

ЛЕЧЕЊЕ ТЕШКОГ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Иван Празник

Клинички центар Крагујевац

TREATMENT OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS

Ivan Praznik

Clinical center Kragujevac

Примљен/Received: 31.3.2013.

Прихваћен/Accepted: 29.6.2013.

СКРАЋЕНИЦЕ

- AGD** - Аланил-глутамин дипептид
ARR - Смањење апсолутног ризика
CVVH - Континуирана вено-венозна хемифилтрација
CRAI - Континуирана регионална артеријска инфузија
EP - Ендоскопска папилотомија
ERCP - Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија
E-selectin (CD 62E) - Телијски адхециони молекули
"ISNS" - Индивидуална постепена хранљива потпора
LMWH - Нискомолекуларни хепарин
NG - Назогастрично
NJ - Назојејунално
NNT - Број болесника које треба лечити да би се спречио један негативни исход
PAF - Фактор активације тромбоцита
PTGD - Перкутана трансхепатична дренажа жучне кесице
RCTs - Рандомизирана контролисана клиничка испитивања
SAP - Тежак акутни панкреатитис
TEN - Тотална ентрална исхрана
TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, IL-8 - Цитокини, хуморални посредници запаљења
TPN - Тотална парентерална исхрана

САЖЕТАК

Акутни панкреатитис је акутни запаљењски процес у панкреасу са променљивим учешћем других регионалних ткива или удаљених органских система. Тешка форма болести се јавља у 10-20% случајева, продуженог је тока и обично због високе учесталости локалних и системских компликација, захтева болничко лечење. Узевши у обзир и значајну учесталост смртних исхода упркос дијагностичким и терапијским достигнућима, ова болест представља озбиљан здравствено-економски проблем данашњице.

Циљ овог рада је анализом резултата рандомизованих контролисаних истраживања утврдити разлике у ефикасности између стандардних метода лечења тешког акутног панкреатитиса и нових терапијских модалитета, у смислу смањења ризика од смртог исхода. Прегледом медицинске литературе и претраживањем "МЕДЛАЈН" базе података оригиналних научних радова и систематских прегледних чланака, комбинацијом кључних речи: акутни панкреатитис, лечење, морталитет, пронађено је укупно 914 радова, објављених у последњих 13 година; 64 рада односила су се на рандомизирана контролисана клиничка испитивања, од чега је укупно 14 радова задовољило критеријуме за селекцију и екстракцију података. Од укупно 16 одабраних радова, на конзервативно лечење односило се 11, што укључује и неке од нових терапијских модалитета, док су ефекти нових

метода лечења били предмет истраживања у четири студије.

Комбиновано, хируршко-ендоскопско лечење, било је примењено у само једној студији. Највећи узорак испитаника у анализираним студијама био је 290, у студији са антагонистом фактора активације тромбоцита, док је најмањи узорак од 22 пацијента забележен у студији која је упоређивала тоталну парентералну и ентералну исхрану болесника.

Континуирана регионална артеријска инфузија инхибиторима протеазе у комбинацији са антибиотиком, интравенска надокнада аланил-глутамин дипептида и рана, високозапреминска континуирана вено-венозна хемофилтрација, показале су најбољи резултат у лечењу пацијената са тешким акутним панкреатитисом. Такође, употреба нискомолекуларног хепарина и ентералне исхране значајно је утицала на смањење ризика од смртог исхода.

Кључне речи: тежак акутни панкреатитис, морталитет, лечење, инхибитори протеаза, аланил-глутамин дипептид

ABSTRACT

Acute pancreatitis is an acute inflammatory process of the pancreas with variable involvement of other regional tissues or other organ systems. The severe form of the disease occurs in 10-20% of cases, and usually requires prolonged hospitalization due to a frequent local and systemic complications. Additionally, considerable mortality despite diagnostic and therapeutic advances, makes this disease a serious health problem nowadays. The aim of this study was to conduct a review of randomized controlled trials to determine differences in the efficiency between standard methods of treatment for severe acute pancreatitis and new treatment ways in terms of decreased mortality.

