

پانکراتیت حاد ناشی از داروها

دکتر محمد عباسی نظری

گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی علوم پزشکی شهید بهشتی

دارد و در مقایسه با آمیلاز، زودتر سطح آن بالا می‌رود و مدت طولانی‌تری هم بالا می‌ماند. سطح سرمی آمیلاز معمولاً ظرف ۸-۴ ساعت از شروع اولیه پانکراتیت حاد افزایش یافته و طی ۲۴ ساعت به پیک می‌رسد و ظرف مدت ۱۴-۸ روز به سطح طبیعی بر می‌گردد. شایان ذکر است که در برخی اختلال‌ها به جز پانکراتیت نیز هیپرامیلازمی دیده می‌شود، زیرا که آمیلاز در برخی بافت‌ها مانند بزاق، کلیه، مجاری صفراوی و بافت‌های توموری نیز یافت می‌شود. نیمه عمر لیپاز در بدن طولانی‌تر است و حتی زمانی که آمیلاز به سطح طبیعی برگردد ممکن است سطح آن همچنان بالا مانده باشد. بالا رفتن لیپاز هم تنها اختصاص به پانکراتیت ندارد و در برخی موارد دیگر مانند نارسایی کلیوی و زخم دوازدهه، بیماری سلیاک، HIV و تومورهای پانکراس هم ممکن است بالا رود ولی در مجموع افزایش لیپاز، جهت تشخیص پانکراتیت حاد نسبت به آمیلاز افزایش یافته، حساسیت و ویژگی تشخیصی بالاتری دارد.

پانکراتیت حاد در اثر خود هضمی بافت پانکراس به واسطه یک روند التهابی ایجاد می‌شود که در نهایت با ادم پانکراس، خونریزی و نکروز همراه می‌گردد. دو مورد از علل شایع پانکراتیت حاد، سنگ‌های صفراوی و مصرف الکل هستند. اما گاهی اوقات علل دیگر نیز در ایجاد این عارضه دخیل هستند که از آن جمله هیپرکلسمی، افزایش تری‌گلیسرید خون، تومورهای پانکراس، انجام اندوسکوپی کلاژیو پانکراتوگرافی رتروگرید (ERCP) و مصرف داروها می‌باشند.

اکثر بیماران دچار پانکراتیت حاد از شروع یک درد ناگهانی فوقانی شکم شکایت دارند. ممکن است تهوع و استفراغ نیز وجود داشته باشد. در معاینه بیمار، حساسیت به لمس شکم و تپش معمولاً دیده می‌شوند. در موارد شدید پانکراتیت، علائم تب، تاکیکاردی، تاکی پنه و افت فشار خون و هیپوکسی هم محتمل است. از نظر آزمایشگاهی، افزایش آنزیم‌های لیپاز و آمیلاز یافته شایعی است. معمولاً لیپاز سرمی حساسیت تشخیصی بیشتری

به‌طور کلی معمولاً جهت تشخیص پانکراتیت حاد وجود دو یافته از موارد زیر کفایت می‌کند:

۱- درد شکم اپی‌گاستر با شروع ناگهانی و شدید که به پشت هم تیر می‌کشد.

۲- افزایش سطح لپاز یا آمیلاز به سه برابر حد فوقانی طبیعی

۳- وجود یافته‌های پانکراتیت در روش‌های تصویری مانند CT اسکن، MRI و یا سونوگرافی البته، شایان ذکر است که چنان‌چه بیماری با تابلوی درد شدید و ناگهانی شکم و افزایش سه برابری آنزیم‌های لپاز و آمیلاز مراجعه نماید، تشخیص پانکراتیت حاد تقریباً محرز است و نیازی به انجام مراحل فوق نیست. در حدود ۸۰ درصد موارد پانکراتیت حاد بیماری ملایم است و ظرف ۳ تا ۵ روز رفع می‌شود لیکن در ۲۰ درصد موارد در حد متوسط تا شدید است که ممکن است منجر به نارسایی اعضا نیز گردد و به‌طور کلی، مرگ و میر ناشی از پانکراتیت حاد حدود ۵ درصد گزارش شده است.

اولین موارد پانکراتیت حاد ناشی از داروها در دهه ۱۹۵۰ و با داروهای کلرتالیدون و کورتیزون گزارش شده است. از آن زمان به بعد مواردی از پانکراتیت حاد در زمینه مصرف داروها در منابع علمی گزارش شده است و در ترمینولوژی پزشکی عبارت drug induced pancreatitis پدیدار گردید. گرچه داروها جز علل شایع این عارضه محسوب نمی‌شوند ولی آگاهی نسبی افراد حرفه پزشکی در خصوص آن ضروری به نظر می‌رسد. در حال حاضر، اکثراً اطلاعات پانکراتیت دارویی براساس گزارش‌های موردی به ثبت رسیده است و معمولاً با رد علل

دیگر پانکراتیت حاد به داروها مشکوک می‌شویم. به‌طور متوسط حدود ۵ درصد موارد پانکراتیت حاد را به مصرف داروها نسبت می‌دهند.

