

Larisa Umnova

HRONISKA PANKREATĪTA GAITAS
SMAGUMA NOVĒRTĒŠANA UN
KOMBINĒTĀ MEDIKAMENTOZĀ
TERAPIJA AR PANKREATĪNU,
PROTONU SŪKŅA INHIBITORU UN
NESTEROĪDO PRETIEKAISUMA
LĪDZEKLI

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – internā medicīna

Rīga, 2014

Promocijas darbs izstrādāts: Rīgas Stradiņa universitātes Iekšējīgo slimību katedrā

Darba zinātniskais vadītājs:

Dr. habil. med. profesors **Grigorijs Orļikovs**,
RSU Iekšējīgo slimību katedra

Darba zinātniskais konsultants:

Dr. phys. docents **Renārs Erts**, RSU Fizikas katedra

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. asociētais profesors **Aldis Puķītis**,
Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte, Internās medicīnas katedra

Dr. med. profesors **Jāzeps Keišs**, Latvijas Infektoloģijas centrs

Dr. habil. med. profesors **Arūnas Savickas**,
Lietuvas Veselības zinātņu universitātes Zāļu tehnoloģijas un sociālās farmācijas katedra, Kauņa, Lietuva

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014. gada 3. novembrī plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs ir izstrādāts ar ESF projekta
"Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei
Rīgas Stradiņa universitātē" atbalstu, vienošanās
Nr. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009.

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. habil. med., profesore **Maija Eglīte**

SATURS

Saturs	3
Tekstā lietotie saīsinājumi	5
1. Ievads	7
1.1. Darba aktualitāte.....	7
1.2. Darba novitāte	11
1.3. Darba mērķis	12
1.4. Darba uzdevumi	12
1.5. Darba hipotēzes.....	13
2. Materiāls un metodes	14
2.1. Pētījuma dizains	14
2.2. Pacientu izmeklēšana pirms un pēc terapijas kursa.....	16
2.3. Vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un apetītes novērtēšana	17
2.4. Klīniskais pankreatiskais indekss.....	17
2.5. Vizuālais pankreatiskais indekss	19
2.6. Dzīves kvalitātes novērtēšana	20
2.7. Rezultātu statistiskā apstrāde.....	21
3. Pētījuma rezultāti	23
3.1. Pētījuma pacientu HP klīniskie, laboratoriskie un radioloģisko izmeklējumu rādītāji.....	23
3.2. KPI un VPI validitāte.....	29
3.3. Dzīves kvalitāte.....	32

3.4. Darba aprobācija.....	35
4. Diskusija.....	36
5. Secinājumi	48
6. Praktiskās rekomendācijas	50
7. Pateicības	51
8. Interesešu konfliktu izvērtēšana	53
9. Izmantotā literatūra	54
10. Publikācijas par zinātnisko tēmu.....	60

TEKSTĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

ADz – aizkuņģa dziedzeris

ALAT – alanīnaminotransferāze

ASAT – aspartātaminotransferāze

COX – ciklooksigenāze

DT – datortomogrāfija

DzK – dzīves kvalitāte

EFV – Eiropas Farmakopejas vienības

EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums

EORTC QLQ-C30 – Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas dzīves kvalitātes anketa (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – C30*)

ERHP – endoskopiska retrogrāda holangiopankreatogrāfija

EUS – endoskopiskā ultrasonoskopija

FE-1 – fēču elastāze-1

FU – dzīves kvalitātes anketas funkcionēšanas skalas

GH – vispārējā veselība (no angļu val. *global health*)

HCK – holecistokinīns

HP – hronisks pankreatīts

KPI – klīniskais pankreātiskais indekss

ĶMI – ķermeņa masas indekss

NSPL – nesteroīds pretiekaisuma līdzeklis

P – pankreatīns

PNP – pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombinācija

PSI – protonu sūkņa inhibitors

QLQ-PAN26 – Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas anketa dzīves kvalitātes novērtēšanai aizkuņģa dziedzera vēža gadījumā (angl. *Quality of Life Questionnaire Pancreatic Cancer Module*)

SY – dzīves kvalitātes anketas simptomu skalas (no angļu val. *symptom*)

USS – ultrasonoskopija

VPI – vizuālais pankreatiskais indekss

1. IEVADS

Hronisks pankreatīts (HP) ir aizkuņģa dziedzera (ADz) eksokrīnās daļas hronisks iekaisums, kas noris ar orgāna parenhīmas destrukciju un fibrozi [1]. Biežākie HP etioloģiskie faktori ir alkohola lietošana un smēķēšana. Slimība vienmēr progresē, bieži izraisot smagas komplikācijas [2]. Šo slimību raksturo biežas kombinācijas ar ADz vēzi un augsti mirstības rādītāji [3]. HP izteikti samazina slimnieku darba spējas [4], sociālo aktivitāti, DzK un dzīvildzi. HP ilgu laiku noris latentī. Klīniskie simptomi un laboratorisko izmeklējumu rezultāti ir pārliecinoši tikai slimības paasinājuma periodos vai tad, ja slimība jau ir ilgi. Savlaicīga HP diagnostika un ārstēšana ir ļoti grūta, bet svarīga slimības progresēšanas apturēšanai.

1.1. Darba aktualitāte

Precīzu datu par HP prevalenci Latvijā nav. Visu ADz slimību gadījumus uzskaita un analizē kopā, tai skaitā akūta un hroniska pankreatīta gadījumus [5, 6]. Pasaules Veselības organizācijas (PVO) dati liecina, ka alkohola patēriņš Latvijā atbilst vidējam alkohola patēriņam Eiropā, kur tas ir vairāk nekā divreiz augstāks par vidējo patēriņu pasaulē – 10,4–14,5 litri uz vienu iedzīvotāju (vecāku par 15 gadiem) [7]. Ņemot vērā, ka nav zināms HP etioloģisko variantu biežums Latvijā, jādedomā, ka alkohola izraisīts HP ir biežākais etioloģiskais variants. Tabakas smēķēšana ir kofaktors alkohola HP etioloģijā, un PVO dati liecina par augstu smēķēšanas izplatību Latvijā [8]. Ņemot vērā šos rādītājus, var pieņemt, ka HP prevalence un incidence ir identiska Eiropas valstu rādītājiem – 26–27 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju.

Viena no aktuālākajām problēmām HP ārstēšanā ir tāda, ka trūkst precīzas un drošas slimības smaguma un terapijas efektivitātes novērtēšanas metodes [9, 10]. Daudzas pašlaik zināmas HP klasifikācijas atspoguļo slimības

stadijas [11], nevis klīniskās ainas un gaitas smagumu, kaut arī HP klīnisko simptomu un ADz strukturālo izmaiņu smagums nosaka terapijas veida izvēli. Savukārt HP klīniskās klasifikācijas nav ērtas, un tās maz lieto HP klīniskos pētījumos un praksē. Pašlaik ir nepieciešama tālāka slimības klīniskās klasifikācijas pilnveidošana. Precīzai HP klasifikācijai kā instrumentam HP klīniskās gaitas smaguma noteikšanai ir jāsaturs kritēriji visu nozīmīgo slimības klīnisko simptomu kvantitatīvai vai puskvantitatīvai novērtēšanai. Turklāt HP klasifikācijai ir jābūt ērtai un viegli lietojamai. Tai ir jāspēj objektīvi atspoguļot gan HP aktivitāti katrā laika periodā, gan izmantotās slimības ārstēšanas metodes efektivitāti. Pašlaik šāda HP klasifikācija vēl nav izstrādāta.

Ilgu laiku HP tika uzskatīts par ķirurģisku patoloģiju. Lai arī pacientiem ar HP ķirurģiskā [12] un endoskopiskā ārstēšana ir efektīva [13], šīs ārstēšanas metodes ne vienmēr ir indicētas, un medikamentozā terapija ir galvenais HP ārstēšanas veids. Parasti HP medikamentozās terapijas mērķis ir slimības klīnisko simptomu mazināšanās, ADz eksokrīnās un endokrīnās funkcijas substitūcija. Galvenie HP klīniskie simptomi ir sāpes vēderā un malabsorbija. Pašlaik vispārārtīta HP medikamentozās terapijas taktika nav izstrādāta. Slimības ārstēšanas standarti rekomendē galvenokārt simptomātisku HP terapiju ar medikamentu grupas izvēli soli pa solim atkarībā no sasniegtā efekta [14, 15, 16]. HP terapijai rekomendē lietot pankreatīnus (dzīvnieku ADz ekstraktus), analgētiskos līdzekļus, somatostatīna analogus, antidepresantus, antioksidantus un citu grupu medikamentus, taču šo preparātu loma HP ārstēšanā līdz galam joprojām nav skaidra. Ir veikti daudzi pētījumi, lai pacientiem ar HP noskaidrotu šo preparātu efektivitāti, taču šo pētījumu rezultāti un secinājumi ir pretrunīgi [17].

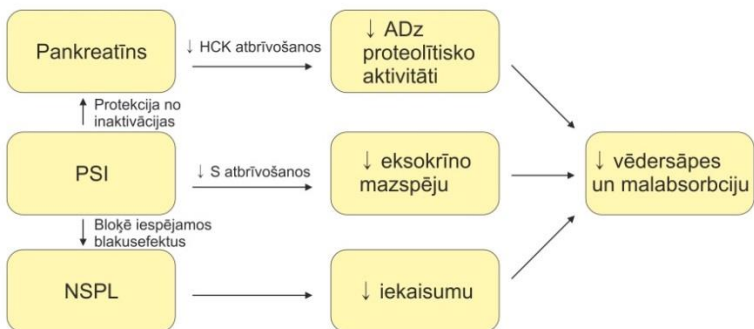
Šobrīd viena no populārākajām HP ārstēšanas metodēm ir pankreatīnu lietošana. Pankreatīni, ietekmējot HCK, samazina ADz aktivitāti, sniedz analgētisku efektu [18, 19] un nodrošina eksokrīnās funkcijas substitūciju [20]. Taču pankreatīnu analgētiskais efekts HP slimniekiem nav apstiprināts visos

pētījumos [21, 22, 23, 24], ko var izskaidrot ar atšķirīgu pētījuma dizainu, pētījumu pacientu populāciju heterogenitāti, atšķirīgu pankreatīnu izmantošanu un citiem faktoriem. Pašlaik ir aktuāli noskaidrot HP slimnieku grupas, kurām pankreatīna analgētiskais efekts var būt pārliecinošs. Piemēram, pacientiem ar mazo vadu HP [25] un saglabātu ADz eksokrīno sekrēciju pankreatīna analgētiskais efekts var būt augsts, jo šiem pacientiem pankreatīni var sniegt inhibējošu efektu uz ADz eksokrīno sekrēciju pēc atgriezeniskās saites principa [26]. Tādējādi pankreatīnu iespējas HP abdominālo sāpju ārstēšanai pilnībā nav izmantotas.

Pankreatīni nesamazina sekretīna efektu – ADz bikarbonātu un ūdens produkciju. Šo efektu teorētiski var sasniegt ar ADz vadu šūnu protonu pārvešanu saistītās H^+/K^+ -ATF-āzes aktivitātes apspiešanu, lietojot protonu sūkņa inhibitoru preparātus. Nesenā pētījumā [27] ar žurku ADz vadiem tika demonstrēta sekretīna stimulētās bikarbonātu un ūdens produkcijas mazināšanās par 86% omeprazola ietekmē. Šis atklājums ir aktuāls arī HP ārstēšanai cilvēkiem. Tas nozīmē, ka PSI var būt plašāka loma HP medikamentozajā terapijā.

Viens no galvenajiem HP patofizioloģiskajiem mehānismiem ir ADz iekaisums [28, 29], taču ir maz pētījumu par NSPL lomu HP terapijā [30]. Pašlaik ir svarīgi turpināt pētījumus NSPL iespēju noskaidrošanai ne tikai abdominālo sāpju, bet arī ADz iekaisuma un fibrozes mazināšanai. Pašlaik nav skaidrs, vai NSPL lietošana ir droša pacientiem ar HP.

Ārstējot HP, pašlaik aktuāli ir noskaidrot, vai, vienlaicīgi ietekmējot HP trīs galvenos patoģenētiskos mehānismus – ADz proteolītiskās aktivitātes paaugstināšanos [31], iekaisumu un eksokrīno mazspēju –, var sasniegt labāku efektu HP klīniskās gaitas uzlabošanai. Šajā pētījumā tika izstrādāta PNP terapija, kas paredz pankreatīna, PSI un NSPL kombināciju (sk. 1.1. att.).



1.1. att. Hroniska pankreatīta PNP terapijas patoģenētiskais pamatojums (↓ – pazemina)

PNP terapija balstās uz 3 principiem. Pirmais princips – katrs PNP kombinācijas komponents atsevišķi ietekmē sāpju mehānismus. Otrais princips – kombinējot divus vai trīs preparātus, PNP komponenti sinerģiski ietekmē HP patoģenētiskos mehānismus. Trešais princips – PSI bloķē iespējamās NSPL blakusparādības [32, 33, 34].

Lietojot PNP terapiju, var pamatoti cerēt uz efektīvu galvenā HP patoģenētiskā simptoma – vēdersāpju – mazināšanos, ADz iekaisuma pazīmju mazināšanos un eksokrīnās mazspējas korekciju. Pankreatīna, PSI un NSPL vienlaicīga kombinācija HP ārstēšanai ir patoģenētiski pamatota un var būt efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna un PSI kombināciju. Ņemot vērā, ka pankreatīna, PSI un NSPL kombinētās terapijas lietderība un drošība pacientiem ar HP līdz šim nav pētīta, ir aktuāli veikt šāda tipa pētījumus.

DzK novērtēšana, objektīvi atspoguļojot HP pacienta pašsajūtu, var būt lietderīga terapijas efektivitātes novērtēšanas papildu metode [35]. Pacientiem ar HP DzK novērtēšana ir veiksmīgi izmantota, novērtējot antioksidantu terapijas un ķirurģiskās ārstēšanas efektivitāti [12, 36, 37]. HP pētījumos DzK novērtēšana ir aktuāla metode, kas palīdz noskaidrot ārstēšanas

efektivitāti un dod iespēju salīdzināt pētījumu rezultātus. Līdz šim Latvijā veikts maz pētījumu ar HP pacientu DzK novērtēšanu.