Search of the "Medline" database of original scientific papers and systematic review articles was made, using a combination of the following keywords: acute pancreatitis, treatment, mortality. In total 914 papers were found, published in the last 13 years; 14 of 64 randomized controlled clinical trials met the selection criteria and were eligible for inclusion. From a total of 16 papers, the conservative treatment was related to 11, which includes some of the new treatment methods, while the effects of new methods of treatment have been the subject of research in the four studies. Combined endoscopic and surgical

treatment was applied in only one study. The largest sample of 290 patients was included in the study with platelet activation factor antagonist, while the smallest sample of 22 patients was used in the study that compared total parenteral with enteral nutrition.

Continuous regional arterial infusion of protease inhibitors in combination with antibiotics, intravenous supplementation of alanyl-glutamine dipeptide and the early, high-volume continuous veno-venous hemofiltration showed the best results in the treatment of patients with severe acute pancreatitis. Also, the use of low molecular weight heparin and enteral nutrition significantly reduced mortality.

Key Words: severe acute pancreatitis, mortality, treatment, protease inhibitors, alanyl-glutamine dipeptide

УВОД

Акутни панкреатитис је акутни запаљењски процес у панкреасу са променљивим учешћем других регионалних ткива или удаљених органских система. Болест је у 80% пацијената блажег клиничког тока, са минималним запаљењем панкреаса, без компликација и ретко доводи до смртог исхода. Манифестује се нелагодношћу и болом у трбуху, мучнином, повраћањем и повишењем панкреасних ензима. Најчешћи узрочни фактори су жучни каменци и унос алкохола. Обично се на конзервативно лечење потпуно повлачи за неколико дана. Тешка форма болести, јавља се у 10-20% случајева, продуженог је тока и обично због високе учесталости локалних и системских компликација, захтева болничко лечење. Узевши у обзир и значајну учесталост смртних исхода упркос дијагностичким и терапијским достигнућима, ова болест данас представља озбиљан здравствено-економски проблем¹. Некроза панкреаса је морфолошко обележје тешке форме болести и у тешком акутном панкреатитису (SAP), захвата више од 30% жлезданог паренхима. Компликације SAP су: инфицирана некроза у 5-10% случајева са смртношћу преко 80%, апсцес панкреаса, перипанкреатична масна некроза, а у најтежим случајевима и панкреатична сепса са пратећим системским компликацијама и смртним исходом, у више од 40% оболелих. Учесталост SAP је 10 до 50 оболелих на 100.000 становника годишње². Додатни фактори који доприносе настанку смртог исхода су : „прерано“ хируршко лечење, неадекватно конзервативно лечење, болничке

инфекције, гојазност, старост, удружене болести, исцрпљеност и нарушено опште стање.

Лечење се спроводи у зависности од клиничког тока болести и локалног налаза. Конзервативно лечење подразумева надокнаду течности и електролита, парентерално или ентерално храњење, смањење секреције киселине у желуцу, аналгезију, антибиотску терапију и примену нискомолекуларног хепарина. Због развоја инфективних и неинфективних компликација услед "отворене" хирургије, стандардна хируршка некректомија је резервисана за пацијенте код којих претходно лечење није дало резултате. Последњих година, хирургија SAP је знатно олакшана употребом лапароскопа и подразумева комбинацију ендоскопске дренаже и минимално-инвазивне некректомије¹. Такође, у лечењу билијарног SAP, онедавно се примењује рана, перкутана трансхепатична дренажа жучне кесе (PTGD). После открића нових патофизиолошких механизма болести и улоге посредника запаљења у регрутовању запаљенских ћелија и изазивању системских компликација, појавила се и потреба за новим методама лечења. Примећено је да рана хемофилтрација, примена континуиране регионалне артеријске инфузије инхибитора протеазе (CRAI), антагониста фактора активације тромбоцита (PAF), и суплементација аланил-глутамин дипептида (AGD) у склопу нутритивне подршке, утиче на смањење концентрација фактора који су одговорни за прогресију болести и смртни исход²⁻⁷.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да се анализом резултата рандомизованих контролисаних истраживања утврде разлике у ефикасности између стандардних метода лечења тешког акутног панкреатитиса и нових терапијских модалитета, у смислу смањења ризика од смртог исхода.