پاتوژنز ایجاد این عارضه نیز کاملاً مشخص نمی‌باشد ولی موارد زیر مطرح شده‌اند:

۱- اثر مستقیم سمی دارو: برخی داروها ممکن است به‌واسطه سمیت مستقیم خود و عمدتاً براساس تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، سبب بروز پانکراتیت حاد دارویی شوند. در واقع، فرض بر این است که این داروها با تخلیه ذخایر کاتالاز، سوپراکسید دسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز، زمینه افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن را ایجاد می‌نمایند.

۲- تجمع متابولیت‌ها یا واسطه‌های سمی: به عبارتی، خود دارو مسؤول ایجاد عارضه نیست بلکه متابولیت یا واسطه‌ای که تشکیل می‌شود، عامل ایجاد پانکراتیت دارویی است.

۳- پاسخ‌های ایمنی: دارو خودش به‌طور مستقیم در ایجاد عارضه نقش ندارد بلکه با فعال کردن سلول‌های T سبب فعال شدن سیستم ایمنی علیه بافت پانکراس می‌گردد.

۴- واکنش‌های متفرقه: در سال‌های اخیر این بحث مطرح شده که شاید پانکراتیت حاد دارویی، ثانویه به بروز یک هیپرتری‌گلیسریدمی یا هیپرکلسمی ناگهانی در بدن باشد.

زمان بروز پانکراتیت دارویی نیز متغیر است و از چند ساعت پس از تجویز تا هفته‌ها بعد تجویز گزارش شده است که همین تفاوت زمانی باعث شده که مکانیسم علت آن نیز متفاوت مطرح شود. به نحوی که براساس رخداد سریع چند ساعته،

مطرح گردیده است. در این معیار داروها براساس احتمال ایجاد پانکراتیت دارویی به ۵ دسته طبقه‌بندی می‌شوند:

کلاس Ia داروهایی هستند که حداقل یک گزارش موردی بروز پانکراتیت دارویی با آنها و در عین حال سابقه برخورد مجدد (rechallenge) مثبت نیز وجود دارد. یعنی دارو مشکوک به ایجاد عارضه بوده و قطع شده ولی پس از شروع مجدد، علائم پانکراتیت دارویی بروز نموده است. ضمناً قطعاً سایر علل احتمالی ایجاد پانکراتیت حاد نیز در مورد گزارش شده، رد شده‌اند (مانند مصرف الکل یا سنگ صفراوی) از جمله داروهای این دسته می‌توان به کدین، انالپریل، فورسماید، ایزونیازید، سولفامتوکسازول، مترونیدازول، سیمواستاتین، والپروات اشاره نمود.

کلاس Ib داروهایی هستند که حداقل یک گزارش موردی بروز پانکراتیت دارند و نیز پدیده rechallenge نیز مثبت بوده ولی این که سایر علل احتمالی ایجاد پانکراتیت حاد رد شده باشند مشکوک است. از جمله داروهای این دسته می‌توان لامیوودین، لوسارتان، آمیودارون، آزیتوپرین، ۶- مرکاپتوپرین و کوتریموکسازول را نام برد.

کلاس II داروهایی هستند که حداقل ۴ مورد گزارش پانکراتیت با مصرف آنها وجود دارد و حداقل در ۷۵ درصد موارد ارتباط علت و معلولی زمانی مناسب بین شروع مصرف دارو و بروز عارضه وجود دارد. داروهای استروژن، استامینوفن، آل‌آسپارژیناز، کلوزاپین، پروپوفول، تاموکسیفن و اریترومايسين از جمله داروهای این دسته هستند. کلاس III داروهایی در این گروه قرار می‌گیرند

بیشتر تئوری واکنش‌های ایمنی و حساسیتی مطرح می‌شود و براساس رخداد چند هفته‌ای، بیشتر تئوری تجمع متابولیت‌ها مطرح می‌گردد.