1.2. Darba novitāte

Pirmo reizi HP klīniskās gaitas un ADz strukturālo izmaiņu smaguma un medikamentozās terapijas efektivitātes novērtēšanai pielietoja speciāli izstrādātas kvantitatīvās metodes – KPI un VPI. VPI 22.02.2012. reģistrēts kā izgudrojums LR Patentu valdē (patenta Nr. LV 14515 B) ar nosaukumu „Ķirurģiskās iejaukšanās indikāciju noteikšanas paņēmieni hroniska pankreatīta gadījumā” [38].

Pirmo reizi Latvijā un pasaulē ir veikts pētījums pankreatīna, PSI un NSPL kombinētās medikamentozās terapijas efektivitātes novērtēšanai pacientiem ar HP. Pirmo reizi pankreatīna, PSI un NSPL kombinētā medikamentozā terapija tiek teorētiski pamatota un pielietota HP pacientiem, kuriem nebija indikāciju ķirurģiskai un endoskopiskai ārstēšanai.

Pirmo reizi Latvijā pacientiem ar HP pirms un pēc medikamentozās terapijas kursa novērtēja DzK, lietojot *EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26*.

Darba zinātnisko novitāti apliecina 15 zinātniskās publikācijas un 1 patents, kas reģistrēts Latvijas Republikas Patentu valdē. Par darba rezultātiem ziņots 4 starptautiskos kongresos un konferencēs un 4 Latvijas mēroga konferencēs.

1.3. Darba mērķis

Izstrādāt jaunas HP klīniskās gaitas smaguma un aizkuņģa dziedzera izmaiņu smaguma novērtēšanas metodes un, lietojot pankreatīnu monoterapijā un kombinācijā ar protonu sūkņa inhibitoru, kā arī kombinējot pankreatīnu, protonu sūkņa inhibitoru un nesteroīdo pretiekaisuma līdzekli slimniekiem ar HP, noskaidrot efektīvāko no lietotās medikamentozās ārstēšanas variantiem.

1.4. Darba uzdevumi

1. Izstrādāt klīnisko pankreatisko indeksu (KPI) integrālai kvantitatīvai HP klīniskās gaitas smaguma novērtēšanai un pētīt KPI iespējas HP klīniskās gaitas smaguma un medikamentozās terapijas ietekmes novērtēšanai slimniekiem ar HP, kuri saņem pankreatīna monoterapiju (P terapiju), pankreatīna un protonu sūkņa inhibitora kombināciju (PP terapiju) un pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombināciju (PNP terapiju).
2. Izstrādāt vizuālo pankreatisko indeksu (VPI) integrālai kvantitatīvai ADz strukturālo izmaiņu novērtēšanai un pētīt VPI lietošanas praktisko lietderību slimniekiem ar HP P, PP un PNP terapijas gadījumā.
3. Pētīt P, PP un PNP terapijas ietekmi uz HP slimnieku sūdzībām un laboratorisko un radioloģisko izmeklējumu rezultātiem.
4. Pētīt P, PP un PNP terapijas ietekmi uz HP slimnieku dzīves kvalitāti.
5. Salīdzināt P, PP un PNP terapijas ietekmi uz HP slimnieka sūdzībām, uz laboratorisko un radioloģisko izmeklējumu rezultātiem, uz slimības klīniskās gaitas smagumu un uz dzīves kvalitāti, kā arī noskaidrot efektīvāko ārstēšanas veidu.

1.5. Darba hipotēzes

1. Integrāla kvantitatīva ķermeņa svara zuduma, abdominālo sāpju, steatorejas, defekāciju skaita, citu dispeptisko sūdzību, glikozes tolerances un dažu anamnēzes datu novērtēšana objektīvi atspoguļo HP klīniskās gaitas smagumu un medikamentozās terapijas efektivitāti.
2. Integrāla kvantitatīva ADz galviņas izmēra, ehosuktūras nevienmērības, kalcinātu, *ductus pancreaticus* diametra, pseidocistu, ADz kontūru, peripankreatiskās fibrozes un konkrētu *ductus pancreaticus* lūmenā novērtēšana HP gadījumā objektīvi atspoguļo ADz strukturālo izmaiņu smagumu.
3. Slimniekiem ar HP pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroidā pretiekaisuma līdzekļa kombinācija ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar protonu sūkņa inhibitoru.

2. MATERIĀLS UN METODEDES

2.1. Pētījuma dizains

Darbs ir izstrādāts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā no 2007. līdz 2013. gadam. Pētījums ir veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas atļauju un atbilst Eiropas Direktīvai „Teicamai klīniskai praksei” un „Helsinku deklarācijai”. Preparātus *Pangrol*, *Omeprazol* un *Airtal* pētījuma veikšanai daļēji ziedoja firmas *BERLIN-CHEMIE*, *OlainFarm* un *Gedeon Richter*. Prospektīvā kontrolētā randomizētā pētījumā pavisam tika izmeklēti 118 pacienti ar HP, uz atkārtotu izmeklēšanu ieradās 106 pacienti (89,8%). Ārstēšanas ilgums bija 30 dienas.

Pacientu iekļaušanas kritēriji:

- pacienti ar apstiprinātu HP, kam nav nepieciešama ķirurģiskā un endoskopiskā ārstēšana;
- abu dzimumu pacienti vecumā no 20 līdz 76 gadiem;
- pacienta piekrišana piedalīties pētījumā.

Pacientu izslēgšanas kritēriji:

- pacienti ar ļaundabīgām slimībām;
- pacienti ar kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu;
- pacienti ar asiņošanu no gremošanas trakta anamnēzē;
- pacienti ar smagām infekciju, aknu un nieru slimībām;
- pacienti ar akūtu cerebrālo un miokarda infarktu un izteiktu sirds mazspēju;
- pacienti ar psihiskām slimībām;
- pacienti, kas nepiekrīt atnest alkohola lietošanu pētījuma laikā.

Pētījuma pacientiem pirms ārstēšanas tika izslēgtas šādas indikācijas ķirurģiskai ārstēšanai: žultsvadu nosprostojums; divpadsmitpirkstu zarnas stenoze; kreisās puses portāla hipertensija; lielas ADz pseidocistas; ascīts; hidrotorakss; sāpes, ko nevar mazināt ar medikamentozo terapiju. Pacientu sadalījumu pētījuma grupās sk. 2.1. tabulā.

Pacientu sadalījums grupās gala statistiskajai analīzei

Grupa	Terapija	Pacientu skaits (n)
P	<i>Pangrol 25000</i> – pa 1 kaps. 3 × dienā	20
PP	<i>Pangrol 25000</i> – pa 1 kaps. 3 × dienā <i>Omeprazols 20 mg</i> pa 1 kaps. 2 × dienā	48
PNP	<i>Pangrol 25000</i> – pa 1 kaps. 3 × dienā <i>Omeprazols 20 mg</i> pa 1 kaps. 2 × dienā <i>Airtal (Aceclofenac) 100 mg</i> – pa 1 tab. 2 × dienā	38
Kopā		106

Katra *Pangrol 25 000* kapsula satur cūkas ADz pulveri (pankreatīnu) zarnās šķīstošās kapsulās. Katras *Pangrol 25 000* kapsulas lipāzes aktivitāte atbilst 25 000 EFV (Eiropas Farmakopejas vienībām), amilāzes aktivitāte – ne mazāk kā 22 500 EFV un proteāzes aktivitāte – ne mazāk kā 1250 EFV. *Pangrol 25 000* ražotājs – *BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)*. Katra *Omeprazola* kapsula satur 20 mg omeprazola cietā želatīna kapsulā. Pētījumā lietoja AS „*Olainfarm*” ražoto *Omeprazolu*. *Airtal* ir apvalkotā tablete, kas satur 100 mg aceclofenaka (aceclofenacum), ražotājs – *Gedeon Richter*.

Gala analīzē tika iekļauti 68 vīrieši un 38 sievietes. Pētījuma grupā:

- vīriešu un sieviešu proporcija – 1,79;
- pacientu vidējais vecums (SD) bija 53,33 (12,42) gadi;
- vidējais slimības ilgums bija: mediāna = 36; *IQR* = 78 mēneši;
- pirms pētījuma regulāri lietoja alkoholu 63 pacienti (59,4% pētījuma pacientu) – 48 vīrieši (70,6% vīriešu) un 15 sievietes (39,5% sieviešu);
- smēķē 54 pacienti (50,9% pētījuma pacientu) – 46 vīriešu (67,6% vīriešu) un 7 sievietes (18,4% sieviešu);
- 2 pacientiem (1,89%) slimības iemesls bija hipertrigliceridēmija;
- 103 pacientiem bija vēdersāpes (97,2% pacientu);
- mazo vadu HP konstatēja 84,5% pētījuma pacientu, šiem pacientiem *ductus pancreaticus* diametrs bija 3,5 mm un mazāks.

2.2. Pacientu izmeklēšana pirms un pēc terapijas kursa

Pirms un pēc vienu mēnesi ilga terapijas kursa pētījuma pacientiem veikti šādi izmeklējumi:

- pacienta sūdzību, t. sk. vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un apetītes novērtēšana; anamnēzes ievākšana; fizikālā izmeklēšana; KMI (kg/m^2);
- klīniskā asins analīze ar hemoglobīna, eritrocītu un leikocītu skaita, EGĀ noteikšanu (standarta metodes);
- bioķīmiskā asins analīze ar glikozes, kalcija, ASAT, ALAT, alfa amilāzes, urea līmeņa noteikšanu (standarta metodes);
- koprogramma ar steatorejas un slēpto asiņu izvērtēšanu (fēču mikroskopija, indikatora strēmelītes raudze);
- fēču elastāzes-1 līmeņa noteikšana (FE-1) (*ELISA* poliklonālo antivielu metode);
- vēdera dobuma USS, DT;
- dzīves kvalitātes (DzK) novērtēšana, lietojot *EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26*;
- visiem pacientiem pirms ārstēšanas veikta FGDS.

Visi izmeklējumi ir veikti Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centrā, izņemot FE-1 noteikšanu. FE-1 noteikta Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Klīniskās imunoloģijas centra Imunoloģijas laboratorijā un *BIOCON* Imunoloģijas laboratorijā.

2.3. Vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un apetītes novērtēšana

Pacienti ārstēšanas laikā vēroja vēdersāpes, vēdera izejas traucējumus un apetītes samazināšanos, ko atspoguļoja dienasgrāmatā pēc speciāli izstrādātiem kritērijiem (sk. 2.2. tab.). Analīzē katram rādītājam aprēķināja pirmo un pēdējo piecu dienu punktu summu. Vēdersāpju novērtēšanai izmantoja standarta 10 cm vizuālo analoģu skalu (VAS), analīzē izmantoja modificētos rezultātus atbilstoši stiprām, mērenām un vieglām sāpēm.

2.2. tabula

Kritēriji pacientu vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un apetītes samazināšanās novērtēšanai

Simptoms	Simptoma pakāpe	Punktu skaits
Vēdersāpes pēc modificētās vizuālās analoģu skalas (VAS)	stipras sāpes (8–10 punkti pēc VAS)	3
	mērenas sāpes (4–7 punkti pēc VAS)	2
	vieglas sāpes (1–3 punkti pēc VAS)	1
	nav	0
Vēdera izejas traucējumi	caureja	2
	aizcietējumi	1
	normāla vēdera izeja	0
Apetītes samazināšanās	ir	1
	nav	0

2.4. Klīniskais pankreātiskais indekss

Klīniskais pankreātiskais indekss (KPI) tika izstrādāts HP klīniskās gaitas smaguma kvantitatīvai novērtēšanai (sk. 2.3. tab.). KPI balstās uz HP gaitas smaguma kritēriju formalizēšanu. KPI nosaka ārsts, izmantojot anamnēzes un objektīvās izmeklēšanas datus.

Hroniska pankreatīta klīniskās gaitas smaguma novērtēšanas kritēriji (KPI)

Pazīme	Pazīmes pakāpes/smagums	Pazīmju novērtējums punktos
Ķirurģisko operāciju skaits sakarā ar HP komplikācijām anamnēzē	nebija	0
	viena	1
	divas	2
	trīs un vairāk	3
Ambulatorās ārstēšanas efektivitāte	efektīva	0
	neefektīva	2
HP stacionāro ārstēšanas kursu skaits anamnēzē	nebija	0
	vienu reizi	1
	divas reizes	3
	trīs reizes un vairāk	3
Ķermeņa svara zudums, kg	0 kg	0
	līdz 3 kg	1
	3–5 kg	2
	> 5 kg	3
Sāpju intensitāte pēc VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>)	nav	0
	vājas	1
	mērenas	2
	intensīvas	3
Steatorejas pakāpe	0 vai +	0
	++	1
	+++	2
	++++ un vairāk	3
Vidējais defekāciju skaits diennaktis laikā	0 reizes	0
	vienu reizi	1
	divas reizes	2
	trīs reizes un vairāk	3
Citas dispeptiskas sūdzības (vēdera uzpūšanās, kurkstēšana/skalošanās, slikta dūša, diskomforts pēc ēšanas)	nav	0
	viena	1
	divas	2
	trīs un vairāk	3
Glikozes tolerance	normāla	0
	traucēta – 1	1
	cukura diabēts	2

KPI ietvaros novērtē un summē šādas HP smaguma pazīmes: operāciju skaits sakarā ar HP anamnēzē, ambulatorās ārstēšanas efektivitāte, stacionāro

ārstēšanas kursu skaits HP paasinājumu dēļ, svara zudums, sāpju intensitāte, steatorejas pakāpe, diennakts defekāciju skaits, citas dispeptiskas sūdzības, glikozes tolerances traucējumi. Jo augstāks ir KPI, jo smagāka ir HP gaita. Maksimālais KPI novērtējums ir 25 punkti. Atkarībā no punktu skaita HP klīniskās gaitas smagumu novērtē šādi: viegla – 6–8 punkti, vidēji smaga – 9–15 punkti, smaga – 16–25 punkti. Kopumā KPI atspoguļo ārsta viedokli par HP gaitas smagumu.

