiving antioxidant therapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4066-4071.
9. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK et al.: A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 136: 149-159.
10. Chauhan S, Forsmark CE: Pain management in chronic pancreatitis: A treatment algorithm. *Best Pract. Clin Gastroenterol* 2010; 24: 323-335.
11. Anaparthi R, Parischa PJ: Pain and chronic pancreatitis: is it the plumbing or the wiring. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 101-106.
12. Ceyhan GO, Demir IE, Maak M, Friess H: Fate of nerves in chronic pancreatitis: Neural remodeling and pancreatic neuropathy. *Best Pract. Clin Gastroenterol* 2010; 24: 311-322.
13. Bockman DE, Buchner M, Malfertheiner P, Beger HG: Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 115: 1459-1469.
14. DiSebastiano P, Fink T, Weihe E et al.: Immune cell infiltration and growth-associated protein 43 expression correlate with pancreatic pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1648-1655.
15. Drewes AM, Krarup AL, Dellefsen S et al.: Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanism. *Gut* 2008; 57: 1616-1627.
16. Drewes AM, Gratkowski M, Sami SAK et al.: Is the opain in chronic pancreatitis of neuropathic origin? Support from EEG studies during experimental pain. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4020-4027.
17. Ceyhan GO, Demir IE, Rauch U et al.: Pancreatic neuropathy results in "neural remodeling" and altered pancreatic innervation in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2555-2565.
18. Friess H, Zhu ZW, diMola FF et al.: Nerve growth factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1999; 230: 615-624.
19. Zhu ZW, Friess H, Wang L et al.: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is upregulated and associated with pain in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1633-1639.
20. Hoogerwef WA, Gondesens K, Xiao SY et al.: The role of mast cells in the pathogenesis of pain in chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 8.
21. Di Sebastiano P, di Mola FF, Friess H et al.: Correlation of pain, neural growth and inflammation in chronic pancreatitis. (W:) Chronic pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy. (red. Buchler M.W., Friess H., Uhl W., Malfertheiner P.) Blackwell WissenschaftsVerlag 2002.

22. Dimicewski G, Sami SA, Funch-Jensen P et al.: Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology* 2007; 132: 1546-1556.
23. Cruciani RA, Jain S: Pncreatic pain: A mini review. *Pancreatology* 2008; 8: 230-235.
24. Vrera-Portocarrero L, Westlund KN: Role of neurogenic inflammation in pancreatitis and pancreatic pain. *Neurosignals* 2005; 14: 158-165.
25. Gachago C, Draganow PV: Pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3137-3148.
26. Winstead NS, Wilcox CM: Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis – a review. *Pancreatology* 2009; 9: 344-350.
27. DiMagno MJ, DiMagno EP: Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 490-498.
28. Lieb JG, Shuster JJ, Theriaque D, Curington C et al.: A pilot study of octerotide LAR® vs. Octreotide tid for pain and quality of life in chronic pancreatitis. *JOP* 2009; 10: 518-522.
29. Beger HG, Rau BM: New advances in pancreatic surgery. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 522-534.
30. Maihaliewicz AL, Kleef J, Friess H et al.: Surgical approaches to chronic pancreatitis. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 167-181.
31. Gourgiotis S, Germanos S, Ridolfini MP: Surgical management of chronic pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 121-133.

otrzymano/received: 10.01.2011

zaakceptowano/accepted: 22.02.2011

Adres/address:

*Grażyna Jurkowska

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-269 Białystok
e-mail: jurkowg@umwb.edu.pl