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ

Прегледом медицинске литературе и претраживањем "МЕДЛАЈН" базе података оригиналних научних радова и систематских прегледних чланака, комбинацијом кључних речи: акутни панкреатитис, лечење, морталитет, пронађено је укупно 914 радова, објављених у последњих 13 година; 64 рада односила су се на рандомизирана контролисана клиничка испитивања (RCTs), од чега је укупно 14 радова задовољило критеријуме за селекцију и екстракцију података. Према истим

критеријумима и кључним речима претражена је и база података "СКОПУС", где су пронађене 44 студије, од којих се 24 односило на RCTs, при чему су критеријуме за селекцију испуниле само две. За израду овог систематског прегледног чланка, од укупно 88, одабрано је 16 оригиналних научно-истраживачких радова, у форми пуног текста и искључиво на енглеском језику. Критеријуме за селекцију нису задовољила 72 рада. Студије које су се бавиле истраживањима на животињама, лечењем билијарно-хепатичних, гастроентеролошких и ректалних карцинома, абдоминалног компартмент синдрома, радови базирани искључиво на антибиотској профилакси, хирургији хепато-билијарног тракта, мета-анализе, нерандомизована истраживања, непотпуни радови и они који нису били на енглеском језику, нису узети у разматрање. Селектоване студије односиле су се искључиво на RCTs, спроведене на људима оболелим од тешке форме акутног панкреатитиса са "APACHE II" скором већим од осам или потврђеним позитивним налазом некрозе на прегледу компјутеризованом томографијом. Испитаници млађи од 18 година и труднице нису били укључени у испитивања. Предмет истраживања било је упоређивање ефикасности примењених стандардних и нових метода лечења на смањење смртности пацијената са SAP. Све селектоване студије биле су методолошки исправно урађене. Клинички значајни резултати су се односили на смањење апсолутног ризика од смртог исхода изражено вредностима броја болесника које треба лечити новим леком да би се избегао један смртни исход (NNT), од 20 и < 20. Само мали број добијених резултата можемо генерализовати на ширу популацију јер је у већини анализираних студија био укључен мали број испитаника. У свим студијама били су наведени критеријуми за укључење пацијената, групе су биле сличне по заступљености прогностичких фактора, а само је минимални број пацијената на почетку био искључен из студија. Процес рандомизације био је у већини студија углавном независан од истраживача. Оцена квалитета студија наведена је као табеларни приказ (табела 1).

РЕЗУЛТАТИ

Од укупно 16 одабраних радова⁷⁻²⁰, на конзервативно лечење односило се 11, што укључује и неке од нових терапијских модалитета, док су ефекти нових метода лечења били предмет истраживања у четири студије.

Комбиновано, хируршко-ендоскопско лечење, било је примењено у само једној студији. Испитаници су лечени у јединицама интензивног лечења и на хируршким одељењима. У свим студијама били су подељени на терапијску и контролну групу. Није било ограничења у погледу пола. Највећи узорак

испитаника у анализираним студијама био је 290, у студији са антагонистом PAF, док је најмањи узорак од 22 пацијента забележен у студији која је упоређивала тоталну парентералну (TPN) и ентералну исхрану болесника (TEN) (табела 1).

Табела 1. Карактеристике студија о лечењу тешког акутног панкреатитиса одабраних за анализу⁷⁻²⁰