2.5. Vizuālais pankreātiskais indekss

Kvantitatīvai ADz strukturālo izmaiņu novērtēšanai tika izstrādāts Vizuālais pankreātiskais indekss (VPI). VPI balstās uz 6 ADz vizuālo parametru grupām: ADz galviņas izmēri, ADz ehostruktūra, kalcināti, *ductus pancreaticus* diametrs, pseidocistas un citi (sk. 2.4. tab.).

Atkarībā no smaguma pakāpes ADz pārmaiņas HP gadījumā pēc kopējā VPI klasificēja šādi: 0–3 punkti – HP diagnoze ir apšaubāma; 4–8 punkti – vieglas izmaiņas; 9–14 punkti – mērenas izmaiņas; 15–21 punkti – smagas izmaiņas. Pētījumā VPI aprēķināšanai izmantoja vēdera dobuma USS un DT datus, taču VPI aprēķināšanai ir iespējams izmantot arī EUS un ERHP datus.

KPI un VPI atspoguļo HP smagumu, abi indeksi ir kvantitatīvi, ērti lietojami, un to aprēķināšanai nav nepieciešami invazīvi un dārgi izmeklējumi.

Formalizētie ADz parenhīmas strukturālo pārmaiņu kritēriji HP gadījumā (VPI)

	Kritērijs / Rādītājs	Punktu skaits
ADz galviņas izmēri	> 3,0 cm	0
	3,0 cm	1
	2,5–2,9 cm	2
	< 2,5 cm	3
ADz ehosktruktūras nevienmērība	homogēna	0
	vidēji graudaina	1
	lokāli graudaina	2
	difūzi graudaina	3
Kalcināti	nav	0
	sīki / lokāli	1
	multipli, 3,0–4,0 mm Ø	2
	difūzi	3
<i>Ductus pancreaticus</i> diametrs	3,0 mm	0
	3,0–4,0 mm	1
	4,1–5,0 mm	2
	> 5,0 mm	3
Cistas, pseidocistas	nav	0
	< 3 cm Ø	1
	3,0–5,0 cm Ø	2
	> 5,0 cm Ø	3
Citi simptomi	nav	0
	nelīdzenās ADz kontūras	1
	peripankreātiskā fibroze	2
	konkrementi <i>ductus pancreaticus</i> lūmenā	3

2.6. Dzīves kvalitātes novērtēšana

Dzīves kvalitātes novērtēšanai izmantoja *EORTC-QLQ-C30* un *QLQ-PAN26*. Ar *EORTC QLQ-C30* palīdzību tika izvērtēta pacienta fiziskā (PF), emocionālā (EF), kognitīvā (CF), sociālā (SF), lomas funkcionēšana (RF), vispārējā veselība un DzK (GH), kā arī tādi HP simptomi kā nespēks (FA), slikta dūša (NV), sāpes (PA), elpas trūkums (DY), bezmiegs (SL), apetītes samazināšanās (AP), aizcietējumi (CO), caureja (DI) un pacienta finansiālās grūtības (FI). Kopā *EORTC QLQ-30* aptaujas lapā bija 30 vienkārši jautājumi.

Jo sliktāk pacients novērtēja savu funkcionālo stāvokli un vispārējo DzK, jo zemāks bija attiecīgais rādītājs, un, jo izteiktāki bija simptomi, jo augstāks bija attiecīgais rādītājs. Lai izvērtētu pacienta funkcionēšanu kopumā, visu *EORTC QLQ-C30* funkcionēšanu punktus summēja (FU). Lai izvērtētu pacienta HP simptomu smaguma pakāpi, visu *EORTC QLQ-C30* simptomu punktus arī summēja (SY). Ar *QLQ-PAN26* anketu papildus veikta HP simptomu un DzK izvērtēšana (vēdersāpes, gremošanas traucējumi, ādas dzelte, vēdera izejas traucējumi, flatulence, muskuļu nespēks, sausums mutē, ārstēšanas blakusefekti, ķermeņa masas zudums, uztraukums par veselību nākotnē, iespēja plānot dzīvi un citi). *EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26* lieto kopā kā sistēmu, lai precīzāk izvērtētu HP pacienta DzK. Kopā šajā ankešu sistēmā ietilpst 56 jautājumi.

2.7. Rezultātu statistiskā apstrāde

Pētījuma rezultātu statistiskā apstrāde veikta, izmantojot IBM SPSS 20.0 versiju. Analīzē izmantots Vilkoksona rangu tests (*Wilcoxon Signed Ranks Test*) un Manna–Vitnija tests (*Mann–Whitney Test*). Daudzfaktoru analīzei ar papildus atfiltrējamiem parametriem izmanto *ANCOVA (Analysis of Covariance)* analīzi, jo šajā statistiskās analīzes metodē ņem vērā pacientu sākotnējos parametrus. Lai noteiktu statistiski ticamu grupu atšķirību, izmanto *Post-hoc Sidac* analīzi. Pētījumā tika pieņemts statistiskais būtiskuma līmenis $p < 0,05$, bet pētījumā ņēma vērā arī būtiskuma līmeni $p < 0,1$, kuru uzskatīja par statistiski ticamu būtiskuma tendenci. Grupų raksturošanai lietoja vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes. Datiem, kuriem bija normālais sadalījums, pazīmes raksturošanai lietoja vidējo vērtību un standartnovirzi (*SD*), bet datiem, kuriem nebija normālais sadalījums, lietoja mediānu un starpkvartīļu izkliedi (*IQR*).

Lai noskaidrotu efektīvāko ārstēšanu, tika ņemti vērā šādi kritēriji: katra rādītāja statistiski ticamās izmaiņas pēc ārstēšanas ($p < 0,05$); katra rādītāja atšķirības starp grupām pēc ārstēšanas (lietojot *ANCOVA* analīzi); pētāmo parametru vizuālo prezentāciju.

3. PĒTĪJUMA REZULTĀTI

3.1. Pētījuma pacientu HP klīniskie, laboratoriskie un radioloģisko izmeklējumu rādītāji

P grupas pacientiem pēc ārstēšanas statistiski ticami samazinājās vēdersāpes, apetītes samazināšanās, leikocītu skaits asinīs, alfa amilāze asinīs, ALAT, ASAT, urea līmenis asinīs ($p < 0,05$; Vilksona tests) (sk. 3.1. tab.).

3.1. tabula
HP klīnisko un papildizmeklējumu rādītāju izmaiņas P grupā

Rādītājs	Vidējais rādītājs [§] ± standartklūda pirms ārstēšanas	Vidējais rādītājs [§] ± standartklūda pēc ārstēšanas	P līmenis*
ĶMI (kg/m ²)	25,24 ± 0,99	26,43 ± 1,13	1,000
Vēdersāpes [#]	9,21 ± 0,96	6,11 ± 0,84	0,008
KPI VAS [∇]	2,33 ± 0,29	1,33 ± 0,29	0,047
Vēdera izejas traucējumi [#]	3,35 ± 0,84	2,19 ± 0,67	0,137
Apetītes samazināšanās [#]	2,33 ± 0,52	0,93 ± 0,41	0,035
Steatoreja [∇]	1,21 ± 0,33	1,00 ± 0,21	0,206
FE-1 (μg/g)	179,20 ± 42,60	219,92 ± 44,70	0,327
Leikocītu skaits asinīs (10 ⁹ /L)	9588,00 ± 642,00	7475,00 ± 304,00	0,003
Eritrocītu skaits asinīs (10 ¹² /L)	4,44 ± 0,18	4,44 ± 0,12	0,625
Hemoglobīns asinīs (g/L)	138,53 ± 5,40	135,23 ± 4,18	0,861
EGĀ (mm/st.)	16,00 ± 3,23	15,50 ± 3,09	0,310
Alfa amilāze asinīs (U/L)	329,78 ± 52,00	135,92 ± 26,00	0,003
ALAT (U/L)	70,00 ± 12,20	442,44 ± 5,64	0,005
ASAT (U/L)	87,25 ± 21,30	46,64 ± 7,14	0,004
Urea (mmol/l)	6,70 ± 0,51	5,50 ± 0,39	0,041
GTT [∇]	0,24 ± 0,11	0,07 ± 0,07	0,180
Kopējais KPI [∇]	10,05 ± 1,02	7,88 ± 0,81	0,068
Kopējais VPI ^Ω	5,60 ± 1,19	4,67 ± 1,07	0,581

[§] – vidējais aritmētiskais; [#] – punktu skaits atbilstoši pacienta dienasgrāmatai; [∇] – punktu skaits atbilstoši KPI; ^Ω – punktu skaits atbilstoši VPI; KPI VAS – KPI vēdersāpju rādītājs pēc vizuālās analogu skalas; KPI – klīniskais pankreatiskais indekss; VPI – vizuālais pankreatiskais indekss; * – Vilksona tests

PP grupas pacientiem pēc ārstēšanas statistiski ticami samazinājās vēdersāpes, vēdera izejas traucējumi, steatoreja, glikozes tolerances traucējumi, leukocītu skaits asinīs, EGĀ, ALAT, ASAT, alfa amilāze asinīs un KPI ($p < 0,05$; Vilkoksona tests) (sk. 3.2. tab.).

3.2. tabula

HP klīnisko un papildizmeklējumu rādītāju izmaiņas PP grupā

Rādītājs	Vidējais rādītājs [§] ± standartklūda pirms ārstēšanas	Vidējais rādītājs [§] ± standartklūda pēc ārstēšanas	p līmenis*
ĶMI (kg/m ²)	24,99 ± 0,91	25,00 ± 0,89	0,671
Vēdersāpes [#]	8,62 ± 0,83	5,62 ± 0,84	0,006
KPI VAS [▽]	2,18 ± 0,18	1,18 ± 0,18	0,009
Vēdera izejas traucējumi [#]	3,10 ± 0,82	0,95 ± 0,36	0,016
Apetītes samazināšanās [#]	0,95 ± 0,36	0,57 ± 0,33	0,270
Steatoreja [▽]	1,85 ± 0,21	0,40 ± 0,13	< 0,001
FE-1 (μg/g)	240,93 ± 54,40	236,93 ± 44,70	0,286
Leikocītu skaits asinīs (10 ⁹ /L)	8779,00 ± 5 90,00	7435,00 ± 494,00	0,009
Eritrocītu skaits asinīs (10 ¹² /L)	4,66 ± 0,10	4,64 ± 0,09	0,324
Hemoglobīns asinīs (g/L)	138,65 ± 3,00	137,10 ± 2,00	0,837
EGĀ (mm/st)	17,85 ± 2,56	13,65 ± 1,87	0,021
Alfa amilāze asinīs (U/L)	127,60 ± 17,30	83,25 ± 9,44	0,001
ALAT (U/L)	30,45 ± 4,75	23,47 ± 2,31	0,025
ASAT (U/L)	29,85 ± 2,93	26,37 ± 2,39	0,025
Urea (mmol/l)	6,82 ± 0,61	6,45 ± 0,62	0,295
GTT [▽]	0,65 ± 0,18	0,40 ± 0,17	0,025
Kopējais KPI [▽]	12,26 ± 0,62	5,33 ± 0,52	< 0,001
Kopējais VPI ^Ω	2,47 ± 0,23	2,11 ± 0,25	0,176

Piezīmes: sk. 3.1. tabulā

PNP grupas pacientiem pēc ārstēšanas statistiski ticami paaugstinājās ĶMI un apetīte, kā arī samazinājās vēdersāpes, vēdera izejas traucējumi, steatoreja, alfa amilāze asinīs, leukocītu skaits asinīs, EGĀ, VPI, KPI ($p < 0,05$;

Vilkoksona tests), (sk. 3.3. tab.). P, PP un PNP grupas rādītāju salīdzinājums pēc ārstēšanas atspoguļots 3.4. un 3.5. tabulā.

3.3. tabula

HP klīnisko un papildizmeklējumu rādītāju izmaiņas PNP grupā

Rādītājs	Vidējais rādītājs [§] ± standartklūda pirms ārstēšanas	Vidējais rādītājs [§] ± standartklūda pēc ārstēšanas	p līmenis*
ĶMI (kg/m ²)	24,77 ± 1,03	25,33 ± 1,05	< 0,001
Vēdersāpes [#]	9,78 ± 0,61	2,19 ± 0,62	< 0,001
KPI VAS [∇]	2,42 ± 0,13	0,42 ± 0,10	< 0,001
Vēdera izejas traucējumi [#]	3,87 ± 0,63	0,53 ± 0,27	< 0,001
Apetītes samazināšanās [#]	2,33 ± 0,41	0,17 ± 0,10	< 0,001
Steatoreja [∇]	1,73 ± 0,18	0,31 ± 0,09	< 0,001
FE-1 (µg/g)	206,43 ± 36,00	283,95 ± 41,30	0,070
Leikocītu skaits asinīs (10 ⁹ /L)	10325,00 ± 776,00	7448,00 ± 324,00	0,001
Eritrocītu skaits asinīs (10 ¹² /L)	4,87 ± 0,10	4,69 ± 0,10	0,215
Hemoglobīns asinīs (g/L)	146,43 ± 3,70	141,57 ± 2,69	0,100
EGĀ (mm/st)	21,45 ± 3,65	11,43 ± 1,88	0,018
Alfa amilāze asinīs (U/L)	343,46 ± 75,90	99,97 ± 17,60	< 0,001
ALAT (U/L)	53,50 ± 13,60	37,83 ± 6,50	0,721
ASAT (U/L)	54,58 ± 12,00	31,00 ± 5,00	0,600
Urea (mmol/l)	4,91 ± 0,57	5,45 ± 0,54	0,500
GTT [∇]	0,48 ± 0,13	0,39 ± 0,13	0,317
Kopējais KPI [∇]	12,00 ± 0,66	2,87 ± 0,37	< 0,001
Kopējais VPI ^Ω	5,28 ± 0,59	3,70 ± 0,54	< 0,001

Piezīmes: sk. 3.1. tabulā

Visu HP klīnisko un papildizmeklējumu rādītāju salīdzinājumam starp grupām tika izmantota kovariatīvo dispersiju analīze (*ANCOVA*), atfiltrējot pacientu vecumu, slimības ilgumu un vidējo analizējamā rādītāja pirms ārstēšanas vērtību, lai secinātu, vai vidējo rādītāja vērtību pēc ārstēšanas

statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas. Statistiski ticamu grupu atšķirību noteikšanai izmantoja *Post-hoc Sidac* analīzi. HP klīnisko un papildizmeklējumu rādītāju pēc ārstēšanas salīdzinājums starp grupām ir atspoguļots 3.5. tabulā.

