

## **Leczenie zachowawcze, endoskopowe i chirurgiczne chorych na przewlekłe zapalenie trzustki**

### ***Conservative, endoscopic and surgical treatment in patients with chronic pancreatitis***

**Magdalena Siepsiak, Krystian Adrych**

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

### **Streszczenie**

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) jest chorobą postępującą, prowadzącą do nieodwracalnego zniszczenia gruczołu. W efekcie wieloletniego procesu zapalnego dochodzi do niewydolności zewnątrzwydzielniczej, a następnie wewnątrzwydzielniczej trzustki. Podstawowym objawem tej choroby są uporczywe bóle brzucha, zatem leczenie koncentruje się na uśmierzaniu lub wyeliminowaniu tego objawu. Pierwszym etapem leczenia jest postępowanie zachowawcze; zakaz spożywania alkoholu, palenia papierosów, dieta trzustkowa, substytucja preparatami enzymów trzustkowych. W razie konieczności stosować należy leki przeciwbólowe zgodnie z drabiną analgetyczną według zaleceń WHO. W przypadku nieskuteczności takiego postępowania, w przypadkach zaawansowanych lub przy powikłaniach PZT, do wdrożenia są interwencje endoskopowe lub chirurgiczne. (*Farm Współ 2014; 7: 169-174*)

*Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie trzustki, ból trzustkowy, leczenie farmakologiczne, leczenie endoskopowe, leczenie chirurgiczne*

### **Summary**

Chronic pancreatitis (CP) is a progressive disease, leading to irreversible dysfunction of a gland. As a result of longstanding inflammatory process, exocrine and afterwards endocrine insufficiency begins. The main symptom of this disease is abdominal pain, therefore treatment is focused on its palliation or elimination. The first stage of treatment is conservative action; alcohol abstinence, smoking cessation, pancreatic diet, substitution of pancreatic enzymes. If analgesic drugs are needed they should be used according to WHO recommendations (analgesic ladder). In the case of inefficiency of such treatment, in advanced stages of the disease or if complications of CP occur, endoscopic and surgical interventions are recommended. (*Farm Współ 2014; 7: 169-174*)

*Keywords: chronic pancreatitis, pancreatic pain, pharmacological treatment, endoscopic treatment, surgical treatment*

Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT) to schorzenie postępujące, nieodwracalne, prowadzące do zniszczenia prawidłowego gruczołu, zastąpienia go tkanką łączną włóknistą, w przebiegu którego tworzą się zwąpnienia zarówno w mięszu jak i przewodzie Wirsunga. W efekcie postępującej choroby dochodzi do zaburzeń czynności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej tego gruczołu [1]. Wyróżnia się kilka postaci PZT, przy czym każda z nich różni się od pozostałych przebie-

giem, obrazem klinicznym oraz ryzykiem rozwoju raka trzustki. Oszacowanie częstości występowania PZT jest trudne. Zapadalność na PZT wciąż rośnie, co wiązać można ze wzrostem spożycia alkoholu, jak również większymi możliwościami diagnostycznymi. W Europie chorobowość wynosi 4-26 osób/100 000 mieszkańców, w Azji od 114 do 200 przypadków/ 100 000 mieszkańców. W Polsce zapadalność na PZT oszacowano na 5-10 osób/100 000 mieszkańców/rok [2].

