

РАЦИОНАЛНА ПРИМЕНА ЛЕКОВА КОД АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Никола Росић

Служба за клиничку фармакологију,
Клинички центар Крагујевац, Крагујевац

RATIONAL DRUG USE IN ACUTE PANCREATITIS – CASE REPORT

Nikola Rosić

Department of clinical pharmacology,
Clinical center Kragujevac, Kragujevac

Примљен/Received: 20.1.2011.

Прихваћен/Accepted: 15.3.2011.

СКРАЋЕНИЦЕ

АЛП – алкална фосфатаза,
АЛТ – аланин аминокотрансфераза,
аПТТ – активирано парцијално тромбoplastинско време,
АСТ – аспартат аминокотрансфераза,
БМИ – индекс телесне масе,
ГГТ – гама глутамил трансфераза,
ЕРЦП – ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија,
ЕХО – ултразвучни преглед,
ИНР – међународни нормализовани однос протромбинског времена пацијента и стандарда,
КИ – кристални инсулин,
ЛДХ – лактат дехидрогеназа,
РДГ – рендгенографија,
Хгб – хемоглобин,
Хцт – хематокрит,
ЦРП – Ц – реактивни протеин,
ЦТ – компјутеризована томографија

САЖЕТАК

Акутни панкреатитис је нагло настало запаљење гуштераче код кога њени ензими врше разлагање саме жлезде. Два најважнија узрока акутног панкреатитиса су алкохолизам и жучни каменци. Лечење се састоји од надокнаде волумена, аналгезије, смањења егзо-

крине функције панкреаса, ентералне исхране и евентуално респираторне и бубрежне потпоре и оперативног лечења.

У овом раду приказан је пацијент који долази у болницу због болова у стомаку што трају неколико дана уназад, праћених повраћањем. На пријему су уочене патолошке вредности лабораторијских анализа (леукоцити - 19,7 x 10⁹/л, хематокрит – 0,32, амилаза – 52569 IU/l, липаза – 4750 IU/l, Ц реактивни протеин – 152 IU/l, албумини – 25 g/l), а касније и неке друге вредности (АСТ – 80 IU/l, АЛТ – 127 IU/l, ГГТ – 362 IU/l). Током дијагностиковања су урађени РТГ, ЕХО и ЦТ, као и езофагогастродуоденоскопија. Том приликом је установљено да пацијент има калкулозу жучне кесе, плеурални излив и акутни панкреатитис праћен асцитесом. Није урађена операција, јер је дошло до опоравка, а и није било знакова инфекције.

Код пацијента нису урађене све предвиђене дијагностичке процедуре (ЕРЦП, биопсија ткива панкреаса са микробиолошким претрагама). Поштујући начела рационалне примене лекова, као и протокола у лечењу ове болести који важи у Клиничком Центру "Крагујевац" у Крагујевцу уочавамо да су неки лекови (антибиотици, албумин) ординирани пацијенту неоправдано тј. мимо прото-

кола и на тај начин повећали трошкове лечења, а без побољшања стања пацијента или скраћења болничког лечења.

Кључне речи: акутни панкреатитис, рационална примена лекова, поштовање протокола

ABSTRACT

Acute pancreatitis is a sudden inflammation of pancreas where its enzymes autodigest the gland. Two main causes of acute pancreatitis are alcoholism and billiar calculosis. Treatment consists of preventing dehydration, analgesia, decrease of pancreatic exocrine function, enteral nutritional support, respiratory and renal function support and surgery.

The patient presents with abdominal pain that lasts for few days and is followed by vomiting. Laboratory tests first revealed abnormal values of blood count and pancreas enzymes (leucocytes -19,7 x 10⁹/L, hematocrit – 0,32, amylase – 52569 IU/L, lipase – 4750 IU/L, CRP – 152 IU/L, albumins – 25 g/L), followed by abnormal values of liver enzymes (AST – 80 IU/L, ALT – 127 IU/L, GGT – 362 IU/L). Further diagnostic procedures showed billiary calculosis, pleural effusion and acute pancreatitis with ascites. No surgery was performed, due to the lack of infection and the signs of the patient going into recovery.

It was observed that not all diagnostic procedures that exist in the protocol of treatment, such as ERCP or biopsy of pancreatic tissue with microbiological investigation, were performed. Considering the rules of rational drug therapy, as well as the protocols that are to be applied in Clinical center "Kragujevac" in Kragujevac, it was observed that some drugs (antibiotics and albumin) were not used in a proper manner, i.e. in compliance with the protocol, which increased the cost of the treatment without improving the patient health or shortening the hospital stay.