Vēdersāpju rādītājs (no pacienta viedokļa) pēc ārstēšanas samazinājās P grupas ($p = 0,006$), PP grupas ($p = 0,008$), kā arī PNP grupas pacientiem ($p < 0,001$) (sk. 3.4. tab.). Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, tika secināts, ka vidējās vēdersāpju vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,76) = 8,03$; $p < 0,001$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, tika secināts, ka P no PP grupas statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,389$), bet P un PNP atšķiras statistiski ticami ($p < 0,001$), un PP no PNP arī atšķiras statistiski ticami ($p < 0,001$).

Analizējot vēdera izejas traucējumu (pēc pacienta dienasgrāmatas) izmaiņas pēc ārstēšanas ar kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, vidējās vēdera izejas traucējumu vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,74) = 4,14$; $p = 0,020$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistisko analīzes metodi, secināts, ka statistiski ticami atšķiras P un PP grupas ($p = 0,033$) un P un PNP grupas ($p = 0,006$), bet PP no PNP statistiski ticami neatšķiras ($p = 0,628$) (sk. 3.5. tab.).

Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka vidējās apetītes samazināšanās vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,056$) (sk. 3.5. tab.).

KPI un VPI pēc ārstēšanas nozīmīgi samazinājās PP un PNP grupā ($p < 0,001$), savukārt VPI nozīmīgi samazinājās tikai PNP grupas pacientiem ($p < 0,001$) (sk. 6.5. tab. un 6.12. att.). Balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, atfiltrējot pacientu vecumu, slimības ilgumu un KPI pirms ārstēšanas, secināts, ka vidējie KPI rādītāji pēc ārstēšanas statistiski ticami ietekmē piederība pie pētījuma grupas ($F(2,54) = 18,03$; $p < 0,001$). Balstoties uz *Post-hoc Sidac* statistiskās analīzes metodi, secināts, ka KPI pēc ārstēšanas statistiski

ticami atšķiras P un PP grupai ($p = 0,019$), P un PNP grupai ($p < 0,001$) un arī PP un PNP grupai ($p = 0,001$).

3.4. tabula

Pētījuma grupu klīnisko un papildizmeklējumu rādītāju salīdzinājums pēc ārstēšanas

Rādītājs	Rādītāja vidējās vērtības [§] starpība pirms un pēc ārstēšanas		
	P grupa	PP grupa	PNP grupa
ĶMI	-1,19	-0,01	-0,56**
Vēdersāpes [#]	3,10*	3,00*	7,59**
KPI VAS [∇]	1,00*	1,00*	2,00**
Vēdera izejas traucējumi [#]	1,16	2,15*	3,34**
Apetītes samazināšanās [#]	1,40*	0,38	2,16**
Steatoreja [∇]	0,21	1,45**	1,42**
FE-1 (µg/g)	-40,72	4,00	-77,52
Leikocītu skaits asinīs ($10^9/L$)	2113,00*	1344,00*	2877,00*
Eritrocītu skaits asinīs ($10^{12}/L$)	0,00	0,02	0,18
Hemoglobīns asinīs (g/L)	3,30	1,55	4,86
EGĀ (mm/st)	0,50	4,20*	10,02*
Alfa amilāze asinīs (U/L)	193,86*	44,35*	243,49**
ALAT (U/L)	27,36*	6,98*	15,67
ASAT (U/L)	40,61*	3,48*	23,58
Urea (mmol/l)	1,20*	0,37*	-0,54
GTT [∇]	0,17	0,25*	0,09
Kopējais KPI [∇]	2,17	6,93**	9,13**
Kopējais VPI ^Ω	0,93	0,36	1,58**

[§] – vidējais aritmētiskais; [#] – punktu skaits atbilstoši pacienta dienasgrāmatai; [∇] – punktu skaits atbilstoši KPI; ^Ω – punktu skaits atbilstoši VPI; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ (Vilkoksona tests);

**Pētījuma grupu klīnisko un papildzmeklējumu rādītāju
salīdzinājums pēc ārstēšanas**

Rādītājs	Trīs grupu rādītāju salīdzinājums pēc ārstēšanas (ANCOVA tests, p līmenis)	Rādītāja salīdzinājums pēc ārstēšanas (ANCOVA <i>Post-hoc Sidac</i> analīze, p līmenis)		
		P un PP grupa	P un PNP grupa	PP un PNP grupa
ĶMI (kg/m ²)	0,019	0,234	0,070	0,068
Vēdersāpes [#]	< 0,001	0,389	< 0,001	< 0,001
KPI VAS [∇]	0,001	0,540	0,001	0,004
Vēdera izejas traucējumi [#]	0,020	0,033	0,006	0,628
Apetītes samazināšanās [#]	0,056	0,337	0,022	0,161
Steatoreja [∇]	0,001	0,003	< 0,001	0,526
FE-1 (µg/g)	0,366	0,336	0,872	0,177
Leikocītu skaits asinīs (10 ⁹ /L)	0,669	0,940	0,521	0,410
Eritrocītu skaits asinīs (10 ¹² /L)	0,770	0,512	0,510	0,988
Hemoglobīns asinīs (g/L)	0,629	0,575	0,339	0,648
EGĀ (mm/st)	0,170	0,137	0,610	0,565
Alfa amilāze asinīs (U/L)	0,086	0,197	0,029	0,328
ALAT (U/L)	0,438	0,032	0,642	0,213
ASAT (U/L)	0,084	0,031	0,137	0,582
Urea (mmol/l)	0,241	0,094	0,411	0,518
GTT [∇]	0,130	0,418	0,054	0,183
Kopējais KPI [∇]	< 0,001	0,019	< 0,001	0,001
Kopējais VPI ^Ω	0,271	0,344	0,113	0,480

[#] – punktu skaits atbilstoši pacienta dienasgrāmatai; [∇] – punktu skaits atbilstoši KPI; ^Ω – punktu skaits atbilstoši VPI

Pētījuma gaitā tika analizēti šādi terapijas drošības rādītāji – eritrocītu skaits, hemoglobīna, ALAT, ASAT, urea līmenis asinīs un glikozes tolerances traucējumu pakāpe (GTT). Balstoties uz kovariatīvo multivariatīvo dispersiju analīzi (*MANCOVA*), atsiņājot iepriekš minētos terapijas drošības rādītājus pirms ārstēšanas, tika secināts, ka piederība pie trijām grupām statistiski ticami neizmaina visu terapijas drošības rādītāju sistēmu pēc ārstēšanas (*Roy's Largest Root* = 0,34; *F*(6,31) = 1,77; *p* = 0,130). Ņemot vērā, ka ir ļoti svarīgi, lai būtu

pārlicība par drošības sistēmas rādītāju nemainību, *MANCOVA* statistiskās analīzes algoritma izvēlē tika izvēlēts konservatīvs analīzes rādītājs – *Roy's Largest Root*.

Pētījuma gaitā tika analizēti šādi terapijas drošības rādītāji – eritrocītu skaits, hemoglobīna, ALAT, ASAT, urea līmenis asinīs un glikozes tolerances traucējumu pakāpe (GTT). Balstoties uz kovariatīvo multivariatīvo dispersiju analīzi (*MANCOVA*), atsijājot iepriekš minētos terapijas drošības rādītājus pirms ārstēšanas, tika secināts, ka piederība pie trijām grupām statistiski ticami neizmaina visu terapijas drošības rādītāju sistēmu pēc ārstēšanas (*Roy's Largest Root* = 0,34; $F(6,31) = 1,77$; $p = 0,130$). Ņemot vērā, ka ir ļoti svarīgi, lai būtu pārlicība par drošības sistēmas rādītāju nemainību, *MANCOVA* statistiskās analīzes algoritma izvēlē tika izvēlēts konservatīvs analīzes rādītājs – *Roy's Largest Root*.

Tādi pētījumā lietotās HP terapijas drošības rādītāji kā eritrocītu skaits un hemoglobīna līmenis asinīs pēc ārstēšanas neizmainījās nevienā pētījuma grupā (Vilkoksona tests), un pēc ārstēšanas šie rādītāji neatšķiras arī starp grupām – balstoties uz kovariatīvo dispersiju analīzi, secināts, ka hemoglobīna līmeņa asinīs vidējās vērtības pēc ārstēšanas statistiski ticami neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,629$) un eritrocītu skaita asinīs vidējās vērtības pēc terapijas statistiski ticami arī neietekmē piederība pie pētījuma grupas ($p = 0,770$) (sk. 3.1, 3.2., 3.3. un 3.5. tab.), kas nozīmē, ka grupas pēc ārstēšanas neatšķiras.

3.2. KPI un VPI validitāte

Statistiskajā analīzē tika noteikta KPI un VPI validitāte. Abām metodēm analizēta konstruktīva un empīriskā validitāte. KPI un VPI konstruktīvas validitātes noteikšanai izvēlēts Kronbaha alfas testa uzticamības aprēķina iekšējās saskaņotības koeficients. KPI Kronbaha alfas koeficients sasniedza

0,680. Turpmākā analīze parādīja, ka 3. jautājuma (HP stacionāro ārstēšanas kursu skaits anamnēzē) izslēgšana no KPI būtiski un pozitīvi ietekmē Kronbaha alfas koeficientu, paaugstinot to līdz 0,711. VPI Kronbaha alfas koeficients sasniedza 0,660. Izslēdzot 2. jautājumu (ADz ehoskannogrammas neviendabīgumu), koeficients sasniedza 0,701.

KPI un VPI satur empīriskā validitāte tika noteikta, noskaidrojot to korelāciju ar DzK rādītājiem. KPI pirms ārstēšanas visiem pacientiem nozīmīgi korelē ar tādiem *EORTC QLQ-C30* rādītājiem kā vispārējā veselība un DzK (GH) ($r = -0,345$; $p < 0,05$), funkcionēšanas skalu punktu summa (FU) ($r = -0,467$; $p < 0,05$), simptomu skalu punktu summa (SY) ($r = 0,532$; $p < 0,001$) un *QLQ-PAN26* punktu summa ($r = 0,595$; $p < 0,001$). KPI pēc ārstēšanas visiem pacientiem nozīmīgi korelē ar tādiem *EORTC QLQ-C30* rādītājiem kā vispārējā veselība un DzK (GH) ($r = -0,595$; $p < 0,001$), funkcionēšanas skalu punktu summa (FU) ($r = -0,558$; $p < 0,001$), simptomu skalu punktu summa (SY) ($r = 0,566$; $p < 0,001$) un *QLQ-PAN26* punktu summa ($r = 0,737$; $p < 0,001$). KPI korelē arī ar vēdersāpju pakāpi no pacienta dienasgrāmatas rādītājiem pēc ārstēšanas ($r = 0,403$; $p < 0,001$). VPI demonstrē nozīmīgu korelāciju ar *EORTC QLQ-C30* rādītājiem – ar vispārējo veselību un DzK (GH) ($r = -0,362$; $p < 0,05$) un simptomu skalu punktu summu (SY) pēc ārstēšanas ($r = 0,309$; $p < 0,05$).

Analizējot pētījuma rezultātus, ar lineārās regresijas analīzi noteikta KPI prognostiskā vērtība – ir iespējams prognozēt KPI samazināšanos pēc ārstēšanas atkarībā no sākotnējā slimības smaguma pēc KPI un pielietotās terapijas. Tika iegūts lineārās regresijas modeļa vienādojums (terapijas grupas un KPI grupas vērtības sk. 3.6. tabulā):

$$\text{KPIS} = -5,78 + 2,90 \times \text{TG} + 3,05 \times \text{KPIG} \quad (1)$$

kur:

KPIS – klīniskā pankreātiska indeksa samazināšanās pēc ārstēšanas;

TG – terapijas grupa;

KPIG – klīniskā pankreātiskā indeksa grupa.

3.6. tabula

Prognozējamā P, PP un PNP terapijas efektivitāte pēc KPI

Terapijas grupa	Terapija	KPI grupa*	Prognozējamā terapijas efektivitāte ^ψ
1.	P	1.	0,62
1.	P	2.	3,22
1.	P	3.	6,27
2.	PP	1.	3,07
2.	PP	2.	6,12
2.	PP	3.	9,17
3.	PNP	1.	6,42
3.	PNP	2.	9,02
3.	PNP	3.	12,07

* – KPI vērtība: 1.gr. – 6–8 punkti; 2.gr. – 9–15 punkti; 3.gr. – 16–25 punkti;

^ψ – prognozējamā KPI starpība pirms un pēc 1 mēnesi ilgas ārstēšanas

Sešiem HP slimniekiem, kuriem VPI pirms ārstēšanas bija 15 punkti un augstāks, medikamentozā terapija nebija efektīva, jo pēc terapijas kursa saglabājās stipras sāpes vēderā. Turpmāk novērojot šos slimniekus, konstatēja indikācijas HP ķirurģiskai ārstēšanai. Četriem slimniekiem tika veikta ķirurģiskā ārstēšana, bet divi slimnieki dažādu iemeslu dēļ atteicās. Slimniekiem, kuriem veikta HP ķirurģiskā ārstēšana, divus mēnešus pēc ķirurģiskās ārstēšanas konstatēja DzK funkcionēšanas skalu punktu summas palielināšanos un HP simptomu skalas punktu summas samazināšanos. Pacientiem, kuri atteicās no ķirurģiskās ārstēšanas, DzK rādītāji pēc 2 mēnešiem nemainījās. Tika noskaidrota VPI lietderība, izvēloties HP ķirurģisko ārstēšanu. VPI 22.02.2012. reģistrēts kā izgudrojums LR Patentu valdē (patenta

Nr. LV 14515 B) ar nosaukumu „Ķirurģiskās iejaukšanās indikāciju noteikšanas paņēmiens hroniska pankreatīta gadījumā” [38]. VPI izmantošana ir informatīvs, drošs un viegli lietojams paņēmiens, kas neprasa invazīvu izmeklēšanu un pacienta hospitalizāciju.