Podstawowym klinicznym objawem przewlekłego zapalenia trzustki są bóle brzucha, które obniżają jakość życia. W przebiegu PZT w miarę postępu choroby dochodzi do rozwoju niewydolności zewnętrznej, następnie wewnętrznej trzustki. Rozpoznanie PZT we wczesnej fazie choroby jest bardzo trudne, natomiast w zaawansowanej postaci choroby ustalenie właściwej diagnozy umożliwia typowy obraz kliniczny oraz stwierdzenie charakterystycznych zmian w badaniach dodatkowych. W piśmiennictwie pojawiają się korzystne doniesienia odnośnie rezonansu magnetycznego (MR) z cholangiopankreatografią rezonansu magnetycznego (MRCP) oraz dynamicznego MRCP z podaniem sekretyny w rozpoznaniu wczesnych zmian w obrębie trzustki oraz możliwość uwidocznienia wariantów anatomicznych [3]. Tomografia komputerowa (TK) oraz ultrasonografia (USG) jamy brzusznej umożliwiają identyfikację zwapnień trzustkowych oraz powikłań choroby. Badania te stosowane są również w przypadku zaostrzenia choroby. Endoskopowa ultrasonografia (EUS) ułatwia różnicowanie PZT z rakiem trzustki [4]. Istnieje wiele czynników etiologicznych wywołujących PZT. Klasyfikacja TIGAR-O z 2001 roku przedstawia czynniki ryzyka rozwoju PZT. Należą do niej czynniki toksyczno-metaboliczne, idiopatyczne, genetyczne, autoimmunologiczne, nawracające i ciężkie zapalenia trzustki oraz zmiany zaporowe [5]. Zdecydowanie najczęstszą przyczyną PZT jest nadużywanie alkoholu etylowego.

### Leczenie bólu trzustkowego

Bóle brzucha są dominującym objawem PZT [6]. Patogeneza bólu w PZT nie została dotąd całkowicie wyjaśniona. Do powstania bólu w przebiegu PZT przyczyniają się różne czynniki, jak:

- nadciśnienie w przewodach trzustkowych i/lub miększu trzustki,
- neuropatia trzustkowa z uszkodzeniem zapalnym nerwów,
- proces zapalny w miększu trzustki,
- niedokrwienie trzustki,
- powikłania miejscowe (duże torbiele rzekome trzustki, zwężenie dwunastnicy i dróg żółciowych),
- zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego [7].

Leczenie rozpoczyna się od przestrzegania zaleceń ogólnych, które obejmują całkowitą abstynencję

oraz zaprzestanie palenia papierosów [8]. Pacjenci powinni przestrzegać diety trzustkowej o odpowiedniej wartości kalorycznej i prawidłowej zawartości białek, węglowodanów oraz tłuszczów, ponieważ może to zapobiec niedożywieniu. Wskazane jest przyjmowanie 6 posiłków dziennie, na ogół o nieco obniżonej zawartości tłuszczów. Tylko w przypadku istotnej biegunki tłuszczowej konieczne jest zmniejszenie ilości tłuszczów w posiłkach. Znaczenie ma również odpowiednie nawadnianie organizmu. Caliri S. i wsp. [9] donoszą o pozytywnej roli średniołańcuchowych triglicerydów (MCT), które są łatwo rozkładane przez lipazę trzustkową i żołądkową, co więcej nie wymagają obecności żółci, a uzupełniają niedobory kaloryczne. Chorzy ze znacznie upośledzoną czynnością zewnątrzwydzielniczą trzustki na ogół mają niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K) oraz mikroelementów. Szczególnie istotne jest uzupełnianie niedoboru witaminy D, aby uniknąć osteopozy, a następnie złamań kości. Rekomenduje się przyjmowanie 25-hydroksylowanej wit. D ze względu na lepszą absorpcję. W skrajnych przypadkach, kiedy dochodzi do wyniszczenia, a żywienie doustne nie przynosi pożądanego efektu, włączyć można żywienie dojelitowe lub pozajelitowe. W przypadku braku poprawy po wdrożeniu diety trzustkowej oraz postępowania ogólnego do terapii wprowadza się preparaty enzymów trzustkowych (zostały omówione w leczeniu niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki). Przy dalszym utrzymywaniu się dolegliwości bólowych wskazane jest leczenie lekami przeciwbólowymi. Ból powinien być leczony zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej wg. zaleceń WHO [10]. Leczenie można rozpocząć od paracetamolu lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Paracetamol, czyli acetaminofen to jeden z popularnych, łatwo dostępnych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Występuje w postaci doustnej, doodbytniczej oraz dożylniej. Przy podaży doustnej jest szybko i całkowicie absorbowany z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w surowicy po 0,5-2 godzin od podania leku. Stosowany jest przede wszystkim w leczeniu bólu o małym lub średnim nasileniu [11]. Działanie przeciwbólowe acetaminofenu opiera się na blokowaniu cyklooksygenazy prostaglandynowej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Dawka terapeutyczna u osób dorosłych wynosi 325-1000 mg jednorazowo, z częstością podawania co 4-6 h, tak aby dobową dawką maksymalną nie przekraczała