Р.бр.	Врста студ.	Трајање студије	Примењене методе	Број пац.	Оцена квал. студије	% изгубљених пацијената	Арасхе скор	Смртност (%) средња вредност по групама	ARR (%)	NNT (95% CI*)	Р вредност
1.	RCT	70 мес.	" ISNS" vs. TPN	100	6	0	>8	17% (14 vs 20)	6	16,6 (0,1-33,3)	p>0,05
2.	RCT	10 дана	TEN vs. TPN	22	5	0	>8	9,1 % (0 vs 9,1)	9,1	10,9 (0,07-22)	p>0, 05
3.	RCT	34 мес.	NG vs.NJ исхрана	50	5	2	18	25,15% (18,5 vs 31,8)	13,3	7,5 (0,05-15)	p>0, 05
4.	RCT	34 мес.	TEN vs. TPN	70	4	1,43	17,7	20,5% (6 vs 35)	29	3,4 (0,02-6,9)	p=0,003
5.	RCT	18 мес.	TEN vs. TPN	50	6	0	>8	18% (20 vs 16)	4	25 (0,16-50)	p>0, 05 p=1,000
6.	RCT	29 мес.	TEN vs. TPN	28	6	0	12,7	10,7% (0 vs. 15,8)	15,8	6,4 (0,04-12,7)	p>0, 05
7.	RCT	49 мес.	TEN vs. TPN	107	5	28,18	16	27,1% (11,3 vs 42,6)	31,3	3,2 (0,02-6,3)	p<0, 05
8.	RCT	34 мес.	TEN± Imipenem vs. TPN	28	5	0	>8	28,6% (19 vs. 40)	21	4,8 (0,13-41,6)	p>0, 05
9.	RCT	67 мес.	LMWH	265	6	0	11,6	20,5% (10,4 vs 30,6)	20,2	4,9 (0,03-9,9)	p<0,05
10.	RCT	36 мес.	"STEP-UP" vs. open necrosect.	88	5	0	14,6	17,5% (19 vs 16)	3	33,3 (0,2-66,6)	p=0, 70
11.	RCT	46 мес.	PTGD vs. ERCP+EP	107	6	2,88	14	6,95% (8 vs 5,9)	2,1	47,6 (0,3-95,2)	p=0,798
12.	RCT	10 мес.	AGD	80	4	5	8,6	13,2% (5,3 vs 21,1)	15,8	6,3 (0,04-12,6)	p<0, 05
13.	RCT	96 дана	high vs .low volt. CVVH early vs. late CVVH	37	5	0	>8	18,6% (5,56 vs.31,58) (11,11 vs. 26,32)	26 15,2	3,8 (0,03-10,7) 6,5 (0,3- 10,2)	p<0, 01 p<0, 05
14.	RCT	60 мес.	CRAI инхибитора протеаза и антибиотика	78	5	10,26	>8	14,1% (5,1 vs. 23,1)	18	5,5 (0,03-11,1)	p<0, 05 p=0,02
15.	RCT	22 мес.	PAF антагонист- Lexpafant	290	7	1,38	10	12% (10 vs. 15)	5	20 (0,1-40)	p=0,131
16.	RCT	13 мес.	Antioxidant therapy (Vit. C, A, E)	39	7	2,2	11,2	5,12% (0 vs. 10,5)	10,5	9,5 (0,06-19)	p>0, 05

* Границе поверења за NNT

Комбиновано-хируршко/ендоскопско лечење и SAP

Холандска студија из 2005 године је упоредила ефикасност "step-up" приступа и стан-

дардне, "отворене" некректомије, на укупно 88 испитаника. Обе групе пацијената имале су континуирано постоперативно испирање, (>4l/24h). Студијама је доказано да нема значајне разлике у смањењу смртности, 19 %

за "step-up" метод и 16 % након класичног приступа; ($p=0,70$). NNT вредност је веома висока и износи 33,3.

Нове методе лечења и SAP

У Јинлинг болници, у Кини, 2001 године, у студији на 107 испитаника са билијарним SAP, установљено је да рана PTGD, примењена у 53 испитаника, нема примат, у односу на 48 испитаника, лечених стандардном, ендоскопском ретроградном холангиопанкреатографијом (ERCP) са ендоскопском папиломатомијом (EP). У PTGD групи, било је 8 % умрлих, а у ERCP, 5,9 %; ($p=0,798$). NNT је био 47,6.

У Кини, између 2004 и 2005 год., у студији са 20 % AGD-ом, 76 испитаника је добијало по 100 ml дневно интравенске инфузије овог лека, на дан пријема и пет дана касније. Запажена је значајно нижа смртност "ране" групе од 38 испитаника, само 5,3 %, за разлику од 21,1 % умрлих у "касној" групи; ($p<0,05$). Клиничку значајност студије потврдила је и вредност NNT-а од 6,3 и ARR, од 15,8%.

Такође, 2005 године, друга кинеска студија са континуираним вено-венозним пречишћавањем крви (CVVH), на 37 испитаника, упоређивала је ниско и високозапреминску CVVH, у количини од 1000 и 4000 ml/h, унутар првих 48 сати и после 96 часова од пријема. По катетеризацији југуларне или феморалне вене, сви испитаници су добијали и LMWH, у дози од 0,4 ml. Доказана је клиничка значајност студије са NNT вредностима од 3,8 и 6,5, али и ниском смртношћу у групи са раном, 11,11% према 26,32% и високозапреминском CVVH, 5,56% према 31,58%; ($p<0,01$ и $p<0,05$).