3.3. Dzīves kvalitāte

P grupā statistiski ticami uzlabojās šādi *EORTC QLQ-C30* rādītāji: samazinājās simptomu pakāpe (SY) ($p = 0,017$); samazinājās slikta dūša un vemšana (NV) ($p = 0,046$); palielinājās vispārējā veselība (GH) ($p = 0,033$), kā arī *QLQ-PAN26* rādītāji: samazinājās vēdera izejas traucējumi (AB) ($p = 0,016$) un muskuļu nespēks (MW) ($p = 0,039$) (Vilkoksona tests).

PP grupā statistiski ticami uzlabojās šādi *EORTC QLQ-C30* rādītāji: palielinājās funkcionēšanas skalu punktu summa (FU) ($p < 0,001$); samazinājās simptomu pakāpe (SY) ($p < 0,001$); palielinājās fiziskā funkcionēšana (PF) ($p < 0,001$), lomas funkcionēšana (RF) ($p < 0,001$), emocionālā funkcionēšana (EF) ($p = 0,013$), kognitīvā funkcionēšana (CF) ($p = 0,002$), sociālā funkcionēšana (SF) ($p < 0,001$), apetīte (AP) ($p < 0,001$) un vispārējā veselība (GH) ($p < 0,001$), samazinājās nespēks (FA) ($p < 0,001$), slikta dūša un vemšana (NV) ($p < 0,001$); vēdersāpes (PA) ($p < 0,001$) un miega traucējumi (SL) ($p = 0,001$).

PNP grupā statistiski ticami uzlabojās visi *EORTC QLQ-C30* rādītāji ($p < 0,05$). Galveno DzK rādītāju salīdzinājums atspoguļots sk. 3.7. tabulā.

Pētījuma grupu DzK rādītāju salīdzinājums pēc ārstēšanas

Rādītājs	Rādītāja vidējās vērtības [§] starpība pirms un pēc ārstēšanas			Trīs grupu rādītāju salīdzinājums pēc ārstēšanas (ANCOVA tests, p līmenis)
	P grupa	PP grupa	PNP grupa	
GH ^ψ	-15,89*	-29,62**	-38,87**	0,001
FU ^ψ	-54,77	-73,50**	-158,17**	0,001
SY ^ψ	147,11*	151,75**	270,22**	< 0,001
<i>QLQ-PAN26</i> summa	167,58	242,75*	449,60**	< 0,001

§ – vidējais aritmētiskais; ^ψ – *EORTC QLQ-C30* rādītājs; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$

Lai noskaidrotu efektīvāko no lietotās medikamentozās ārstēšanas variantiem, šajā pētījumā par HP kombinēto medikamentozo terapiju 106 pacientiem pirms un pēc vienu mēnesi ilga ārstēšanas kursa tika noteikti 53 slimības klīniskie, papildizmeklējumu un DzK rādītāji.

Apkopojot pētījuma rezultātus, secināts, ka pankreatīna monoterapijas grupas pacientiem pēc ārstēšanas statistiski ticami uzlabojušies 14 rādītāji – samazinājās vēdersāpes no pacienta un ārsta viedokļa, uzlabojās apetīte, samazinājās leikocītu skaits asinīs, alfa amilāzes, ALAT, ASAT un urea līmenis asinīs, kā arī DzK anketas sliktas dūšas un vemšanas, vēdera izejas traucējumu, muskuļu nespēka un HP simptomu pakāpe kopumā (*EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26*).

Pankreatīna un PSI kombinētās terapijas grupas pacientiem pēc ārstēšanas statistiski ticami uzlabojušies 38 rādītāji – samazinājās vēdersāpes no pacienta un ārsta viedokļa, vēdera izejas traucējumu pakāpe (pēc pacienta dienasgrāmatas) un steatoreja, samazinājās EGĀ, leikocītu skaits asinīs, alfa amilāzes, ALAT un ASAT līmenis asinīs, glikozes tolerances traucējumu pakāpe, kopējais klīniskais pankreatiskais indekss, kā arī paaugstinājās fiziskās, lomu, emocionālās, kognitīvās, sociālās funkcionēšanas, funkcionēšanas

kopumā un vispārējās veselības rādītāji, samazinājās DzK anketas nespēka, sliktas dūšas un vemšanas, pankreatisko sāpju, miega traucējumu, apetītes samazināšanās, caurejas, HP simptomu kopumā un pacienta finansiālo grūtību pakāpe (*EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26*).

Pankreatīna, PSI un NSPL kombinētās terapijas grupai pēc ārstēšanas uzlabojušies 43 rādītāji – palielinājās KMI, samazinājās vēdersāpes no pacienta un ārsta viedokļa, vēdera izejas traucējumi un uzlabojās apetīte (pēc pacienta dienasgrāmatas), samazinājās steatoreja, EGĀ, leikocītu skaits asinīs, alfa amilāzes līmenis asinīs, kopējais klīniskais un vizuālais pankreatiskais indekss. Šīs grupas pacientiem pēc ārstēšanas uzlabojās arī šādi *EORTC QLQ-C30* dzīves kvalitātes rādītāji: paaugstinājās fiziskās, lomu, emocionālās, kognitīvās, sociālās funkcionēšanas, funkcionēšanas kopumā un vispārējās veselības rādītāji, samazinājās nespēks, slikta dūša un vemšana, pankreatiskās sāpes, aizdusa, miega traucējumi, uzlabojās apetīte, samazinājās aizcietējumi, caureja, HP simptomi kopumā un pacienta finansiālo grūtību pakāpe. Samazinājās arī šādi *QLQ-PAN26* dzīves kvalitātes rādītāji: pankreatiskās sāpes, vēdera izejas traucējumi, vēdera uzpūšanās, ēdienu garšas, gremošanas traucējumi izmaiņas, flatulence, ķermeņa masas zudums, muskuļu nespēks, sausums mutē, uztraukums par veselību nākotnē un visu *QLQ-PAN26* punktu summa, kā arī uzlabojās gremošanas funkcija, sava ķermeņa pieņemšana, seksuālā funkcionēšana un spēja plānot dzīvi.

Salīdzinot pētījumā lietotās medikamentozās terapijas ietekmi uz HP pacienta veselības rādītājiem, konstatēts, ka pankreatīna, PSI un NSPL kombinētās terapijas grupai pēc ārstēšanas, salīdzinot ar pankreatīna monoterapijas un pankreatīna un PSI kombinētās terapijas grupu, uzlabojās šādi 13 rādītāji: palielinājās KMI, samazinājās vēdersāpes (no pacienta un ārsta viedokļa) un vēdera izejas traucējumi (pēc pacienta dienasgrāmatas), samazinājās klīniskais pankreatiskais indekss un uzlabojās dzīves kvalitātes rādītāji – palielinājās emocionālā un kognitīvā funkcionēšana, funkcionēšana

kopumā un vispārējā dzīves kvalitāte, samazinājās HP simptomu pakāpe kopumā, (*EORTC QLQ-C30*), kā arī pankreatiskās sāpes, gremošanas traucējumi, uztraukums par veselību nākotnē (*QLQ-PAN26*) un *QLQ-PAN26* punktu summa.

Analizējot pētījuma rezultātus, var secināt, ka ne pankreatīna monoterapijai, ne pankreatīna un PSI kombinētajai terapijai, salīdzinot ar pankreatīna, PSI un NSPL kombinēto terapiju, nav atrastas priekšrocības nevienā no analizētajiem rādītājiem.

3.4. Darba aprobācija

Darbs aprobēts Rīgas Stradiņa universitātes Iekšējo slimību katedras sēdē 2013. gada 12. jūnijā, 20. Eiropas Gastroenteroloģijas nedēļā (*20th United European Gastroenterology Week, 2012*) 2012. gada 14. oktobrī (Nīderlandē, Amsterdamā), 21. Eiropas Gastroenteroloģijas nedēļā (*21st United European Gastroenterology Week, 2013*) 2013. gada 16. oktobrī (Vācijā, Berlīnē), V Latvijas Gastroenterologu kongresā (*V Latvian Gastroenterology congress with International Participation*) 2011. gada 12. novembrī (Rīgā), Starptautiskajā konferencē farmakoloģijā (*International Conference in Pharmacology*) 2012. gada 20. aprīlī (Rīgā), kā arī RSU zinātniskajās konferencēs 2010. gadā, 2011. gadā, 2012. gadā un 2013. gadā.

4. DISKUSIJA

Ārstējot hronisku pankreatītu (HP), pašlaik ir aktuālas vismaz divas problēmas – joprojām trūkst drošas metodes slimības klīniskās gaitas smaguma un ārstēšanas efektivitātes novērtēšanai un vispāratzītas slimības medikamentozās ārstēšanas. Pētījuma mērķis bija – izstrādāt jaunas HP klīniskās gaitas smaguma un aizkuņģa dziedzera izmaiņu smaguma novērtēšanas metodes un, lietojot pankreatīnu monoterapijā un kombinācijā ar protonu sūkņa inhibitoru, kā arī kombinējot pankreatīnu, protonu sūkņa inhibitoru un nesteroīdo pretiekaisuma līdzekli pacientiem ar HP, noskaidrot efektīvāko no lietotās medikamentozās ārstēšanas variantiem. Prospektīvā randomizētā kontrolētā pētījumā HP klīniskās gaitas un ADz strukturālo pārmaiņu smaguma novērtēšanai tika izstrādātas speciālas metodes, izmantojot klīnisko pankreatisko indeksu (KPI) un vizuālo pankreatisko indeksu (VPI). Pētījuma gaitā KPI un VPI tika pielietotas slimniekiem ar HP medikamentozās terapijas gadījumā. Slimnieki ar HP, kuriem nebija nepieciešama ķirurģiskā un endoskopiskā ārstēšana, tika sadalīti trijās grupās atkarībā no terapijas veida: 1) pankreatīna monoterapijas grupa, 2) pankreatīna un protonu sūkņa inhibitora (PSI) kombinētās terapijas grupa un 3) pankreatīna, PSI un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa (NSPL) kombinētās terapijas grupa. Divas pētījuma grupas – pankreatīna monoterapijas un pankreatīna un PSI kombinētās terapijas grupu – izmantoja kā kontroles grupas pankreatīna, PSI un NSPL kombinētās terapijas grupai. Katra medikamentozās terapijas veida efektivitāti novērtēja un salīdzināja, analizējot HP pacientu anamnēzes datus, kā arī vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un apetītes samazināšanās pakāpi, laboratorisko un radioloģisko izmeklējumu rezultātus, kā arī dzīves kvalitātes rādītājus.

Grūtības HP diagnostikā, tātad arī slimības ārstēšanā un terapijas efektivitātes prognozēšanā, var izskaidrot ar atšķirīgo slimības morfoloģisko variantu esamību. Pēdējos gadu desmitos izšķir divas HP morfoloģiskās formas

– lielo vadu un mazo vadu HP. Lai gan lielo vadu un mazo vadu HP var būt līdzīgi simptomi, šīs HP morfoloģiskās formas prasa atšķirīgu pieeju ārstēšanā [25]. Mazo vadu HP gadījumā medikamentozā terapija bieži ir efektīva. Ir zināms, ka mazo vadu HP gadījumā ADz enzīmu substitūcijas terapijas efektivitāte abdominālo sāpju ārstēšanai ir ap 70%, bet lielo vadu HP gadījumā – tikai 25%. Turklāt endoskopiskā un ķirurģiskā ārstēšana ir indicēta parasti tikai HP komplikāciju vai medikamentozās terapijas neefektivitātes gadījumā. Analizējot autores pētījuma datus, konstatēts, ka lielākā daļa (84,5%) pētījuma pacientu bija ar mazo vadu HP – šiem pacientiem *ductus pancreaticus* diametrs bija 3,5 mm un mazāks.

Pētījuma proporcija starp vīriešiem un sievietēm bija 1,79 (64,2% – vīrieši un 35,8% – sievietes). Šāda vīriešu un sieviešu proporcija atšķiras no dažu HP prevalences un incidences pētījumu pacientu dzimumu proporcijas. *Joergensen* un kolēģu pētījumā slimības biežuma proporcija starp vīriešiem un sievietēm bija 1,27 (56% – vīrieši, 44% – sievietes) [39], bet *Lévy* pētījumā – 5,07 [2]. HP alkohola etioloģiju, pēc literatūras datiem, konstatē 50–70% slimības gadījumu, turklāt vīriešiem ir biežāks alkohola inducēts HP [40], bet sievietēm – idiopātisks HP [41]. Pēdējos gadu desmitos attīstītās valstīs novēro alkohola izraisīta HP prevalences samazināšanos. Japānas 2000. gada pētījumā konstatēts, ka alkohola HP prevalence samazinājusies līdz 58,7% vīriešiem un 55,5% sievietēm [41], un šie dati ir saskaņā ar *Joergensen* un kolēģu pētījuma rezultātiem. Autores pētījumā slimības alkohola etioloģiju konstatēja 59,4% pacientu – 70,6% vīriešu un 39,5% sieviešu, kas liecina par to, ka alkohola izraisīta HP prevalence vīriešiem Latvijā joprojām ir augsta.

Viens no HP etioloģiskiem kofaktoriem ir tabakas smēķēšana. Autores pētījumā 50,9% pētījuma pacientu smēķēja – 67,7% vīriešu un 18,4% sieviešu. Neraugoties uz smēķēšanas ierobežošanas pasākumiem Latvijā, smēķēšanas izplatība ir liela [8]. Pētījuma pacientu vidējais vecums ir 53,3 gadi, kas atbilst literatūras datiem [2].

Autores pētījumā 97,2% pacientu bija HP ar vēdersāpēm. Vēdersāpes ir viens no galvenajiem HP simptomiem. Pašlaik nav vienota viedokļa par precīzāko HP vēdersāpju izvērtēšanas metodi [14]. Klīniskos pētījumos biežāk lieto vizuālo analoģu skalu (VAS). Par vienu no precīzākajiem HP vēdersāpju novērtēšanas instrumentiem tiek uzskatīta metode, kas paredz 4 pazīmju – sāpju epizožu biežuma, sāpju intensitātes (arī pēc VAS), nepieciešamības lietot analģētiskos līdzekļus un darba nespējas HP dēļ – izvērtēšanu. Autores pētījumā nebija iespējams lietot minēto metodi, jo pētījuma PNP grupas pacienti lietoja NSPL ar analģētisko efektu un daudzi pacienti bija bezdarbnieki citu iemeslu, nevis HP, dēļ. Lai izvērtētu vēdersāpju intensitāti, autore izvēlējās lietojot VAS, kā arī specifiskos DzK anketas jautājumus. Vēdersāpju izvērtēšanai pētījumā tika ņemts vērā pacienta un ārsta viedoklis. Pacienta viedoklis par vēdersāpēm tika analizēts pēc pacienta dienasgrāmatas datiem, lietojot modificēto VAS, un pēc aksevisišķiem jautājumiem DzK anketās (*EORTC QLQ-C30* un *QLQ-PAN26*). Ārsta viedoklis par pacienta vēdersāpēm analizēts arī pēc modificētās VAS.