Key Words: acute pancreatitis, rational drug use, compliance with the protocol.

УВОД

Акутни панкреатитис је нагло настало запаљење гуштераче код кога њени ензими врше разлагање (аутодигестију) саме жлезде и околног ткива. Болест карактерише делимично одумирање ткива панкреаса и крварење на појединачним местима, а у најтежим облицима болести долази до масивног пропа-

дања и одумирања ткива уз јако крварење из локалних крвних судова. Болест је важна због могућих тешких компликација, па и смртног исхода који се може развити¹.

Два најважнија узрока акутног панкреатитиса су алкохолизам и жучни каменци. Инфекције, траума панкреаса и лекови су далеко ређи узроци болести. Алкохолизам је веома чест узрок панкреатитиса и то више код мушкараца (60%). Жучни каменци су чешћи узроци панкреатитиса код жена (70%) него код мушкараца, посебно старијих од 60 година, као и када је жучни каменац мањи од 5 mm или постоји микролитијаза². У последње време се смањује учесталост овог узрока, јер се болести жучних путева све боље лече.

Абдоминални бол је главни симптом болести. Бол је оштар по интензитету, сталан и шири се у виду појаса. Бол је интензивнији у лежећем положају и болесницима је лакше када седе и погну се напред. Бол се појачава приликом поновног уноса хране. Осим тога врло често се јављају мука, повраћање, надутост трбуха, слабост, знојење, узнемиреност. Пацијент у анамнези често наводи обилан оброк или уживање алкохола неколико сати пре појаве бола. Трбух на додир нема мишићни одбрамбени рефлекс што је карактеристично за остале болести трбуха које дају слику "акутног абдомена". У најтежим облицима болести јако су изражени знаци шока (хиповолемијски), а на кожи око пупка и на слабинама могу се видети модре пеге као резултат обилног унутрашњег крварења. Панкреатитис прати и развој локалних (псеудоцисте, некроза, развој фистула и асцитес) и системских компликација.

Осим клиничке слике дијагнозу поткрепљују лабораторијски налази (амилаза, липаза, активирајући пептид трипсиногена, леукоцитоза, ЦРП, хипоалбуминемија) и друге дијагностичке методе (ЕХО и ЦТ)³. Постоје и прогностички показатељи акутног панкреатитиса: клинички у виду скала (Рансонова, Глазгов и АПАЦХЕ 2 скор), радиолошки (неконтрастни и контрастни ЦТ) и биохемијски (цитокени, панкреатички ензими).

Прве две недеље болести карактерише синдром системског инфламаторног одговора (СИРС) са поремећајем функција више органа као последица дејства различитих цитокина¹. Касније исход може бити компликован и инфекцијом панкреатичне и перипанкреатичне некрозе и секундарним поремећајем функција више органа¹. Акутни некротизи-

рајући панкреатитис се развија код око 15% пацијената са панкреатитисом са стопом морталитета до 35%⁴. Када некроза са инфекцијом захвати и панкреас и перипанкреатичну регију стопа морталитета може достићи и 70%⁵. Стопа морталитета је већа код инфекција које настају у почетку болести него код оних код којих се касније развила⁶. Инфекције су етиолошки посматрано углавном полимикробне и изазивају их аеробне и анаеробне бактерије⁶. Инфекције никада не настају од самог почетка болести отуда и, протоколарно, не примењујемо антибиотике у овој фази болести⁷.

Лечење тешког облика болести са лошом прогнозом се спроводи у јединици интензивне неге. Лечење се састоји од надокнаде волумена, аналгезије, ентералне исхране и евентуално респираторне и бубрежне потпоре и оперативног лечења, као и других фармаколошких мера (инсулин, блокатори протонске пумпе). Треба нагласити да се ентерална исхрана спроводи назојејуналном сондом, чиме се избегава стимулативни ефекат исхране на панкреатичну секрецију. Понекад је код пацијената који не толеришу ентералну исхрану неопходна тотална парентерална исхрана.

Операцију треба предузети код тешке упале а опструкцијом дуоденума, код инфициране некрозе панкреаса и код апсцеса. Операцију треба одложити ако је узрок камен у жучним водовима, а ЕРЦП треба урадити код развоја асцедентне упале жучног вода⁸.