خوشبختانه پانکراتیت حاد ناشی از دارو پیش‌آگهی خوبی دارد و احتمال مرگ و میر آن اندک است. در رویکرد به یک پانکراتیت حاد، باید کلیه علل احتمالی مدنظر باشند مثلاً چنانچه در شرح حال بیمار مسأله عادات نوشیدن الکل مثبت باشد، عمدتاً پانکراتیت حاد در زمینه مصرف الکل مطرح است. چنانچه در بیمار علائم دال بر سنگ صفراوی مشاهده گردد مثلاً بیمار خانم میان سالی باشد که با درد قفسه سینه انتشار یافته به پشت کتف‌ها مراجعه نماید و در سونوگرافی هم شواهد به نفع سنگ صفراوی است، قطعاً پانکراتیت حاد به سبب سنگ صفراوی مطرح است. چنانچه در شرح حال سابقه ترومای اخیر به شکم وجود داشته باشد، پانکراتیت تروماتیک مطرح می‌گردد. اگر در آزمایش‌های بیمار مواردی از قبیل تری‌گلیسرید بالای 1000 mg/dL و یا کلسیم بالای $10/5 \text{ mg/dL}$ مشاهده گردد، احتمالاً پانکراتیت در زمینه این اختلال‌های بیوشیمیایی رخ داده است. چنانچه بیمار در چند روز اخیر تحت ERCP (چه درمانی و چه تشخیصی) قرار گرفته باشد به احتمال زیاد با مورد پانکراتیت پس از انجام ERCP یا Post ERCP pancreatitis یا به اختصار PEP مواجه می‌باشیم و بالاخره اخذ شروع داروهای مصرفی بیمار نیز حایز اهمیت است. در حال حاضر حداقل ۲ معیار جهت دسته‌بندی داروهای ایجادکننده پانکراتیت وجود دارد. یکی از آنها، معیار Badalov است که اولین بار در سال ۲۰۰۷

دسته سوم داروهایی هستند که کمتر از ۱۰ مورد پانکراتیت دارویی و گاهی تنها ۱ مورد با آن‌ها گزارش شده است و ارتباط داروهای این گروه با ایجاد پانکراتیت possible association نام دارد. بسیاری داروها مانند لیراگلو تاید، آمیودارون، سلکو کسب، املاح طلا و ایوپروپون از جمله داروهای این گروه هستند. پر واضح است که هر دو طبقه بندی فصل مشترک زیادی دارند مثلاً استروژن‌ها را در هر دو طبقه بندی از عوامل شایع پانکراتیت دارویی می‌بینیم. در بررسی جدیدی توسط Elkhoully و همکاران، مشخص شد که ۲۳ دارو ثانویه به افزایش تری گلیسرید سبب ایجاد پانکراتیت دارویی می‌شوند. افزایش سطح تری گلیسرید به بالای 1000 mg/dl اغلب عامل ایجادکننده پانکراتیت حاد است. در این شرایط استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد اندوتلیال و التهاب افزایش می‌یابد. لیپوپروتئین‌های حاوی تری گلیسرید مخصوصاً کیلومیکرون‌ها سبب ایسکمی در میکروسیر کولاسیون بافت پانکراس می‌شوند. ضمناً اسیدهای چرب آزاد استری نشده که در حین استری شدن کیلومیکرون‌ها ایجاد می‌شوند، آثار پیش‌برنده التهابی و آزادسازی واسطه‌های التهابی و رادیکال آزاد اکسیژن را دارند و نهایتاً سبب افزایش التهاب پانکراس می‌شوند. بار زیاد تری گلیسرید که توسط کیلومیکرون‌ها و VLDL (لیپوپروتئین‌های با دانسیته خیلی کم) وارد پانکراس می‌شود، توسط لیپاز بافت پانکراس، تجزیه شده و مقدار زیادی اسیدهای چرب آزاد را در آنجا ایجاد می‌نماید که سبب التهاب پانکراس

که حداقل ۲ مورد گزارش پانکراتیت با مصرف آن‌ها وجود دارد ولی داده‌های rechallenge و یا رابطه زمانی بروز عارضه با مصرف دارو نامشخص است. داروهایی مانند هیدروکلروتیازید، سفتریوکسان، آندرونیت، متفورمین، کاربامازپین، کلاریترومایسین، سیکلوسپورین، پردنیزولون و ناپروکسن از مثال‌های این دسته می‌باشند.

کلاس IV در این دسته تنها یک مورد گزارش پانکراتیت ناشی از دارو وجود دارد و داده‌ای در خصوص rechallenge هم وجود ندارد و اکثر تاید، آمپی‌سیلین، ریفامپین، تاکرولیموس، دیکلوفناک، وین کریستین و وین‌بلاستین در این دسته هستند. معیار دیگر که توسط Dhir و همکاران مطرح شده، داروها را بر اساس خطر ایجاد پانکراتیت در ۳ دسته طبقه بندی می‌نماید.