ADz eksokrīnās funkcijas izvērtēšanai noteica FE-1, lietojot *ELISA* poliklonālo antivielu metodi. Lietojot šo metodi, ir iespējams apstiprināt smagu un mērenu ADz eksokrīno mazspēju, taču šīs metodes augšējais jutības sliekšnis – 500 µg/g – traucēja novērot FE-1 dinamiku terapijas ietekmē 7 pacientiem ar saglabātu ADz eksokrīno funkciju, kam FE-1 līmenis bija virs 500 µg/g. Tādējādi FE-1 noteikšana ir piemērota metode smagas un mērenas ADz eksokrīnās mazspējas apstiprināšanai, taču nav piemērota metode vieglas eksokrīnās mazspējas apstiprināšanai, kā arī lai izvērtētu medikamentozās terapijas efektu uz ADz eksokrīno funkciju pacientiem ar saglabātu ADz eksokrīno sekrēciju.

Medikamentozās terapijas efektivitātes novērtēšana pacientiem ar HP ir grūta problēma. Nav viena vienīga un droša HP terapijas efektivitātes kritērija, ir nepieciešams ievērot daudzu slimības simptomu, tai skaitā

subjektīvo simptomu (vēdersāpju, apetītes samazināšanās) izpausmes, kā arī daudzu laboratorisko un citu izmeklējumu rādītājus. Pašreizējās HP klasifikācijas nav ērtas un precīzas slimības klīniskās gaitas smaguma novērtēšanai klīniskajā praksē. Pareizai HP terapijas izvēlei, tās efektivitātes izvērtēšanai un slimības gaitas prognozēšanai ir nepieciešams instruments, kas dotu iespēju noteikt slimības aktivitāti. Šī pieeja medicīnā nav jauna. Piemēram, smaguma un aktivitātes pakāpes izšķir bronhiālajai astmai, reimatoīdajam artrītam, autoimūnajai orbitopātijai un daudzām citām slimībām. HP gadījumā ir nepieciešama klasifikācija, kas ļautu kvantitatīvi vai puskvantitatīvi novērtēt nozīmīgākos slimības simptomus.

Lai kvantitatīvi novērtētu HP gaitas smagumu, šajā pētījumā tika izstrādāts klīniskais pankreatiskais indekss (KPI). KPI ietvaros var novērtēt un summēt tādas HP smaguma pazīmes kā ķirurģisko operāciju skaits, kas ir saistīts ar HP anamnēzē, stacionārās ārstēšanas kursu skaits HP paasinājumu dēļ, svara zudums, sāpju intensitāte, steatorejas pakāpe, diennakts defekāciju skaits, citas dispeptiskās sūdzības un glikozes tolerances traucējumu pakāpe. Pētījuma rezultāti rāda, ka KPI ir valīds instruments. Summārais KPI korelē arī ar galvenajiem DzK rādītājiem, un tas liecina, ka KPI objektīvi atspoguļo HP klīniskās gaitas smagumu. Šajā pētījumā, analizējot dažāda tipa medikamentozās terapijas iznākumu, izdevās noteikt KPI prognostisko vērtību: ir iespējams prognozēt HP klīniskās gaitas uzlabošanas atkarībā no sākotnējā KPI un terapijas tipa. Ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai noskaidrotu papildus HP medikamentozās terapijas efektivitātes prediktorus.

Analizējot KPI dinamiku pētījuma grupās, tika konstatēts, ka pacientiem ar HP PNP terapija slimības klīniskās gaitas uzlabošanai ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar PSI. Autore uzskata, ka KPI var būt lietderīga metode HP klīniskajos pētījumos, kuru mērķis ir novērtēt ne tikai HP medikamentozās, bet arī endoskopiskās un ķirurģiskās ārstēšanas efektivitāti. KPI izmantošana

klīniskajos pētījumos var dot iespēju izstrādāt vienotas rekomendācijas HP ārstēšanai atkarībā no slimības klīniskās ainas un gaitas smaguma. Klīniskajā praksē KPI var būt arī lietderīga metode HP gaitas novērošanai – KPI lietošana var palīdzēt apstiprināt, ka ārstēšana nav efektīva, un izvēlēties alternatīvu ārstēšanas veidu.

Šajā pētījumā ADz strukturālo izmaiņu smaguma novērtēšanai tika izstrādāts vizuālais pankreatiskais indekss – VPI. VPI kvantitatīvi atspoguļo galvenās HP raksturīgās ADz morfoloģiskās pazīmes – ADz galviņas izmēru, ehosuktūru, kalcinātu esamību, *ductus pancreaticus* diametru, pseidocistas, peripankreatisko fibrozi, nelīdzenās ADz kontūras un konkrēntus *ductus pancreaticus* lūmenā. VPI nav atkarīgs no konkrētās ADz attēldiagnostikas metodes – VPI aprēķināšanai var izmantot vēdera dobuma USS, EUS un DT datus. Pētījuma gaitā VPI statistiski ticami uzlabojās tikai PNP grupā, ko var izskaidrot ar izteiktu ADz parenhīmas iekaisuma pakāpes mazināšanos, ko nenovēroja pārējās grupās. Tas nozīmē, ka PNP terapija spēj uzlabot arī HP morfoloģiskās pazīmes. Šajā pētījumā tika apstiprināta mērena VPI korelācija ar DzK rādītājiem pēc *EORTC QLQ-C30* – negatīvā korelācija ar vispārējo veselību pēc ārstēšanas un pozitīvā korelācija ar simptomu izteiktības pakāpi pēc ārstēšanas. Pētījuma rezultāti rāda, kaut ļoti vāju un nenozīmīgu, VPI negatīvo korelāciju ar vēdersāpju intensitāti gan pirms, gan pēc ārstēšanas. Šis rezultāts nav paradoksāls, jo ir zināms, ka vēlīnās HP stadijās ADz „izdeģšanos sindroma” gadījumā vēdersāpes var mazināties, kaut arī HP morfoloģiskās pazīmes ir izteiktas. Šis novērojums var liecināt par to, ka VPI atspoguļo drīzāk HP raksturīgo ADz morfoloģisko izmaiņu stadijas, bet ne klīniskās gaitas smagumu. Ir zināms, ka HP vēlīnās stadijās aktuālāka kļūst segmentārās portālās hipertensijas, divpadsmitpirkstu zarnas un distālo žultsvadu stenozes, eksokrīnās un endokrīnās mazspējas attīstība. Šajā ziņā VPI var būt lietderīgs ķirurģiskās iejaukšanās indikāciju noteikšanai HP gadījumā. VPI 2012. gada 22. februārī tika reģistrēts kā Latvijas Republikas patents „Ķirurģiskas

iejaukšanās indikāciju noteikšanas paņēmiens hroniska pankreatīta gadījumā” (LV 14515 B) [38]. VPI izmantošana ir informatīvs, drošs un viegli lietojams paņēmiens, kas neprasa invazīvu izmeklēšanu un pacienta hospitalizāciju.

HP ārstēšana ir grūta problēma. Šai hroniskai progresējošai slimībai ir raksturīgas abdominālās sāpes, kas bieži ir rezistentas pret ārstēšanu, kā arī neatgriezenisks ADz parenhīmas zudums fibrozes dēļ un smagu hronisku komplikāciju attīstība. Ir zināmi vairāki HP abdominālo sāpju rašanās mehānismi – spiediena paaugstināšanās ADz vados un parenhīmā, iekaisums, ADz audu autolīze, ADz nervu šķiedru infiltrācija ar imūnām šūnām, kā arī ADz parenhīmas, nervu, gangliju un divpadsmitpirkstu zarnas kompresija, ADz audu išēmija, meteorisms un citi. Līdztekus sāpēm HP slimnieka pašsajūtu un darba spējas ietekmē arī nespēks, svara zudums, vēdera izejas traucējumi, apetītes samazināšanās un citi gremošanas traucējumi. Pacientiem ar HP bieži ir pazemināta DzK ar samazinātas fiziskās, lomu, emocionālās un sociālās funkcionēšanas rādītājiem. Medikamentoza terapija ir galvenais HP ārstēšanas veids. HP ārstēšanas pamatā ir pankreatīnu lietošana.

ADz eksokrīnā sekrēcija regulējas pēc atgriezeniskās saites principa [26, 42]. ADz proteāzes, nokļūstot divpadsmitpirkstu zarnā, sašķeļ HCK-atbrīvojošo peptīdu, un tādēļ mazinās HCK līmenis asinīs un ADz enzīmu sekrēcijas stimulācija. Tas nozīmē, ka, pacientiem ar HP nozīmējot pankreatīnus, var cerēt uz ADz vadu un parenhīmas spiediena un audu autolīzes samazināšanos, un tādējādi – uz abdominālo sāpju samazināšanos.

Pankreatīnu analgētiskajam efektam ir veltīti vairāki pētījumi. Šo pētījumu metaanalīzē ir izteikts secinājums par pankreatīnu neefektivitāti vēdersāpju ārstēšanā HP gadījumā [17]. Šādam secinājumam var būt dažādi izskaidrojumi.

Pirmkārt, sešos pētījumos novēroja pārāk augstu pacientu populāciju heterogenitāti attiecībā pret slimības etioloģiju, etioloģiskajiem kofaktoriem,

klīniskās gaitas formu un smagumu, vēdersāpju intensitāti un ārstēšanas ilgumu.

Otrkārt, šajos pētījumos ir lietoti dažādi pankreatīni – ar zarnās šķīstošām mikrokapsulām un bez tām. Pētījumos, kuros lietots pankreatīns zarnās šķīstošās mikrokapsulās, analgētisko pankreatīna efektu nenovēroja [21, 22, 23, 24], bet pētījumos, kuros lietoti pankreatīni bez zarnās šķīstošām mikrokapsulām, šo efektu apstiprināja [18, 19]. Ir zināms, ka ADz sulas proteāzēm ir inhibējošs efekts uz ADz fermentu produkciju, tikai atrodoties proksimālo tievo zarnu lūmenā. Galvenais nosacījums, lai enzīmi atbrīvotos no zarnās šķīstošām mikrokapsulām, ir divpadsmitpirkstu zarnas pH – enzīmi atbrīvojas, ja PH ir 5,5–6,0. Pacientiem ar HP mēdz būt samazināta bikarbonātu produkcija un traucēta gastrointestinālā trakta motorika. Iespējams, ar to var izskaidrot, kāpēc pankreatīni zarnās šķīstošās mikrokapsulās atbrīvojas ārpus divpadsmitpirkstu zarnas – *jejunum* vai *ileum*, kā rezultātā ADz eksokrīnās sekrēcijas inhibīcija un sāpju mazināšanās nav iespējama. Kombinējot pankreatīnu ar PSI, var cerēt uz to, ka divpadsmitpirkstu zarnas pH, sasniedzot nepieciešamo līmeni, ļaus pankreatīniem atbrīvoties no mikrokapsulām divpadsmitpirkstu zarnas lūmenā. Iespējams, tas dotu iespēju inhibēt ADz eksokrīno sekrēciju efektīvāk, un rezultātā varētu gaidīt izteiktāku vēdersāpju samazināšanos. Autores pētījumā bija iespēja pacientiem ar HP salīdzināt pankreatīna monoterapijas un pankreatīna kombinācijas ar PSI efektu uz vēdersāpēm. Pētījuma rezultāti rāda, ka pacientiem, kuri saņēma pankreatīna un PSI kombināciju, sāpes mazinājās izteiktāk nekā pacientiem, kuri saņēma pankreatīna monoterapiju (*QLQ-PAN26* pankreatisko sāpju rādītājs).

Treškārt, trijos no četriem pētījumiem, kuros bija secinājumi par pankreatīnu neefektivitāti HP sāpju ārstēšanā, terapijas kurss bija diezgan īss – 1–2 nedēļas, kas var nebūt pietiekams, lai sasniegtu vēlamu efektu. Parasti, lai spriestu par pankreatīnu efektu uz HP abdominālām sāpēm, rekomendē mēnesi ilgu terapijas kursu.

Ceturtkārt, minētajos pētījumos pankreatīns bija lietots lielās devās, kas pārsniedz rekomendējamās devas steatorejas ārstēšanai. *Mössner* pētījumā pacients saņēma 10 000 SV (Eiropas Farmakopejas vienības) proteāžu dienā [24], bet autores pētījumā – tikai 3 750 SV (Eiropas Farmakopejas vienības). Vienā no pētījumiem pierādīts, ka proteāzes, būdamas proteīni, pārāk lielās devās var nevis inhibēt ADz eksokrīno sekrēciju, bet arī stimulēt, provocējot HCK sekrēciju, kas var pastiprināt sāpes [43].

Piektkārt, visos HP pētījumos, kuros konstatēts, ka pankreatīni nav efektīvi vēdersāpju ārstēšanai, ir paradoksāli augsts placebo efekts – līdz 40% [21, 22, 23, 24], kaut ir zināms, ka HP sāpes slikti padodas terapijai. Augsts placebo efekts šajos pētījumos dažu iemeslu dēļ traucēja izmantotās ārstēšanas efekta novērtēšanai. Pirmkārt, šie pētījumi pārsvarā bija „*crossover*” dizaina, kurā nebija perioda starp diviem ārstēšanas kursiem (angl. *wash out period*), kas var mākslīgi paaugstināt placebo efektu, ko var novērot dažos pētījumos [21, 23, 24]. Otrkārt, placebo efekts var būt kļūdaini augsts, kad analizē subjektīvos parametrus (sāpes, depresiju u. c.). Taču, piemēram, bakteriālās infekcijas, neauglības un hiperglikēmijas gadījumā placebo efekts parasti ir vājāks [44]. Nesen veiktā pētījumā, kurā analizēts placebo efekts, ārstējot HP sāpes, secināts, ka placebo efekts uz vēdersāpēm tomēr ir zemāks – tikai 20% [45]. Šis fakts, iespējams, traucēja apstiprināt pankreatīnu spēju mazināt HP vēdersāpes. Autores pētījumā pankreatīna analgētiskais efekts ir 34% ($p = 0,008$).