Акутни панкреатитис је болест са лошом прогнозом. За прогнозу болести корисна је подела у три стадијума (Кумерл):

I - интерстицијски панкреатитис, смртност 0-5%,

II - некротизирајући панкреатитис са локалним некрозама, смртност 30%,

III - некротизирајући панкреатитис са ширењем у околне органе и на ретроперитонеални простор, смртност 80%.

Модифицирани Глазговски критеријум се користи за одређивање прогнозе акутног панкреатитиса:

- Леукоцити $> 15 \times 10^9/l$,
- Гликемија $> 10 \text{ mmol/l}$,

- ЛДХ $> 600 \text{ IU/l}$,
- АСТ $> 200 \text{ IU/l}$,
- Уреа (у серуму) $> 16 \text{ mmol/l}$,
- Калцијум (у серуму) $< 2 \text{ mmol/l}$,
- Албумини $< 32 \text{ g/l}$,
- Парцијални притисак кисеоника $< 8 \text{ kPa}$.

Што је присутно више горе наведених фактора, то је прогноза лошија (> 3 означава тежак акутни панкреатитис). Прогноза зависи и од узрочника акутног панкреатитиса.

У Клиничком центру "Крагујевац" у Крагујевцу постоји протокол о дијагностици и терапији акутног панкреатитиса. Након приказа случаја, у циљу процене рационалности примене лекова, биће дискутовано поштовање предвиђених процедура у протоколу^{7,8}.

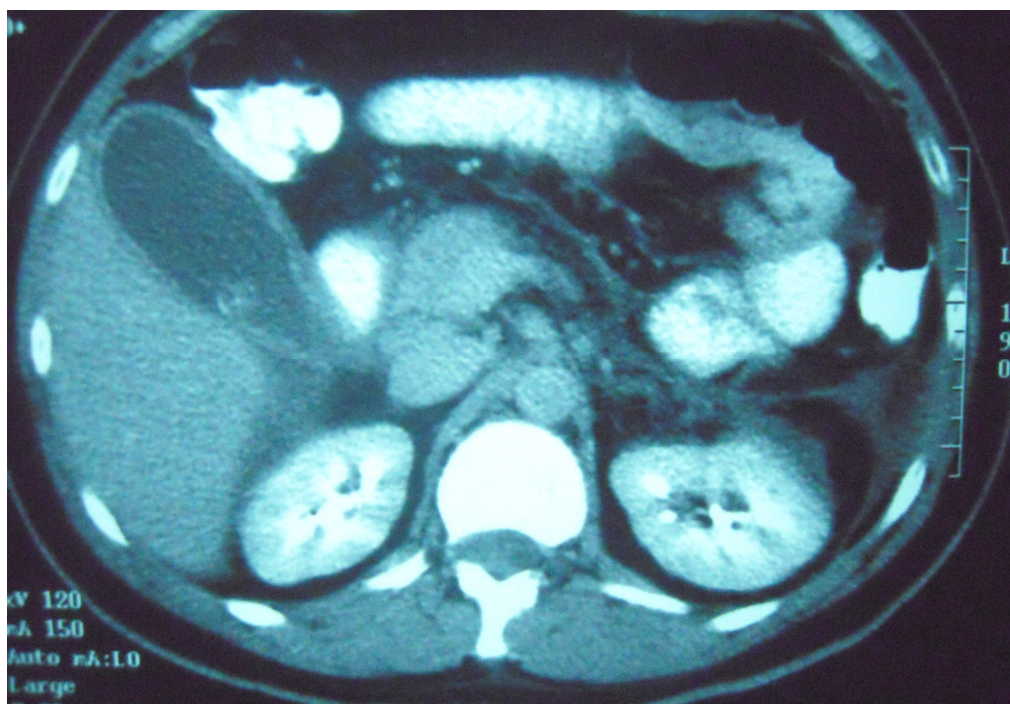
ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Болесник (мушког пола, стар 30 година) долази 14.12.2010. године на преглед због болова у стомаку који трају неколико дана уназад (од 11.12.2010. године), и који су били праћени повраћањем, док је пасажа столице и гасова била уредна, уз негирање било какве алергије на лекове. Прегледом је утврђено да је пацијент свестан, оријентисан, афебрилан и субиктеричан. Абдомен је у равни грудног коша, респираторно покретан, мек и палпаторно болно осетљив у пределу епигастријума и десног хипохондријума, без дефанса и перитонеалне реакције, са слободним килним отворима. Том приликом су урађени лабораторијски налази: леукоцити – $19,7 \times 10^9/l$ и амилазе – $52,569 \text{ IU/l}$. Болесник је примљен у јединицу интензивне неге и упућен на даља дијагностичка претраживања.