Веома мала смртност, само 5,1%, приказана је и у студији са CRAI, у Варшави, 2003 године. CRAI: 240 mg/24h нафамостат месилата и 1g/24h имипенема, примао је 31 испитаник током пет дана. Интравенска примена имипенема је настављена наредних девет дана, док је 39 контрола исти добијала у дози од 0,5 g/8h, 14 дана, са стопом смртности од 23,1%. Смањење броја смртних случајева у CRAI групи било је високо значајно; ($p<0,05$; $p=0,02$), као и сама студија са вредношћу NNT од само 5,5.

У британској студији са PAF антагонистом, из 1994 године, показан је низак утицај на смртност, у групи од 148 пацијената који су овај лек добијали, седам дана, у дози од

100 mg/24h, док је 138 контрола примало плацебо. Било је 10% умрлих у PAF и 15% у плацебо групи; ($p=0,131$). NNT= 20.

Саудијска студија из 2006 год., није доказала нарочиту корист од примене антиоксиданаса. Стандардно је лечено 39 испитаника, али је њих 19 примало дневно и 1g витамина Ц, интравенски, 10.000 јединица витамина А, интрамускуларно и 200 mg витамина Е, орално, 14 дана. Праћени су и оксидативни маркери у плазми: глутатион, супероксид димутаза и малондиалдехид. Без обзира на NNT вредност од 9,5 и укупну смртност од 5,12%, утицај витамина на њено смањење није био значајан; ($p>0,05$).

Конзервативно лечење и SAP

У кинеској студији са "индивидуалном постепеном хранљивом потпором" (ISNS), из 2002 године, 50 испитаника је добијало албумин, 10-20 g дневно уз TPN, затим, комбиновану, парентералну и ентералну исхрану и при крају лечења, само TEN. На искључиво TPN било је 50 контрола. Показано је да у погледу смртности није било разлика између "ISNS" и контролне групе; 14 % наспрам 20 %; ($p>0,05$). NNT =16,6.

У студији спроведеној у Барселони 2006 године, 22 испитаника је храњено искључиво са 1,5-2 g протеина/kg и 30-35 kcal/kg дневно, 10 дана. Нутритивну формулу примало је 11 пацијената, назојејунално (NJ), док је 11 контрола са TPN храњено преко централне венске линије. У TEN групи није било смртних исхода, док је у TPN било 9,1%, због чега се утицај оваквог лечења не доводи у везу са значајним смањењем смртности; ($p>0,05$). NNT =10,9.

Глазговска пилот студија, из 1997 године, на 27 испитаника са назогастричном (NG) исхраном, није показала нарочиту корист од исте, у односу на 22 контроле са NJ исхраном. Без обзира на пут примене, сви испитаници су добијали по 1 kcal/ml и 40 g/l протеина, у дози од 30-100 ml/h, највише 2000 kcal дневно, све време лечења. Умрло је пет у NG и седам испитаника у NJ групи; ($p>0,05$). NNT =7,5.

Руска студија из 2002 године, је дефинитивно потврдила предност седмодневне TEN у 35 испитаника, NJ храњених 1,5 g-ом протеина и са 30 kcal/kg дневно, наспрам 34 контрола са TPN (10% декстроза, 10% емулзије масти и 10% аминокиселински раствори). У TPN групи умрло је 35%, а у TEN, свега 6%;

($p=0,003$). Студија је била статистички, али и клинички значајна, јер је NNT био 3.4.

Проспективна студија из 2006 године у Нехру болници, у Индији, није показала значајнији утицај TEN на ARR од смртног исхода у 25 испитаника иницијално храњених нутритивним формулама, унутар 72 сата од пријема и током наредних 14 дана. Укупни дневни унос био је 2,500-2,700 kcal и 120-130 g протеина, брзином од 20-30 ml/h. Исти протокол је примењен и у 25 контролних пацијената са TPN. У TEN групи, било је 20% умрлих у односу на 16% контролне групе; ($p=1,000$). NNT = 25.

Канадска студија из 2001 године је упоредила 10 испитаника на ентeралној исхрани (Peptamen®), 25 ml/h, са постепеним повећавањем за по 10 ml/h, сваких 6 сати, са 18 контрола које су парентерално добијале 10% декстрозу и емулзије масти (Intralipid®). Дневни унос за обе групе био је 25 kcal/kg и 1,5 g/kg протеина дневно. Умрло је 15,8% контрола, док у TEN групи није било смртних случајева; ($p>0,05$). NNT= 6,4.