PSI lietošanu steatorejas gadījumā pašlaik rekomendē tikai pankreatīna efektivitātes paaugstināšanai. Ņemot vērā HP patogēnēzi, PSI var būt lietderīgi ne tikai kuņģa sekrēcijas, bet arī ADz eksokrīnās sekrēcijas mazināšanai, jo PSI spēj bloķēt H^+/K^+ -ATF-āzes ADz vadu šūnās [27]. Rezultātā var gaidīt, ka mazināsies bikarbonātu un ūdens produkcija; tāpat mazināsies arī spiediens ADz vados un vēdersāpes. Autores pētījumā PSI un pankreatīna kombinācija vēdersāpju, vēdera izejas traucējumu un citu HP simptomu mazināšanai bija

efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju. Autore pētījuma rezultāti rāda, ka, atšķirībā no agrāk aprakstītām rekomendācijām, PSI loma HP ārstēšanā var būt plašāka. Autore izvēlējās omeprazolu, jo šo medikamentu biežāk izmanto klīniskajā praksē, un tas ir lētāks un pieejamāks, salīdzinot ar pārējiem PSI. Atbilstoši PSI lietošanas rekomendācijām ir jālieto lētākais PSI [34]. Kas attiecas uz preparāta devu, tad jāsaprot, ka omeprazola deva HP gadījumā nav noteikta. Biežākā omeprazola deva ir 20 mg vienu reizi dienā, to lieto kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas (t. sk. NSPL izraisītas) gadījumā, taču gadījumos, kad ir nepieciešama izteiktāka HCl produkcijas supresija, omeprazola deva ir lielāka. Piemēram, erozīvā ezofagīta vai *H. pylori* eradikācijas terapijas gadījumā omeprazola deva ir 20 mg divas reizes dienā. Kaut arī zināms, ka omeprazola deva 20 mg vienu reizi dienā nodrošina HCl sekrēcijas supresiju līdz 97%, ir dati, ka omeprazola deva 20 mg divas reizes dienā nodrošina labāku kuņģa pH profilu nakts laikā. Nozīmējot omeprazolu 20 mg divas reizes dienā, nakts periodi ar kuņģa pH > 3 un > 4 ir nozīmīgi garāki, salīdzinot ar gadījumiem, kad omeprazols tiek lietots 20 mg devā vienu reizi dienā [46].

PSI ir daudz uzdevumu HP terapijā. Pētījumā PSI lietošanas mērķis bija supresēt kuņģa sālsskābes produkciju, inhibēt ADz vadu šūnu bikarbonātu un ūdens produkciju, aizsargāt pankreatīnu no inaktivācijas sālsskābes ietekmē un aizsargāt gastrointestinālā trakta gļotādu no iespējamā NSPL inducētā bojājuma. Iespējams, visus šos mērķus var sasniegt ar mazāku omeprazola devu. Ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai pacientiem ar HP noskaidrotu optimālāko PSI devu.

HP vēdersāpju ārstēšanai NSPL rekomendē slimības ārstēšanas standarti [1, 14, 15, 16]. Hronisku sāpju gadījumā rekomendē izvairīties no ilgstošas NSPL lietošanas to iespējamo blakusefektu dēļ, taču NSPL blakusefektu biežums HP gadījumā nav plaši pētīts. Sulindaks HP gadījumā var būt lietderīgs ne tikai kā analgētiskais līdzeklis, bet arī kā līdzeklis, kas mazina

ADz fibrozi un parenhīmas infiltrāciju ar imūnām šūnām [30]. NSPL var mazināt ADz vēža un gastrointestinālā vēža risku. Literatūras dati liecina, ka NSPL piemīt nopietni blakusefekti, bet tie ir būtiski atšķirīgi dažādiem preparātiem [47] un dažāda vecuma pacientiem; tie ir augstāki pacientiem ar iepriekšēju gastrointestinālo notikumu anamnēzē un kortikosteroīdu lietošanas gadījumā. Riski ir atkarīgi arī no NSPL devas, primārās slimības un ārstēšanas ilguma. Ārstu raizes par NSPL gastrointestinālajām blaknēm daļēji rodas tāpēc, ka pacienti ar gastrointestināliem riskiem bieži lieto NSPL bez vienlaicīgas gastroprotektīvo līdzekļu lietošanas. Nosakot NSPL lietošanu, ārsti bieži ignorē šo preparātu lietošanas rekomendācijas. Pētījumos ir pierādīts, ka gastrointestinālām traktam selektīvie COX-2 inhibitori ir mazāk toksiski. Taču selektīviem COX-2 inhibitoriem piemīt augstāki kardiovaskulāro notikumu riski, salīdzinot ar neselektīviem COX inhibitoriem.

Autores pētījumā kā NSPL tika lietots aceklofenaks. Kaut arī aceklofenaks īsti nav selektīvais COX-2 inhibitors, taču tas galvenokārt inhibē COX-2. Aceklofenaks ir viens no drošākajiem NSPL gastrointestinālo blakusparādību ziņā [48]. Cenšoties mazināt iespējamās aceklofenaka blakusparādību riskus, pētījuma izslēgšanas kritērijos bija kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūla, smagas aknu un nieru slimības, akūts cerebrāls un miokarda infarkts un izteikta sirds mazspēja. Visiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas tika veikta FGDS. Autores pētījumā aceklofenaks tika lietots ražotāja rekomendētās devās 30 dienas, ko var uzskatīt par īslaicīgu terapiju. Lai pacientiem ar HP noskaidrotu aceklofenaka drošību, pētījumā pacientiem pirms un pēc PNP terapijas novērtēja hemoglobīna līmeni, eritrocītu, ALAT, ASAT un urea līmeni asinīs, kā arī slēptās asinis fēcēs. Pirms terapijas sešiem no 20 pacientiem P grupā, trijiem no 48 pacientiem PP grupā un trijiem no 38 pacientu PNP grupā novēroja vieglu anēmiju. Hemoglobīna līmenis asinīs pēc terapijas neizmainījās nevienā grupā, turklāt, salīdzinot grupas pēc terapijas savā starpā, arī atšķirību hemoglobīna līmenī nekonstatēja.

Pēc terapijas vienu jaunu anēmijas gadījumu konstatēja tikai P grupā, bet PP un PNP grupā jaunus anēmijas gadījumus nekonstatēja. Pirms terapijas slēptās asinis fēcēs konstatēja 3 pacientiem no P grupas un 2 pacientiem no PNP grupas, taču pēc terapijas slēptās asinis fēcēs konstatēja vienam pacientam P un vienam pacientam PNP grupā. Abiem pacientiem, kuriem pēc terapijas kursa konstatēja slēptās asinis fēcēs, apstiprināja hemoroīdus. Pēc terapijas ALAT un ASAT līmenis mazinājās P un PP grupā ($p < 0,05$), bet PNP grupā palika nemainīgs. Urea līmenis pēc terapijas samazinājās P grupā, bet pārējās grupās – neizmainījās. Pētījuma gaitā pacientiem kardiovaskulāros notikumus nekonstatēja. Kopumā pētījuma rezultāti apstiprina, ka PNP kombinācija pacientiem ar HP paasinājumu ir droša un neizraisa nopietnas blaknes. Cenšoties mazināt iespējamās aceklofenaka blakusparādību riskus, ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai noskaidrotu, vai mazākas aceklofenaka devas PNP terapijas ietvaros ir tikpat efektīvas arī pacientiem ar HP.

Pēc terapijas ŪMI pieauga statistiski nozīmīgi tikai PNP grupā. ŪMI samazināšanās pacientiem ar HP var būt saistīta ar apetītes samazināšanos un barības vielu absorbcijas traucējumiem. Diemžēl pētījuma grupas neatšķīrās pēc apetītes samazināšanās pēc ārstēšanas (pacienta dienasgrāmatas dati). Pētījuma gaitā apetīte nozīmīgi uzlabojās tikai P un PNP grupā. Apetīte var būt bada sajūtas daļa. Ir zināms, ka pacientiem ar HP apetīte bieži ir saglabāta, taču pacienti var ciest no postprandiālām sāpēm. Pacienti, cenšoties izvairīties no šīm sāpēm, ierobežo maltītes porciju un ēdienreīžu skaitu, kā rezultātā ķermeņa svars samazinās. Lai gan P un PP terapija arī paredzēja barības vielu uzsūkšanās uzlabošanu pacientiem ar HP, acīmredzot PNP terapija efektīvāk remdēja abdominālās sāpes, kā rezultātā šajā grupā nozīmīgi pieauga pacientu ŪMI. PNP grupā pēc ārstēšanas pacientiem novēroja labākus emocionālās funkcionēšanas rādītājus, salīdzinot ar P un PP grupu, kas šiem pacientiem var izteiktāk uzlabot arī apetīti un ŪMI. Slimības paasinājuma periodā pacientiem var būt slikta dūša, vemšana un intoksikācija, kas var būt sliktas apetītes

iemesls. Diemžēl pētījuma grupas pēc ārstēšanas neatšķīrās pēc sliktas dūšas un vemšanas pakāpes (lietojot *EORTC QLQ-C30 NV*).

Pētījuma rezultāti liecina, ka HP PNP terapija abdominālo sāpju un vēdera izejas traucējumu mazināšanai, ķermeņa masas indeksa paaugstināšanai, slimības klīniskās gaitas un pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanai ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna un PSI kombināciju. Apkopojot pētījuma rezultātus, var secināt, ka pankreatīna, PSI un NSPL kombinācija HP ārstēšanai ir racionāla, jo tā ir patoģenētiski pamatota, efektīva, droša un ekonomiski lietderīga.

5. SECINĀJUMI

1. Klīniskais pankreātiskais indekss kā integrāls objektīvs rādītājs ir valīds un atspoguļo hroniska pankreatīta gaitas smagumu un medikamentozās ārstēšanas efektivitāti slimniekiem ar hronisku pankreatītu.
2. Klīniskajam pankreātiskajam indeksam ir prognostiska nozīme, novērtējot pankreatīna monoterapijas, pankreatīna un protonu sūkņa inhibitora kombinācijas un pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombinācijas efektivitāti hroniska pankreatīta gadījumā.
3. Vizuālais pankreātiskais indekss hroniska pankreatīta gadījumā atspoguļo aizkuņģa dziedzera strukturālo pārmaiņu smagumu un ļauj prognozēt ķirurģiskās ārstēšanas nepieciešamību.
4. Slimniekiem ar hronisku pankreatītu neatkarīgi no slimības gaitas smaguma medikamentozā ārstēšana ar pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombināciju ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar protonu sūkņa inhibitoru.
5. Slimniekiem ar hronisku pankreatītu abdominālo sāpju, vēdera izejas traucējumu mazināšanai, kā arī ķermeņa masas indeksa paaugstināšanai un slimības klīniskās gaitas uzlabošanai pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombinācija ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar protonu sūkņa inhibitoru.
6. Slimniekiem ar hronisku pankreatītu dzīves kvalitātes uzlabošanai pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombinācija ir efektīvāka, salīdzinot ar pankreatīna monoterapiju un pankreatīna kombināciju ar protonu sūkņa inhibitoru.

7. Slimniekiem ar hronisku pankreatītu mēnesi ilga terapija ar pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombināciju ir droša un neizraisa nopietnas blakusparādības.

6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

1. Klīniskais pankreātiskais indekss ir objektīvs rādītājs, ko ieteicams izmantot hroniska pankreatīta klīniskās gaitas smaguma pakāpes un medikamentozās terapijas efektivitātes noteikšanai, kā arī pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa efektivitātes prognozēšanai.
2. Slimniekiem ar hronisku pankreatītu vizuālais pankreātiskais indekss objektīvi atspoguļo aizkuņģa dziedzera parenhīmas strukturālo pārmaiņu smagumu, tāpēc šī indeksa lietošana ir ieteicama ķirurģiskās ārstēšanas nepieciešamības izvērtēšanai.
3. Pankreatīna, protonu sūkņa inhibitora un nesteroīdā pretiekaisuma līdzekļa kombinācija ir efektīva un ieteicama slimniekiem ar hronisku pankreatītu

7. PATEICĪBAS

Vislielāko pateicību vēlos izteikt savam vīram – izcilam ārstam, kardiologam Aleksandram Umnovam – par gādību, izpratni, atbalstu un vērtīgiem padomiem šā darba tapšanā, kas iedvesmoja mani darba sagatavošanā. Pateicos arī saviem bērniem – Jeļizavetai un Sergejam – par atbalstu, pacietību un sapratni.

Īpaši vēlos pateikties mana promocijas darba vadītājam *Dr. habil. med.* profesoram Grigorijam Orļikovam par atbalstu un vērtīgiem padomiem promocijas darba sagatavošanas procesā.

Ar lielu pateicību vēlos atzīmēt Rīgas Stradiņa universitātes Iekššķīgo slimību katedras vadītāju *Dr. med.* profesoru Aivaru Lejnieku par atbalstu un vērtīgiem padomiem promocijas darba sagatavošanas beigu posmā.

Pateicos Rīgas Stradiņa universitātes Fizikas katedras vadītājam *Dr. phys.* docentam Renāram Ertam par vērtīgiem padomiem un konsultācijām pētījuma datu statistiskā apstrādē.

Vēlos no sirds pateikties Rīgas Stradiņa universitātes *Dr. med.* docentei Jūlijai Voicehovskai un Rīgas Stradiņa universitātes *Dr. med.* docentam Vladimiram Voicehovskim par konstruktīviem padomiem un atbalstu.

Pateicos Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Gastroenteroloģijas centra ārstiem Vijai Voltnerai, Ilzei Pļaviņai un Ēvaldam Ostrovskim par sadarbību un atsaucību. Pateicos Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Klīniskās imunoloģijas centra vadītājai Intai Jaunalksnei par sadarbību un atbalstu, Klīniskās imunoloģijas centra medmāsām par pacietību un atsaucību. Pateicos imunoloģijas laboratorijas BIOCON vadītājai Viktorijai Priedītei par vērtīgiem padomiem un sadarbību pētījuma veikšanā.