На ЕХО-прегледу абдомена (14.12.2010.) је уочена дилатација жучних путева, а у врату жучне кесе је примећен калкулус дијаметра 16,5 mm. Одмах по пријему пацијента у Јединицу интензивне неге је пласирана назогастрична сонда. Лабораторијске вредности измерене током хоспитализације су приказане у Табели 1.

Табела 1. Лабораторијске вредности током хоспитализације

Лаб.вр.	Датум	14.12	15.12	16.12	17.12.	20.12.	28.12.	4.1.	
	Референтне вредности	Јединица интензивне неге				Клиника за хирургију			
Еритроцити		3,76	4,31	4,82	4,2	4,83	4,96	5,03	
Хгб		110	126	135	134	135	140	141	
Хцт		0,32	0,37	0,41	0,37	0,41	0,43	0,42	
Леукоцити		19,7	12,2	14,2	13,6	8,6	7,3	5,7	
Тромбоцити		129	387	427	395	510	398	308	
аПТТ		42,4	28,4	19,6	24,9				
ИНР		2,64	1,89	1,19	1,13				
Укупни Протеини	64-83	42	55	54	62	57	62	58	
Албумини	35-52	25	33	34	36	39	46	47	
Глобулини		17	22	20	26	18	16	11	
Фибриноген					2,4				
Гликемија	3,8-6,1	5,2	6,4	5,9	7,3	6,3	6,2	6,2	
Уреа	3-8	4,6	5,4	5,4	5,0	3,3	3,1	3,0	
Креатинин	49-106	63	65	72	81	74	80	83	
АСТ	0-40		41	55	42	80	51	27	
АЛТ	0-40		67	87	102	127	100	90	
ГГТ	7-50		101		237	362	180	335	
Билирубин укупни	5,0-21		11,8	32,3	16,7	13,3	16,9	11,6	
Билирубин директни	0,1-3,4		7,1	11,4	6,7	7,6	5,6	3,7	
ЦРП	0-5	152				13,1	<5	<5	
Амилазе	28-104	52569	41			51	33	35	
Липазе	8-57	4750							
АЛП	34-104					108	90	146	



Слика 1. Патолошки налаз на овом ЦТ скену приказује поред волуминознице главе панкреаса, задебљао зид и калкулус у жучној кеси.

Касније (15.12.2010.) је урађен и ЦТ-абдомена са налазом који је прецизније поставио фокус патолошких промена и указао на праву дијагнозу, што је приказано на слици 1: волуминознија глава панкреаса, перипанкреатичне тракасте промене између којих су мање количине течности, што указује на инфламацију панкреаса. Течност је примећена и у хепатопорталном рецесусу, периспленично и периренално лево.

У даљем току хоспитализације урађени су и контролни прегледи:

- Контролни ЕХО (27.12.2010.): нема дилатације жучних путева који су на претходном прегледу били дилатирани, у жучној кеси се налази густи садржај и два калкулуса у лумену 13 мм и у врату 10 мм дијаметра, док је зид жучне кесе едематозан и дебљине 7 мм.
- Контролни РДГ плућа (29.12.2010.): нема присутних излива у костопреничним синусима.
- Контролни ЦТ абдомена (4.1.2011.): жучна кеса задебљалог зида, калкулуси присутни интралуминално, присутна перихолецистична инфламаторна реак-

ција, панкреас јасно ограничен, уредног облика и величине, перипанкреатично прожет хипердензним тракама, без присуства течности. Минимална количина течности примећена је перихолецистично и у Морисоновом рецесусу.

ДИСКУСИЈА

У Клиничком центру Крагујевац 15.10.2010.године је усвојен Протокол о дијагностици и терапији акутног панкреатитиса⁷. Описани протокол се примењује у свим медицинским организационим јединицама Клиничког центра "Крагујевац", а пре свега у Ургентном центру, Центру за анестезију и реанимацију и Клиници за хирургију. За примену овог протокола одговорни су директор Ургентног центра, директор Центра за анестезију и реанимацију и директор Клинике за Хирургију.

Поштовање дијагностичких процедура за постављање адекватне дијагнозе акутног панкреатитиса је приказано у табели 2, као и процене тежине клиничке слике и адекватне прогнозе тока болести.