Кинеска студија спроведена од 2003 до 2007 године, показала је корисне ефекте TEN на 53 испитаника који су били храњени имуно-нутритивном формулом, са дневним уносом од 20 ml/h, 25-30 kcal/kg и 1,5 g/kg протеина. Контролна 54 испитаника на TPN, добијала је растворе гликозе, витамина, минерала, у количини од 2000 ml и 250 ml 20% емулзија масти, са 25-30 kcal/kg и 1,2 g/kg протеина дневно.

Студија је клинички значајна јер NNT износи 3.2, а смртност 42.6% у TPN и 11,3% у TEN групи; ($p<0,05$).

Рандомизована, двофазна Будимпештанска студија из 2002 године, са ентeралном исхраном, без обзира на вредности NNT од 4,8, није значајно утицала на смртност; ($p>0,05$). Заправо, 10 пацијената са TPN добијало је 5-16 дана, интравенски, 3 g/kg 10% декстрозе, 1-1,5 g/kg 10% аминокиселинских раствора и 0,8-1,3 g/kg 10% или 20% емулзија масти са 30 kcal/kg дневно. Имунонутритивну формулу, са 40 kcal/ml/h и 22,5 g/500 ml протеина преко NJ сонде, добијао је 21 пацијент, 5-9 дана. Антибиотик је примењиван уз ентeралну исхрану, од четвртог дана, на 12 h, код 14 пацијената.

Кинеска студија са нискомолекуларним хепарином (LMWH), окончана 2004 године, указала је на значајно нижу смртност, 10,4 %, у групи од 135 испитаника који су поред ста-

ндардног лечења исти добијали седам дана, у дози од 100 μ g/kg дневно. Смртност 130 контрола са стандардном терапијом била је 30,6 %; ($p<0,05$). Клиничку значајност студије потврдила је и вредност ARR-а од 20,2 и NNT-а од 4,9.

ДИСКУСИЈА

Анализа резултата студија са CRAI инхибиторима протеазе, интравенском суплементацијом AGD-а и раном, високо-запреминском CVVH, указује на предност нових метода у лечењу SAP у односу на такође, веома значајне и корисне ефекте од примене LMWH и TEN, потврђене у многим студијама. Такође, после деценије испитивања, студије са ентeралном исхраном потврђују њену важну улогу у одржавању интегритета црева, чиме се умањује тежина болести, оксидативни стрес и утиче на исход лечења. Резултати неких, клинички значајних студија са TEN, указују и на неопходност увођења имунонутритивних формула са глутамином. Стварањем "протеина топлотног шока 70", глутамин подстиче рапидну пролиферацију лимфоцита и ентероцита чиме појачава цревну баријеру за микроорганизме, а смањује интестиналну атрофију и продукцију интестиналних проинфламаторних цитокина. Такође, смањена пропустљивост црева, у смислу бактеријске транслокације, повезана је са изузетно ниском смртношћу од инфициране некрозе панкреаса⁸⁻¹¹. Потпуним NJ храњењем у односу на NG, "штеди" се панкреас. Заправо, пласирањем сонде од Трајцовог лигамента ка дисталном јејунуму, "прескочено" је достављање хранљивих састојака у желудац и дванаестопалачно црево, чиме је избегнута стимулација егзокрине панкреасне секреције^{6,12}. Додатно, примећено је да рана NJ исхрана смањује развој вишеструке органске слабости и септичних компликација¹³. Клинички значајна терапијска и специјална анти-тромбинска активност LMWH, снажнија је од нефракционираног хепарина, што потврђује кинеска студија из 1998 године. Новија истраживања показују да утицајем на микроциркулацију запаљеног панкреаса, LMWH може смањити ослобађање инфламаторних медијатора, смањењем активности нуклеарног фактора капа-Б, у нисходној регулацији нивоа фактора туморске некрозе алфа (TNF-alfa) и интерлеукина 6 (IL-6)¹⁴.