Pateicos firmai BERLIN-CHEMIE, AS OlainFarm un Gedeon Richter par pētījuma nodrošināšanu ar preparātu Pangrol 25 000, Omeprazol un Airtal humānās palīdzības ietvaros.

Pateicos Rīgas Stradiņa universitātes Izdevniecības nodaļas redaktorei Aijai Lapsai par konsultācijām un palīdzību darba veikšanā.

8. INTEREŠU KONFLIKTU IZVĒRTĒŠANA

Promocijas darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā Fonda (ESF) līdzfinansēta projekta "Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē", vienošanās Nr. 2009/0147/1DP//1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009, atbalstu. Humānās palīdzības ietvaros tika saņemts firmas BERLIN-CHEMIE preparāts Pangrol 25 000, AS OlainFarm preparāts Omeprazol un firmas Gedeon Richter preparāts Airtal (aceklofenaks).

Pētījuma protokols atbilst Helsinku deklarācijai par cilvēces principiem medicīnā. Pētījuma veikšanai 2009. gada 11. jūnijā ir saņemts Rīgas Stradiņa universitātes ētikas komitejas lēmums E-9 (2).

Pētījumā ir ievērotas fizisko personu datu aizsardzības likuma normas. Pacientu personiska informācija tika stingri aizsargāta. Konfidencialitāte nodrošināta, ievērojot medicīnas ētiku un zinātnes disciplīnu. Pētījuma pacientu informēšanai tika izstrādātas informatīvās lapas, no katra pacienta tika saņemta piekrišana piekrišana piedalīties pētījumā.

9. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Danilāns A., Gardovskis J., Pokrotnieks J., *et al.* (2002) Hronisks pankreatīts. Diagnozes un ārstēšanas standarts. – Rīga: Gastroenteroloģijas Atbalsta fonds.
2. Levy P., Barthet M., Mollard B., *et al.* (2006) Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications // *Gastroenterol Clin Biol*, 30:838–844.
3. Levy P., Milan C., Pignon J., *et al.* (1989) Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients // *Gastroenterology*, 96:1165–1172.
4. Gardner T., Kennedy A., Gelrud A., *et al.* (2010) Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience: results of a prospective American multicenter study // *Pancreas*, 39(4):498–501.
5. Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata 2011. gads, 13. izdevums. Slimību profilakses un kontroles centrs, 2012 // <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/> (skatīts 16.09.2013.).
6. Stacionārā palīdzība. Statistikas dati par stacionāro gultu fondu un tā izmantošanas rādītājiem, ķirurģiskā darba rādītājiem Latvijas stacionāros un stacionāros ārstētajiem pacientiem 2010. gadā. Veselības ekonomikas centrs, 2010 // <http://vec.gov.lv/uploads/files/4ecfde217b8b5.pdf> (skatīts 16.09.2013.).
7. Alkohola patēriņš Latvijā. Pasaules Veselības Organizācija, 2013 // <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A1032?lang=en> (skatīts 16.09.2013.)
8. Tabakas smēķēšanas prevalence Latvijā. Pasaules Veselības Organizācija, 2000 // <http://www.who.int/tobacco/media/en/Latvia.pdf> (skatīts 16.09.2013.).

9. Schneider A., Löhr J., Singer M. (2007) The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease // *J Gastroenterol*, 42:101–119.
10. Uomo G. (2002) How far are we from the most accurate classification system for chronic pancreatitis? // *J Pancreas (Online)*, 3(3):62–65.
11. Sarner M., Cotton P. (1984) Classification of pancreatitis // *Gut*, 25:756–759
12. Bloechle C., Izbicki J., Knoefel W., *et al.* (1995) Quality of life in chronic pancreatitis – results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas // *Pancreas*, 11:77–85.
13. Oza M., Kahaleh M. (2013) Endoscopic management of chronic pancreatitis // *World J Gastrointest Endosc*, 16;5(1):19–28.
14. Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A., *et al.* (2010) Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // *Dig Liver Dis*, 42(6):S381–406.
15. de-Madaria E., Abad-González A., Aparicio J., *et al.* (2013) The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment) // *Pancreatology*, 13(1):18–28.
16. Warshaw A., Banks P., Fernández-Del Castillo C. (1998) AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis // *Gastroenterology*, 115(3):765–776.
17. Brown A., Hughes M., Tenner S., *et al.* (1997) Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis // *Am J Gastroenterol*, 92(11):2032–2035.
18. Isaksson G., Ihse I. (1983) Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // *Dig Dis Sci*, 28(2):97–102.

19. Slaff, J., Jacobson D., Tillman C., *et al.* (1984) Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion // *Gastroenterology*, 87:44–52.
20. Domínguez-Muñoz J., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M., *et al.* (2006) Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // *Gut*, 55(7): 1056–1057.
21. Halgreen H., Pedersen N., Worning H. (1986) Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis // *Scand J Gastroenterol*, 21(1):104–108.
22. Larvin M., McMahon M., Thomas W., *et al.* (1991) Creon (enteric coated pancreatin microspheres) for the treatment of pain in chronic pancreatitis: a double-blind randomized placebo-controlled crossover study // *Gastroenterology*, 100:A283.
23. Malesci A., Gaia E., Fioretta A., *et al.* (1995) No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis // *Scand J Gastroenterol*, 30(4):392–398.
24. Mössner J., Secknus R., Meyer J., *et al.* (1992) Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial // *Digestion*, 53(1–2):54–66.
25. Yekebas E., Bogoevski D., Honarpisheh H., *et al.* (2006) Long-term follow-up in small duct chronic pancreatitis: A plea for extended drainage by "V-shaped excision" of the anterior aspect of the pancreas // *Ann Surg*, 244(6):940–946.
26. Owyang C., Louie D., Tatum D. (1983) Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion suppression of cholecystokinin release by trypsin // *Gastroenterology*, 84:1268.

27. Novak I., Wang J., Henriksen K., *et al.* (2011) Pancreatic bicarbonate secretion involves two proton pumps // *J Biol Chem*, 286(1):280–289.
28. Olsen T. (1978) The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material // *Acta Pathol Microbiol Scand*, 86A:361.
29. Whitcomb D., Barmada M. (2007) A systems biology approach to genetic studies of pancreatitis and other complex diseases // *Cell Mol Life Sci*, 64(14):1763–1777.
30. Bai H., Chen X., Zhang L., Dou X. (2012) The effect of sulindac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, attenuates inflammation and fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis // *BMC Gastroenterol* 24;12:115.
31. Hofbauer B., Saluja A., Lerch M., *et al.* (1998) Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats // *Am J Physiol*, 275:G352–362.
32. Graham D., Agrawal N., Campbell D., *et al.* (2002) Ulcer prevention in long term users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a doubleblind randomised, multicenter, active and placebo-controlled study of misoprostol versus lansoprazole // *Arch Intern Med*, 162:169–175.
33. Hooper L., Brown T., Elliott R., *et al.* (2004) The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review // *BMJ*, 329:948.
34. Guidance on the use of proton pump inhibitors in the treatment of dyspepsia. National Institute for Clinical Excellence, 2000 // <http://www.nice.org.uk/guidance/ta7/resources/hta-report-on-proton-pump-inhibitors-ppi-2> (skatīts 01.09.2014.)

35. Fitzimmons D., Kahl S., Butturini G., *et al.* (2005) Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 // *Am J Gastroenterol*, 100: 918–926.
36. Shah N., Makin A., Sheen A., *et al.* (2010) Quality of life assessment in patients with chronic pancreatitis receiving antioxidant therapy // *World J Gastroenterol*, 16(32):4066–4071.
37. Witzigmann H., Max D., Uhlmann D., *et al.* (2002) Quality of life in chronic pancreatitis: a prospective trial comparing classical Whipple procedure and duodenum-preserving pancreatic head resection // *J Gastrointest Surg*, 6(2):173–180.
38. Umnova L., Orļikovs G., Voicēhovska J., Ivanova L. (2012) Ķirurģiskas iejaukšanās indikāciju noteikšanas paņēmieni hroniska pankreatīta gadījumā // Latvijas Republikas patentu valdes oficiālais vēstnesis, Patenti un preču zīmes, 8:1130.
39. Joergensen M., Brusgaard K., Crüger D., *et al.* (2010) Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study // *Dig Dis Sci*, 55(10):2988–2998.
40. Smith D., Burvill P. (1990) Relationship between male pancreatitis morbidity and alcohol consumption in Western Australia, 1971–84 // *Br J Addict*, 85(5):655–658.
41. Lin Y., Tamakoshi A., Matsuno S., *et al.* (2000) Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan // *J Gastroenterol*, 35(2):136–141.
42. Garces M., Gomez-Cerezo J., Codoceo R., *et al.* (1998) Postprandial cholecystokinin response in patients with chronic pancreatitis in treatment with oral substitutive pancreatic enzymes // *Dig Dis Sci*, 43(3):562–566.

43. Mössner J., Wresky H., Kestel W., *et al.* (1989) Influence of treatment with pancreatic extracts on pancreatic enzyme secretion // *Gut*, 30(8):1143–1149.
44. Kirsch I. (2013) The placebo effect revisited: lessons learned to date // *Complement Ther Med*, 21(2):102–104.
45. Capurso G., Cocomello L., Benedetto U., *et al.* (2012) Meta-analysis: the placebo rate of abdominal pain remission in clinical trials of chronic pancreatitis // *Pancreas*, 41(7):1125–1131.
46. Geus W., Mulder P., Nicolai J., *et al.* (1998) Acid-inhibitory effects of omeprazole and lansoprazole in *Helicobacter pylori*-negative healthy subjects // *Aliment Pharmacol Ther*, 12(4):329–335.
47. Bombardier C., Laine L., Reicin A., *et al.* (2000) Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // *N Engl J Med*, 343:1520–1528.
48. Llorente M., Tenías J., Zaragoza A. (2002) Comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Rev Esp Enferm Dig*, 94(1):7–18.

10. PUBLIKĀCIJAS PAR ZINĀTNISKO TĒMU

1. Latvijas Patentu valdē reģistrēti patenti:
 - 1.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Ivanova L. (2012) Ķirurģiskas iejaukšanās indikāciju noteikšanas paņēmieni hroniska pankreatīta gadījumā // Latvijas Republikas patentu valdes oficiālais vēstnesis, Patenti un preču zīmes, 8:1130.
2. Zinātniski raksti, kas indeksēti Web of Science un/vai SCOPUS datu bāzēs un/vai iekļauti ERIH (European Reference Index of the Humanities) datu bāzēs INT1 vai INT2 kategorijas žurnālos:
 - 2.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J. (2011) Chronic pancreatitis: problems of classification // *Acta Chirurgica Latviensis*, 11/2:126–129.
 - 2.2. Umnova L., Orlikov G., Voitsekhovskaja Y., Voltner V., Ostrovskis E., Voitsekhovskis V. (2011) Comparative investigation of quality of life and Clinical pancreatic index in patients with chronic pancreatitis // *Therapeutic archives*, (2):61–63.
 - 2.3. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voicehovskis V., Krustiņš E. (2014) Combined medical treatment of chronic pancreatitis // *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B*, 68;3(690):20–30.
3. Mācību līdzekļi:
 - 3.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. PNP therapy – pathogenetic treatment of chronic pancreatitis // <http://www.e-learning.ueg.eu/documents-view.html?eprs%5Br%5D=18245>
 - 3.2. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. The therapeutic effect of PNP therapy in chronic pancreatitis clinical course improvement. Clinical pancreatic index // <http://www.e->

learning.ueg.eu/documents-view.html?no_cache=1&eprs%5Br%5D=19116

4. Zinātniskie raksti recenzētos izdevumos Latvijā:
 - 4.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V. (2010) Klīniskais pankreatiskais indekss un EORTC QLQ-C30 pacientiem ar hronisku pankreatītu // *RSU Zinātniskie raksti*, 1:2010: 64–69.
 - 4.2. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V., Pļaviņa I. (2011) Fēču pankreatiskās elastāzes-1 līmeņa dinamika hroniska pankreatīta kombinētās terapijas ietekmē // *RSU Zinātniskie raksti*, 1:111–117.
5. Starptautisko konferenču, kongresu tēzes un postera prezentācijas:
 - 5.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V., Pļaviņa I., Jaunalksne I. (2011) Fecal pancreatic elastase-1 dynamics in patients with chronic pancreatitis beyond combined treatment // *V Latvian Gastroenterology congress with International Participation, Riga Stradiņš University 10 th Scientific Conference*, Abstract Book Supplement I: 12.
 - 5.2. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. (2012) Pathogenetic basis of chronic pancreatitis PNP therapy // *International Conference in Pharmacology*, Rīga, Abstract Book: P28.
 - 5.3. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. (2012) PNP therapy – pathogenetic treatment of chronic pancreatitis // *20th United European Gastroenterology Week, Amsterdam, 2012, Gut*, 61(3): A354.
 - 5.4. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. (2013) The therapeutic effect of pnp therapy in chronic pancreatitis clinical course improvement. Clinical pancreatic index // *21st United*

European Gastroenterology Week, Berlin, 2013, *United European Gastroenterology Journal*, 1(1): A459.

6. Latvijas konferenču tēzes un postera prezentācijas:
 - 6.1. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V. (2010) Hroniska pankreatīta PNP terapijas patoģenētiskie aspekti // *RSU ZK, Tēžu krājums, Rīga, II:104.*
 - 6.2. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V., Pļaviņa I., Sardiko G. (2011) Dzīves kvalitātes novērtēšana pacientiem ar hronisku pankreatītu // *RSU ZK, Tēžu krājums, Rīga, II:53.*
 - 6.3. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Voltner V., Pļaviņa I. (2012) Pankreatīna un protona sūkņa inhibitora kombinētās terapijas ietekme uz aikuņģa dziedzera eksokrīno sekrēciju pacientiem ar hronisku pankreatītu // *RSU ZK, Tēžu krājums, Rīga, II:139.*
 - 6.4. Umnova L., Orļikovs G., Voicehovska J., Pļaviņa I. (2013) Hroniska pankreatīta patoģenētiskā medikamentozā terapija // *RSU ZK, Tēžu krājums, II:104.*