Табела 2. Поштовање протокола дијагностике акутног панкреатитиса од стране лекара

Протокол дијагностиковања акутног панкреатитиса	Протокол дијагностиковања приказаног пацијента	Усклађеност са протоколом
Пријем у Ургентни центар ако је старији од 55 година, БМИ већи од 30, плеурални излив или дисфункција органа. Мерити липазу и амилазу.	<ul style="list-style-type: none"> • Постојао је плеурални излив, • Липаза 4750 ИЈ/Л (95x веће), • Амилаза 52569 ИЈ/Л (520x веће). 	<i>Примеђен протокол</i>
У првих 48 сати по пријему одредити Апач 2 или Глазгов скор, ЦРП и Хцт одмах, после 12-24 сата од пријема. Установити тренд у првих 48-72 сата.	<ul style="list-style-type: none"> • ЦРП висок, Хцт низак. • Постојао је тренд спорог опоравка 	<ul style="list-style-type: none"> • Нису урађени сви параметри за скор (за Глазгов и Рансон критеријум нису урађени ЛДХ и серумски калцијум)
Одмах по пријему урадити ултразвучни преглед панкреаса и билијарних путева за утврђивање евентуалне билијарне етиологије	<ul style="list-style-type: none"> • Ултразвучни преглед је урађен (због метеоризма се панкреас лоше види, али је установљена калкулоза). 	<i>Примеђен протокол</i>
3-7 дана по пријему урадити спирални ЦТ скен са контрастом код тешких форми (сепса, прогресија или попуштање више органа) да би се утврдила некроза.	<ul style="list-style-type: none"> • Урађен је ЦТ није примећена некроза, већ је само волуминознија глава панкреаса, перипанкреатично су примећене тракасте промене између којих су мање количине течности, што указује на инфламацију панкреаса. Течност је примећена и свуда у абдомену. 	<i>Примеђен протокол</i>

После 7-14 дана од пријема, ако постоји сумња на инфекцију некрозе, урадити пункцију танком иглом са микробиолошким прегледом или спирални ЦТ скен ради откривања мехурића гаса.	<ul style="list-style-type: none"> ЦТ скен је рађен, али нису примећени мехурићи гаса. 	<ul style="list-style-type: none"> Није урађена пункција танком иглом, као ни микробиолошки прегледи, јер је пацијенту емпиријски иницијално ординирао антибиотик супротно упутству протокола.
На сваких 7 дана понављати пункцију танком иглом ако постоји сумња на инфекцију некрозе, а претходном пункцијом није откривена.	<ul style="list-style-type: none"> Није рађена, јер није било сумње на инфекцију 	<ul style="list-style-type: none"> Пацијенту је емпиријски иницијално ординирао антибиотик, што није у складу са протоколом.

На основу упоређивања примењених дијагностичких процедура уочавамо да неке интервенције нису спроведене. ЕРЦП није урађен иако је на ЕХО-у потврђена калкулоза жучне кесе, а евидентно је да велики калкулус није довео до опструкције жучних путева, већ се вероватно радило о неком мањем калкулусу, што је контролни ЦТ и потврдио. Ипак, треба напоменути да се овде ради о условној повреди протокола, јер ЕРЦП је индикован у акутном панкреатитису само ако је каменац узрок опструкције жучних путева и жутице, што се код приказаног случаја не може са сигурнишћу рећи. Такође, није ниједном урађена пункција танком иглом са микробиолошким прегледом. Спирални ЦТ скен је урађен и допринео је постављању тачне дијагнозе, али није објашњавано да ли су

откривени мехурићи гаса, за шта постоји могућност обзиром на постављену дијагнозу.

У лечењу болесника је било још више одступања од важећег протокола што је приказано у табели 3. Већ на самом пријему пацијенту је ординирао инфузиони раствор 20% албумина 50 ml/8 сати иако је вредност албумина била већа од оне коју је протоколом требало лечити. Следеће одступање се односи на ординирање антибиотика (амп. меропенем 1 g/8 сати) током првих 9 дана лечења, а да при том није било никаквих знакова инфекције, са чиме су током визита и извештавања на јутарњим састанцима, били практично упознати сви лекари у Центру за анестезију и реанимацију (4 дана) и на Клиници за хирургију (5 дана)^{8,9}.