У студијама са "step-up" приступом, доста добра контрола извора инфекције, доводи се у

везу са понављаним ендоскопским дренажама инфицираних течних колекција и минимално инвазивним, ретроперитонеалним уклањањем "инфицираног" некротичног ткива. С обзиром на минималну трауму, комфор и једноставност приликом ретроперитонеалног, трансперитонеалног или трансгастричног увођења ендоскопа, са постепеним хируршким дебридманом, повећава се и ризик од накнадног уношења инфекције, што у поређењу са "отвореним" приступом и комплетним уклањањем некрозе, нема утицаја на смањење смртности, али је значајно смањена појава неинфективних компликација, посебно лапарокела. Дебридман се изводи прстенастим форцепсом, преко перкутаног дрена, под контролом камере и сукцијом некротичног материјала^{15,16}. Премда једноставнија и лакша за извођење, Селдинцорова техника трансхепатичног увођења игле од 18 F, под контролом ултразвука, погодна је за пацијенте са заглављеним каменцима у ампули холедоха или спазмом Одијевог сфинктера, код којих није могуће урадити ERCP са EP-ом, с обзиром на приближно исту учесталост смртних исхода¹⁷.

Рана примена AGD-а због опоравка ћелијских заштитних механизма утиче и на имунске механизме, метаболички стрес, отпорност цревне баријере на хипоерфузију и бактеријску транслокацију, развој септичних компликација и клинички значајно смањење смртности⁹. Инхибитори протеазе испољавају широку инхибиторну активност на ензиме панкреаса, коагулациони систем, продукцију проинфламаторних цитокина и систем комплекса, али механизам њихове активности је и даље нејасан. Студије њихове ефикасности почињу шездесетих, а настављене су деведесетих година прошлог века. Непрекидна седмодневна интравенска примена високих доза аprotинина и габексат-месилата, у овим студијама, не утиче значајно на смртност пацијената, зато што исхемија и оштећена микроциркулација отежавају продирање ових лекова у ткиво панкреаса. То потврђују и мета-анализе RCTs из 2004-те године⁶.

Стална локална примена одређених доза нафамостат-месилата преко једне од артерија које запаљени панкреас снабдевају крвљу, драматично повећава његову ткивну концентрацију, што значајно смањује стопу смртности, па је од изузетне користи за клинички рад¹⁸. У Јапану данас, све већу примену налази рана, CVVH. Услед апсорпције за полиметилметакрилатну мембрану уклањају се проинфламаторни цитокини: TNF-alfa, IL-1

beta, IL-6 и TNF-alfa рецептор, чиме је значајно смањена смртност од SAP; то указује на потребу за њеном све већом клиничком применом^{6,7}.

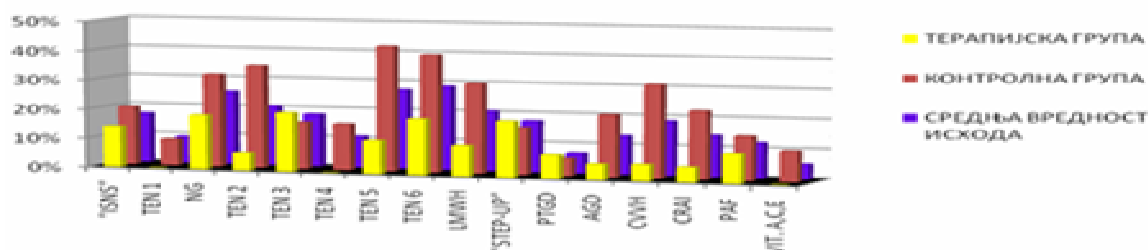
Да мали молекули и хуморални посредници запаљења имају битну улогу у настанку компликација, показује и студија са PAF антагонистима. Значајно смањење локалних компликација, синдрома системског инфламаторног одговора и системске сепсе, приписује се њиховом утицају на IL-8 и E-selectin. Међутим, у погледу органске слабости и смртних исхода, нису забележени корисни ефекти од употребе ових лекова. Додатно, њихова системска примена није оправдана и повезује се са настанком срчаних удара, али и других кардиоваскуларних компликација¹⁹.

Примена витамина А, Ц и Е, као егзогенних "чистача" слободних радикала током ћелијског оштећења у SAP, нажалост, није имала значајан позитивни утицај на смањење ризика од смртног исхода. Прво, овом студијом је потврђена логична претпоставка да су некротичне ћелије практично неповратно оштећене, па отуда и њихова неспособност да "одговоре" на спољашње стимулусе. Друго, нису уочене значајне промене у концентрацијама ендогених антиоксиданаса, измерених током студијског периода, 1. и 7. дана, као ни на контролним снимцима трбуха. Из свега произилази да су лака и средње-тешка форма болести, одговарајући терапијски "прозор", за ефикасно деловање ових антиоксиданаса, што није случај када је у питању SAP, па су корисни ефекти од њихове употребе минимални²⁰.