4 g. Przy podaży powyżej 4 g na dobę spodziewać się należy działań niepożądanych, z których najpoważniejsza jest piorunująca niewydolność wątroby [12]. 90% paracetamolu metabolizowane jest w wątrobie do siarczanów oraz glukuronidów, które następnie wydalone są z moczem. Około 2% leku trafia do moczu w postaci niezmienionej, a pozostała część metabolizowana jest przez układ enzymatyczny cytochromu P450 do toksycznej N-acetylo-p- benzochinoiminy (NAPQI) [13]. Wysokość dawki toksycznej może różnić się u poszczególnych chorych w zależności od predyspozycji genetycznych, poziomu glutationu, który unieczynnia acetaminofen, obciążeń dodatkowych oraz leków przyjmowanych na stałe, szczególnie tych, które metabolizowane są przy udziale cytochromu P450 [14]. Większej toksyczności paracetamolu spodziewać się można u chorych niedożywionych, stosujących głodówki oraz nadużywających alkoholu [15]. W razie niewystarczającego efektu przeciwbólowego do paracetamolu lub NLPZ dołączyć można słabe opioidy jak tramadol lub w razie konieczności zastosować silne opioidy jak np. morfinę. Tramadol wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  [16]. Działanie przeciwbólowe osiąga dzięki łączeniu się z receptorami  $\mu$ . Ponadto aktywuje układ zstępujący hamowania bólu (zmniejsza wychwyt zwrotny serotoniny i adrenaliny). Tramadol podawać można w formie doustnej, dożylniej, podskórnej, doodbytniczej, domięśniowej i bardzo rzadko nadoponowo. Po doustnej podaży tramadolu w dawce 100 mg ulega on szybkiemu wchłonięciu z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w surowicy po około 2 godzinach. Metabolizowany jest w wątrobie przy udziale układu cytochromu P450. Głównym jego metabolitem jest o- de(s)metyltramadol (M1), który ma znacznie silniejsze działanie analgetyczne, ze względu na kilkaset większe powinowactwo do receptorów  $\mu$  [17]. 90% leku wydalone jest drogą nerkową, 10% ze stolcem. Zwykle tramadol podaje się w dawkach podzielonych co 4-6 godzin lub preparaty o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin, do 600 mg/dobę, aczkolwiek nie ustalono jednoznacznie maksymalnej dawki dobowej leku. Wśród najczęstszych objawów ubocznych znajdują się nadmierna potliwość, nudności, wymioty, suchość śluzówek jamy ustnej, senność oraz ortostatyczne spadki ciśnienia. W porównaniu do morfiny tramadol rzadziej wywołuje depresję układu oddechowego [18], objawy niepożądane ze strony układu pokarmowego (głównie zaparcia) oraz ma mniejszy potencjał uzależniający.