دسته اول داروهایی هستند که لاقلاً ۲۰ مورد پانکراتیت دارویی با آن‌ها گزارش شده است و حداقل یک مورد rechallenge مثبت نیز با آن‌ها در منابع بیان شده است. از داروهای این دسته استروژن‌ها، دیدانوزین، سولفاسالازین، والپروات، تاموکسیفن، کوتریموکسازول و آزاتیوپرین را می‌توان نام برد و ارتباط داروهای این گروه با ایجاد پانکراتیت Definite association نام دارد. دسته دوم داروهایی هستند که بین ۱۰ تا نهایتاً ۲۰ مورد پانکراتیت دارویی با آن‌ها گزارش شده و الزاماً rechallenge نیز گزارش نشده است و ارتباط داروهای این گروه با ایجاد پانکراتیت probable association نام دارد. استامینوفن، کاربامازپین، اریترومایسین، لامیوودین، سیتاگلیپتین و اکثر تاید در این گروه قرار دارند.

شدید حفظ آب و الکترولیت‌های بیمار است. تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها جهت درمان پانکراتیت معمولاً ضروری نیست مگر در انواع نکروزان که بروز آن در موارد دارویی بسیار نادر می‌باشد. حمایت‌های تغذیه‌ای بیمار و در صورت لزوم تجویز ضددردها نیز از اقداماتی است که معمولاً در انواع پانکراتیت‌ها اجابت می‌گردد.

در جهت پیشگیری از این عارضه نیز باید متذکر شد چنانچه بیماری تحت درمان با داروهای مطرح شده ایجاد پانکراتیت بود (بالاحض کلاس ۱) و دچار علائم درد شکم و افزایش سطوح آمیلاز و لیپاز گردیده و مراحل تشخیصی مانند CT اسکن و اولتراسوند هم تأییدکننده ایجاد پانکراتیت بودند، حتماً به داروها به‌عنوان یکی از علل (ولو ناشایع) پانکراتیت فکر شود. با توجه به این که فرآیند ERCP می‌تواند در مواردی منجر به ایجاد پانکراتیت شود، نظر برخی مراجع آن است که پیش از انجام این روند بیمار حتی‌الامکان داروهای شایع ایجادکننده پانکراتیت، نیز مصرف نکند.

می‌گردند. این‌گونه استنباط می‌شود که در شرایط افزایش تری‌گلیسرید مصرف داروهای این فهرست ۲۳ تایی احتمال پانکراتیت را افزایش می‌دهد. این داروها عبارتند از: کلومیفن، نادولول، تاموکسی‌فن، استروژن‌ها، فورزماید، پروپوفول، الانزاپین، کوتیاپین، اورولیموس، ریتوناویر، آسپارژیناز، آتولول، میرتازپین، مونته‌لوکاست، کاپسیتابین، توکلیماب، ونلافاکسین، انتکاویر، استراموتسین، داروهای حاوی فسفات، لیزینوپریل، پردنیزولون و اسیدهای رتینوئیک. در جمع‌بندی کلی می‌توان گفت چنانچه بیماری دچار هیپرتری‌گلیسریدی باشد و یکی از داروهای فهرست مزبور را مصرف نماید، احتمال بروز پانکراتیت دارویی بیشتر از حالتی است که بیمار مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدی نباشد. جهت درمان پانکراتیت ناشی از داروها مهم‌ترین اقدام قطع داروی عامل است و در صورت امکان با سایر داروهای هم‌گروه نیز جایگزینی انجام نشود مثلاً چنانچه بیمار در اثر مصرف سیمواستاتین دچار پانکراتیت دارویی شد، مصرف سیمواستاتین باید قطع شده و حتی‌الامکان از هیچ استاتین دیگری نیز استفاده نشود. درمان هیپرلیپیدمی بیمار می‌تواند با سایر داروهای ضدلیپید انجام شود. خوشبختانه، اغلب موارد پانکراتیت دارویی ملایم بوده و به راحتی بعد از قطع دارو رفع می‌شوند و موارد وخیم به‌ندرت مشاهده می‌شود. سایر اقدامات درمانی عمدتاً حمایتی و حفاظتی مانند درمان پانکراتیت ناشی از سایر علل است. مثلاً تجویز مهارکننده‌های ترشح اسید معده و نیز مهارکنندگان ترشح آنزیم‌های پانکراس مانند اکترا تاید انجام می‌شود. یکی از نکات مهم مخصوصاً در انواع متوسط تا

منابع

1. Zheng J. Yang Q. Dang F. Yang J. Drug-induced pancreatitis. Arab J Gastroenterol 2019; 20: 183-188.
2. Elkhouly MA. Salazar MJ. Simon-Linares CR. Hypertriglyceridemia-associated drug induced acute pancreatitis. Pancreas 2019; 48: 309-310.
3. www.Up to date.com, Etiology of acute pancreatitis (modified on Jan 2019).