ЗАКЉУЧАК

Континуирана регионална артеријска инфузија инхибиторима протеазе у комбинацији са антибиотиком, интравенска суплементација аланил-глутамин дипептида и рана, високо-запреминска континуирана вено-венозна хемофилтрација, показале су најбољи резултат у лечењу пацијената са тешким акутним панкреатитисом. Такође, употреба нискомолекуларног хепарина и тоталне ентралне исхране значајно је утицала на смањење ризика од смртног исхода (график 1). С обзиром на добре ефекте лечења, примена наведених стандардних и нових метода је значајна за клиничку праксу. Ограничавајући фактор у коначној клиничкој процени њихове терапијске ефикасности био је мали узорак, па исту треба потврдити у будућим истраживањима, на већем узорку испитаника.

График 1. Средња вредност и проценат умрлих пацијената од SAP по групама, лечених различитим методама



ЛИТЕРАТУРА:

- Garg PK. Acute Pancreatitis-ECAB. New Delhi: Elsevier Health Sciences, 2010.
- Forsmark CE. Pancreatitis and its complications. Totowa: Humana Press Inc., 2005.
- Klingensmith ME. The Washington Manual of Surgery. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- Balthazar EJ. Imaging of the Pancreas: Acute and Chronic Pancreatitis. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2007.
- Gloor B, Schmidtman AB, Wormi M, Ahmed Z, Uhl W, Büchler MW. Pancreatic sepsis: prevention and therapy. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2002; 16: 379-90.
- Hirota M, Takada T, Kitamura N, et al. Fundamental and intensive care of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010; 17: 45-52.
- Jiang HL, Xue WJ, Li DQ, et al. Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2005; 11: 4815-21.
- Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: The French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. Crit Care Med 2006; 34: 598-604.
- Xue P, Deng LH, Xia Q, et al. Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage. World J Gastroenterol 2008; 14: 474-8.
- Wu XM, Ji KQ, Wang HY, Fu Li G, Zang B, Min Chen W. Total Enteral Nutrition in Prevention of Pancreatic Necrotic Infection in Severe Acute Pancreatitis. Pancreas 2010; 39: 248-51.
- Doley RP, Yadav TD, Wig JD, et al. Enteral Nutrition in Severe Acute Pancreatitis. JOP. J Pancreas 2009; 10: 157-62.
- Louie BE, Noseworthy T, Hailey D, Gramlich LM, Jacobs P, Warnock GL. 2004 MacLean-Mueller Prize Enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment. Can J Surg 2005; 48: 298-306.
- Ola h A, Pardavi G, Bela'gyi T, Nagy A, Issekutz A, Mohamed GE. Early Nasojejunal Feeding in Acute Pancreatitis Is Associated With a Lower Complication Rate. Nutrition 2002; 18: 259-62.
- Sheng LX, Fu Q, Qin LJ, et al. Low Molecular Weight Heparin in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis: A Multiple Centre Prospective Clinical Study. Asian J Surg 2009; 32: 89-94.
- Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. A Step-up Approach or Open Necrosectomy for Necrotizing Pancreatitis. N Engl J Med 2010; 362: 1491-502.
- Besselink MG, Van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, et al. Minimally invasive 'step-up approach' versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotizing pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial. BMC Surgery 2006; 6: 6.
- Yu W, Li W, Wang Z, Ye X, Li N, Li J. Early percutaneous transhepatic gallbladder drainage compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography and papillotomy treatment for severe gallstone associated acute pancreatitis. Postgrad Med J 2007; 83: 187-91.
- Piavscik M, Rydzewska G, Milewski J, et al. The Results of Severe Acute Pancreatitis Treatment With Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitor and Antibiotic. A Randomized Controlled Study. Pancreas 2010; 39: 863-7.
- Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. Gut 2001; 48: 62-9.
- Bansal D, Bhalla A, Bhasin DK, et al. Safety and Efficacy of Vitamin-based Antioxidant Therapy in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial. Saudi J Gastroenterol. 2011; 17: 174-9.