Bóle nagłe i poposiłkowe w PZT odpowiadają bólowi o charakterze neuropatycznym. Neuropatia trzustkowa związana jest ze zwiększoną średnicą i liczbą nerwów wewnątrztrzustkowych oraz ich stanem zapalnym [19]. W generowaniu bólu neuropatycznego znaczenie ma nieprawidłowe przetwarzanie bólu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Ponadto dochodzi do uwrażliwienia obwodowych jak i ośrodkowych receptorów bólowych. W przypadku chorych z PZT większe znaczenie ma uwrażliwienie elementów ośrodkowego układu nerwowego i pamięć bólu [20]. Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego powinno zatem opierać się na stosowaniu leków działających w różnicowany, wielokierunkowy sposób. Wśród adjuwantowych leków, czyli leków pierwotnie stosowanych z powodu innych wskazań niż działanie przeciwbólowe należą: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, leki przeciwpadaczkowe jak gabapentyna czy pregabalina oraz tramadol ze względu na złożone, pozaopiodowe działanie. Włączenie leków adjuwantowych pozwala na zmniejszenie dawek klasycznych leków przeciwbólowych, a pośrednio zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o stosowaniu pregabaliny w leczeniu bólu u chorych z PZT [21]. Pregabalina do tej pory używana była z dobrym efektem do leczenia między innymi neuralgii popółpaścowej czy neuropatii cukrzycowej [22]. Ponadto pojawiają się publikacje o stosowaniu doustnych antyoksydantów jako części leczenia przeciwbólowego, jednak wyniki badań odnośnie ich skuteczności do tej pory są mało przekonujące [23].

## Leczenie interwencyjne

U chorych z zaawansowaną postacią PZT i/lub powikłaniami tej choroby prawie zawsze konieczne jest leczenie interwencyjne: litotrypsja zewnątrztrzewną falą uderzeniową (ESWL), leczenie endoskopowe lub chirurgiczne. Głównym celem leczenia interwencyjnego jest przywrócenie odpowiedniego odpływu soku trzustkowego z głównego przewodu trzustkowego. Prowadzi to do złagodzenia dolegliwości bólowych. Rosch i wsp. [24] w największym badaniu obejmującym 1018 chorych, obserwowanych przez 5 lat ustalili, iż najczęściej do upośledzenia drożności przewodu trzustkowego głównego dochodzi w wyniku: zwężenia – 47%, obecności złożeń – 18%, złożeń i zwężenia u 32% chorych. U 65% chorych wyłącznie

po interwencyjnym leczeniu endoskopowym doszło do ustąpienia lub znaczącego złagodzenia bólów brzucha, a tylko 24% chorych przeszło leczenie chirurgiczne w dalszym przebiegu PZT [24]. Procedury endoskopowe powinny być wykonywane w zespołach o dużym doświadczeniu. Wówczas są one skuteczne i bezpieczne, a powikłania (perforacja, krwawienie, zaostrzenie zapalenia trzustki, zakażenie) zdarzają się rzadko (u ok.10% osób). Podstawowymi wskazaniami do wdrożenia leczenia endoskopowego są:

- kamica przewodu trzustkowego,
- zwężenie przewodu trzustkowego,
- torbiel rzekoma trzustki,
- zwężenie przewodu żółciowego wspólnego.

Kamica przewodu trzustkowego głównego jest częstym powikłaniem przewlekłego zapalenia trzustki, ponieważ w zależności od przyczyny choroby może występować aż u 32%-90% osób. Wyniki leczenia endoskopowego są istotnie związane z wielkością, rodzajem, lokalizacją oraz ilością złożeń. Najlepsze wyniki leczenia są uzyskiwane w przypadku występowania nieuwapnionych, pojedynczych złożeń o średnicy poniżej 1cm, zlokalizowanych w głowie lub trzonie trzustki. W większości przypadków konieczne jest ich wcześniejsze rozkruszenie za pomocą litotrypsji elektrohydraulicznej, laserowej lub litotrypsji falą uderzeniową generowaną pozaustrojowo (ESWL). Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ESGE) ESWL powinno być leczeniem pierwszego wyboru u chorych z niepowikłanym PZT w przypadku obecności złożeń  $\geq 5$  mm w obrębie przewodu trzustkowego głównego zlokalizowanych na wysokości głowy lub trzonu [25]. W razie braku wystarczającej skuteczności ESWL kolejnym etapem powinna być interwencja endoskopowa za pomocą endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) [26].