Табела 3. Поштовање протокола лечења акутног панкреатитиса од стране лекара

Протокол лечења акутног панкреатитиса	Протокол лечења приказаног пацијента	Одступања од протокола
Фаза 1. Терапија подршке: кисеоник 2 дана, агресивна рехидрација према диурези, виталним знацима и снижењу хематокрита, меперидин 100mg на 4-6 сати или епидурална аналгезија.	<ul style="list-style-type: none"> Пацијент рехидриран 2,5-4 l/дан. Коришћени су трамадол и Баралгетас® као аналгетици. 	<ul style="list-style-type: none"> Пацијенту није ординирао кисеоник, као ни епидурална аналгезија, као ни меперидин.
Фаза 2. Ентералну исхрану почети после 3-5 дана, ако је болест тешка, па пацијент неће дуго узимати храну. 80% пацијената толерише назогастрични, а остали назојејунални пут примене хране.	<ul style="list-style-type: none"> Пласирана назогастрична сонда, 2. дана пласирана тролуминална сонда за ентералну исхрану, Примењена ентерална исхрана од 1. дана хоспитализације. 	<ul style="list-style-type: none"> Одступило се од ординирања ентералне исхране 3-5 дана по пријему
Фаза 3. У првој недељи НЕ примењивати антибиотике због панкреатитиса, од друге недеље само ако има знакова инфекције (користити карбапенеме).	Одступање од протокола <ul style="list-style-type: none"> Антибиотици примењени одмах по пријему 	<ul style="list-style-type: none"> Одступило се од протокола да се антибиотици не примењују од почетка болести. Треба имати у виду да су се прве тегобе јавиле 3 дана пре пријема, па је требало одложити примену антибиотика бар до завршене дијагностике.

Фаза 4. Оперативно лечење после 3. недеље, када је доказана инфекција некрозе.	<ul style="list-style-type: none"> • Није било инфекције некрозе, па није ни оперисан. 	<i>Примењен протокол</i>
Фаза 5. ЕРЦП са отклањањем камена уколико је тежак панкреатитис, постоји холангитис, пацијент нема жучну кесу и опструкција перзистира. Урадити у првих 72 сата од почетка болести.	<i>Одступање од протокола</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ЕРЦП није спроведена
Принцип 1. Не користити Сандостатин® у лечењу акутног панкреатитиса, јер је неефикасан, а не може погоршати стање пацијента.	<ul style="list-style-type: none"> • Сандостатин® није коришћен 	<i>Испоштован протокол</i>
Принцип 2. Албумине примењивати само ако је концентрација нижа од 20 g/l. Пратити одговор на примену албумина и процењивати њену сврсисходност у датом тренутку.	<i>Одступање од протокола</i> <ul style="list-style-type: none"> • Албумини ординирани одмах по пријему иако је вредност виша од предвишене за надокнаду 	<ul style="list-style-type: none"> • Вредност албумина на пријему је била 25 g/l, а након тога још виша и са сталним трендом раста

У тренутку састављања овог извештаја, болесник је био пред скорим отпусом из Клиничког центра, скоро сасвим опорављен и у очекивању нове интервенције везано за калкулозу жучне кесе.

ЗАКЉУЧАК

Када се говори о рационалној примени лекова, уочава се да су неки лекови (антибиотици, албумин) ординирани пацијенту, а да њихова употреба није била предвиђена протоколом. На тај начин повећани су трошкови лечења, а без побољшања здравственог стања пацијента и скраћења болничког лечења. Ради се о укупно 3 примљена раствора албумина и 27 ампула меропенема од 1 g, са вредношћу од око 85.000 динара.

На основу напред изнетог, можемо рећи да у овом случају није у потпуности поштован протокол дијагностиковања и лечења акутног панкреатитиса.

Обзиром на уочене пропусте у поштовању процедуре дијагностиковања и лечења акутног панкреатитиса руководство наведених организационих јединица као и руководство Клиничког центра "Крагујевац" би требало да предузме адекватне корективне мере, у циљу отклањања оваквих одступања у будућности.

Придржавање протокола дијагностике и лечења у рутинском раду је од помоћи и ле-

карима и пацијентима, а посебно у случају да лечење и рехабилитација не крену повољним током.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *J Pancreas* 2005; 6: 438-44.
2. Whitcomb D. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142-50.
3. Corsetti J, Cox C, Schulz T, Arvan D. Combined serum amylase and lipase determinations for diagnosis of suspected acute pancreatitis. *Clin Chem* 1993; 39: 2495-9.
4. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; 222: 57-65.
5. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999; 340: 1412-7.
6. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 2007; 245: 674-83.
7. Banks PA, Freeman ML, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-400.
8. Јанковић СМ. Протокол дијагностике и лечења акутног панкреатитиса. Клинички центар Крагујевац, 2010.
9. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 2524-36.