Zwężenia przewodu trzustkowego głównego najczęściej są spowodowane toczącym się procesem zapalnym oraz włóknieniem w trakcie trwania PZT. Sprzyjają one zaostrzeniom choroby oraz postępowi niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Zwężenia dominujące powinny być poszerzane mechanicznie. Do tego służą balony wysokociśnieniowe oraz poszerzadła typu bougie. Po poszerzeniu zwężenia wprowadza się do przewodu trzustkowego głównego endoprotezy polietylenowe o jak największej średnicy. Po prawidłowo przeprowadzonym zabiegu ustąpienie bólów brzucha jest obserwowane u zdecydowanej

większości chorych. Kolejnym powikłaniem PZT są zwężenia dróg żółciowych, które występują u 3-23% chorych. Mogą one być przyczyną żółtaczki mechanicznej lub być bezobjawowe. U części pacjentów są przyczyną groźnych dla życia nawracających zapaleń dróg żółciowych. W tym przypadku wskazaniami do przeprowadzenia zabiegów endoskopowych są: 1) żółtaczka, 2) zapalenie dróg żółciowych, 3) kamica żółciowa przewodowa, 4) marskość żółciowa oraz 5) utrzymująca się powyżej 28 dni bezobjawowa cholelityza. Wczesne wyniki stentowania dróg żółciowych są zadowalające, ale niestety w długoterminowej obserwacji u większości chorych dochodzi do nawrotu zwężenia po rozprotegowaniu. Z kolei torbiele rzekome trzustki powstają u ok. 20-40% chorych na PZT. Mogą one powodować objawy kliniczne (np. bóle brzucha, żółtaczka, uczucie pełności w jamie brzusznej, postępujące chudnięcie) lub być bezobjawowe. Do leczenia powinni być kwalifikowani chorzy, u których torbiele rzekome trzustki wywołują objawy kliniczne oraz osoby z pseudotorbielami o wielkości powyżej 5 cm, utrzymującymi się powyżej 6 tygodni, ponieważ może wówczas dojść do powikłań (pęknięcie, zakażenie, krwawienia, żółtaczka) [25,27]. Metodą terapeutyczną z wyboru jest leczenie endoskopowe polegające na zdrenowaniu torbieli rzekomej trzustki z dostępu od strony światła przewodu pokarmowego (przezżołądkowo lub przezdwunastniczo).

Po nieskutecznym lub powikłanym leczeniu endoskopowym, w przypadku utrzymujących się uporczywych bólach niereagujących na wszystkie dotychczasowe metody leczenia lub przy podejrzeniu raka trzustki chorym zaleca się leczenie chirurgiczne [25,27]. Zasadniczym celem leczenia chirurgicznego przewlekłego zapalenia trzustki jest zlikwidowanie lub złagodzenie bólów brzucha przy oszczędzeniu jak największej ilości trzustki. Wybór zabiegu chirurgicznego zależy od szerokości przewodu trzustkowego głównego oraz od tego, w której części trzustki dominuje proces chorobowy. Opisano trzy rodzaje operacji chirurgicznych: resekcyjne, drenażowe oraz odnerwiające. Zabiegi resekcyjne są wykonywane u chorych, którzy:

- mają zapalne powiększenie głowy trzustki,
- skarżą się na bóle brzucha i wyczerpali inne możliwości leczenia, a nie kwalifikują się do procedur drenażowych,
- mają podejrzenie raka [25,27].

Do zabiegów drenujących kierowani są pacjenci z bólami brzucha oraz poszerzonym przewodem

trzustkowym głównym na ogół powyżej 7mm. Efekty leczenia chirurgicznego w przebiegu PZT u większości chorych zarówno we wczesnym okresie jak również po 5 latach po zabiegu są dobre. Przesłanką do wykonywania zabiegów chirurgicznych odnerwiających jest to, że większość aferentnych nerwów wychodzących z trzustki przechodzi przez splot i nerwy trzewne. Przerwanie ciągłości tych nerwów może spowodować zmniejszenie dolegliwości bólowych. Zalecane jest przecięcie obustronne nerwów trzewnych najlepiej z dostępu torakospowego. Jednak odległe wyniki leczenia tą metodą nie są zachęcające. Inną metodą leczenia bólów brzucha możliwą do przeprowadzenia u niektórych chorych z PZT jest blokada lub neuroliza splotu trzewnego pod kontrolą endoskopowej ultrasonografii lub tomografii komputerowej. W ostatnim czasie pojawiły się także doniesienia o korzystnym wpływie radioterapii pojedynczą dawką zewnętrzną [28], a także przezskórnej ablacji nerwów trzewnych prądem o częstotliwości radiowej [29].

### **Leczenie niewydolności zewnątrzwydzielniczej**

Sposób leczenia niewydolności zewnątrzwydzielniczej zależy od stopnia ciężkości choroby. Objawy pojawiają się dopiero przy utracie 90% funkcji gruczołu trzustkowego. Kliniczną manifestacją niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki jest biegunka tłuszczowa, czyli obecność licznych, luźnych, tłustych, połyskliwych stolców o gnilnym zapachu, które pojawiają się w wyniku niedoboru lipazy trzustkowej. Przy upośledzonej funkcji trzustki dochodzi do zmniejszenia sekrecji wodorowęglanów, w efekcie czego środowisko w jelicie cienkim staje się bardziej kwaśne, a lipaza łatwiej niż pozostałe enzymy w tych warunkach ulega inaktywacji.

Początkowo leczenie rozpoczynamy od przestrzegania zaleceń ogólnych, w tym stosowania diety o obniżonej zawartości tłuszczów. W przypadku utrzymywania się biegunki należy rozpocząć suplementację enzymów trzustkowych w dawce odpowiadającej 5-10% dobowego wydzielania tych enzymów. Zgodnie z zaleceniami należy podawać 25 000-75 000 IU lipazy do głównego posiłku oraz 10 000-25 000 IU do przekąsek [30]. Ponadto połowa dawki powinna zostać przyjęta na początku posiłku, a druga w jego połowie. Na rynku dostępne są preparaty z osłonką jelitową jak i bez niej. W przypadku stosowania enzymów bez osłonki konieczne jest równoczesne podawanie leków

hamujących wydzielanie kwasu solnego [30].

Przy biegunce tłuszczowej należy pamiętać również o suplementacji witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K).

### **Leczenie niewydolności wewnątrzwydzielniczej**

Objawem niewydolności wewnątrzwydzielniczej trzustki są zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Pojawiają się one głównie w stadium końcowym PZT w postaci upośledzonej tolerancji glukozy i cukrzycy. Cukrzyca u tych chorych charakteryzuje się niestabilnością, tendencją do hipoglikemii związaną z niedoborem glukagonu, nadużywaniem alkoholu, nieregularnym odżywianiem się czy nieprzyjmowaniem posiłków ze względu na bóle brzucha. U części chorych normalizację poziomu glikemii uzyskać można za pomocą samej diety. U pozostałych stosuje się insulinę, pamiętając o wysokim ryzyku hipoglikemii.

### **Podsumowanie**

W leczeniu zachowawczym przewlekłego zapalenia trzustki stosuje się dietę, suplementację preparatów enzymów trzustkowych, w razie konieczności leki przeciwbólowe. Leczenie swoiste za pomocą glikokortykosteroidów i/lub azatiopryny możliwe jest tylko w autoimmunologicznym zapaleniu trzustki, które jest rzadką postacią tej choroby. W przypadkach zaawansowanych lub powikłaniach PZT wskazane są terapie interwencyjne: ESWL, leczenie endoskopowe lub chirurgiczne. Warto także zwrócić uwagę, iż odkrycie pod koniec XX wieku trzustkowych komórek gwiaździstych przyczyniło się do nowego spojrzenia na patogenezę i patofizjologię PZT. Skutkuje to badaniami nad nowymi lekami, które wpływają na zmniejszenie włóknienia trzustki, a to w niedalekiej przyszłości może zaowocować nowymi metodami leczenia przewlekłego zapalenia trzustki.

### **Konflikt interesów / Conflict of interest Brak/None**

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Siepsiak

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii  
UCK Gdańsk

ul. Smoluchowskiego 17; 80-214 Gdańsk

☎ (+48 58) 349 36 59

✉ mag.siepsiak@gmail.com

## Piśmiennictwo

1. Manu T, Duvvur NR, Rupjyoti T. Long-term clinical outcomes of extracorporeal shockwave lithotripsy in painful chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2013;78(5):726-33.
2. Dzieniszewski J. Przewlekłe zapalenie trzustki- uwagi diagnostyczne i terapeutyczne. *Gastroenterologia w codziennej pracy lekarskiej* 2004;7:3-13.
3. Grazini R, Tapparelli M, Malago R i wsp. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. *JOP* 2005;6(1):73-88.
4. Kwon RS, Brugge WR. New advances in pancreatic imaging. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21(5):561-67.
5. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120(3):682-707.
6. Warshaw AL, Banks PA, Fernandez- Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998;115(3):765-76.
7. Lohr JM, Haas SL, Lindgren F i wsp. Conservative Treatment of Chronic Pancreatitis. *Dig Dis* 2013;31(1):43-50.
8. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B i wsp. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005;54 (4):510-14.
9. Caliari S, Benini L, Sembolini C i wsp. Medium- chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(1):90-94.
10. Mayerle J, Hoffmeister A, Werne J i wsp. Chronic pancreatitis- definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(22):387-93.
11. Prommer E, Ficek B. Management of pain in the elderly at the end of life. *Drugs Aging* 2012;29(4):285-305.
12. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(4):342-49.
13. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen) - induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 2001;31(1):55-138.
14. Bray GP, Harrison PM, O'Grady JG i wsp. Long- term anticonvulsant therapy worsens outcome in paracetamol- induced fulminant hepatic failure. *Hum EXP Toxicol* 1992;11(4):265-70.
15. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994;272(23):1845-50.
16. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27(3):235-40.
17. Gillen G, Haurand M, Kobelt DJ, Wnendt S. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human  $\mu$ -opioid receptor. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2000;362(2):116-21.
18. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM. Tramadol: Pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992;47(4):291-6.
19. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007;132(4):1557-73.
20. Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P i wsp. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology* 2007;132(4):1546-56.
21. Olesen SS, Bouwense SAW, Wilder-Smith OHG i wsp. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2011;141(2):536-43.
22. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E i wsp. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo- controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset pain relief. *J Pain* 2008;9(11):1006-17.
23. Cai G-H, Huang J, Zhao Y i wsp. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician* 2013;16(6):521-32.
24. Rosch T, Daniel S, Scholz M i wsp. European Society of Gastrointestinal Endoscopy Research Group. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: multicenter study of 1000 patients with long- term follow-up. *Endoscopy* 2002;34(10):765-71.
25. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A i wsp. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Clinical Guideline. *Endoscopy* 2012;44(8):784-800.
26. Tandan M, Reddy DN, Talukdat R i wsp. Long-term clinical outcomes of extracorporeal shockwave lithotripsy in painful chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2013;78(5):726-33.
27. Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J i wsp. Chronic pancreatitis- definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110(22):387-93.
28. Guarner L, Navalpotro B, Molero X i wsp. Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy. *Am J Gastroenterol* 2009;104(2):349-55.
29. Verhaegh BP, Kleef M, Geurts JW i wsp. Percutaneous radiofrequency ablation of the splanchnic nerves in patients with chronic pancreatitis: results of single and repeated procedures in 11 patients. *Pain Practice* 2013;8(13):621-6.
30. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ i wsp. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2010;24(3):337-47.