
Postup u těžké formy akutní pankreatitidy – současný stav

Vyhnánek F.¹, Vyhnánková I.²

¹Chirurgická klinika, Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Praha

²II. interní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Souhrn

Těžká forma akutní pankreatitidy (AP) se rozvine u více než 1/4 nemocných s akutním zánětem slinivky břišní. Závažnost AP je spojena s přítomností systémové a orgánové dysfunkce anebo nekrotizujícím procesem slinivky břišní. Rizikové faktory, určující nezávisle výsledek u těžké AP, jsou: časná multiorgánové selhání, infekce nekrózy a její rozsah. U více než 1/3 nemocných s nekrotizující pankreatitidou se rozvine pozdní fáze infekce nekrózy. Současné metody léčení u těžké formy AP vycházejí z doporučení stanovených na základě EBM znamenající snížení operační morbidita, úmrtnosti a doby hospitalizace u nemocných s infikovanou nekrózou pankreatu. Morbidita u těžké nekrotizující pankreatitidy je bifázická, vztažená k perzistenci orgánové nebo multiorgánové dysfunkce v časně fázi, a dále po prvním týdnu k sepsi vyvolané infikovanou nekrózou vedoucí k multiorgánovému selhání. Nemocní postižení časnou orgánovou dysfunkcí nebo rizikem rozvoje těžké formy AP vyžadují diferencovanou péči na oddělení intenzivní péče. Nejprůběžší je časná intravenózní náhrada tekutin s obnovou normální funkce hemodynamiky. Antimikrobiální profylaxe zatím neprokázala účinnost jako preventivní léčba. Časná enterální výživa snižuje výskyt místní a systémové infekce. Nedávný postup v konzervativní léčbě kontinuální regionální intraarteriální aplikací inhibitorů proteáz a antibiotik představuje léčebnou metodu snižující výskyt infekce, frekvenci chirurgické revize a také úmrtnost u těžké AP. Nemocní postižení infikovanými nekrózami s příznaky sepse, abscesem pankreatu nebo příznaky náhlé příhody břišní jsou indikováni k chirurgické nebo intervenční léčbě. Další indikací k časně operaci je abdominální kompartment syndrom. Přesnější a opakovaná revize EBM doporučení hraje prvořadou roli v optimalizaci očekávané účinnosti jednotlivých postupů u těžké AP a jejich provedení je spojeno se snížením úmrtnosti.

Klíčová slova: těžká forma akutní pankreatitidy – diagnóza – léčení

Abstract

The management of severe acute pancreatitis – state of the art

Necrotizing pancreatitis develops in about 25% of patients with acute pancreatitis (AP). The severity of AP is linked to the presence of systemic and organ dysfunctions and/or the necrotizing process. Risk factors determining independently the outcome of severe AP are early multi-organ failure, infection of necrotic tissue and extended necrosis. Up to one third of patients with necrotizing pancreatitis develop infection of the necrosis in the later course. Current methods of therapy in severe AP based on EBM treatment guidelines have resulted in decreased operative morbidity, mortality and length of hospital stay in patients with infected pancreatic necrosis. Morbidity of severe AP is biphasic, related to the persistence of organ or multiorgan dysfunction in the early phase and later after the first week due to sepsis caused by infected necrosis leading to the multi-organ failure syndrome. Patients who suffer early organ dysfunction or are at risk of developing a severe disease require intensive care treatment. Early intravenous fluid replacement is of foremost importance for restoring a normal haemodynamic function. Antimicrobial prophylaxis has not been shown to be an effective preventive treatment. Early enteral feeding results in a reduction of local and systemic infection. Conservative treatment with continuous regional arterial application of protease inhibitors and antibiotics is presented as a treatment method with reduced incidence of infection, rate of surgery and mortality in severe AP. Patients suffering an infected necrosis causing clinical sepsis, pancreatic abscess or surgical acute abdomen are candidates for surgical or interventional therapy. Another indication for early surgery is the abdominal compartment syndrome. Precise and repeated revision of the EBM treatment guidelines plays a primary role in optimizing the effectiveness of individual procedures in severe AP and their application is associated with decreased mortality.

Keywords: severe acute pancreatitis – diagnosis – treatment

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 1, s. 47–53.

Úvod

Akutní pankreatitida je častým onemocněním v chirurgické praxi představující přibližně 3 % ze všech přijetí na chirurgii s bolestí břicha [1]. Těžká forma akutní pankreatitidy se rozvine přibližně u 25–30 % nemocných s akutní pankreatitidou [1, 2]. Závažnost akutní pankreatitidy je spojena s přítomností systémové a orgánové dysfunkce a nebo nekrotizující pankre-

atitidy. Rizikové faktory nezávisle určující výsledek u těžké akutní pankreatitidy jsou časná multiorgánové selhání, infekce nekrózy a rozsah nekrózy (více než 50%). U více než 1/3 nemocných s nekrotizující pankreatitidou se rozvine v pozdní fázi infekce nekróz. Morbidita těžké akutní pankreatitidy je bifázická, v prvním týdnu ve vztahu k časně nebo perzistující orgánové nebo multiorgánové dysfunkci. Sepse vyvolaná infikovanou

nekrózou je příčinou syndromu multiorgánového selhání (MOFS), který se projeví v pozdější fázi po prvním týdnu onemocnění. Predikce vzniku sepse, MOFS nebo úmrtí byla objektivizována s tím, že nejpřesnější pro prognózu jsou hodnoty prokalcitoninu a IL-8. SOFA skóre (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) má význam v předpovědi výsledku v prvních 48 hodinách [2]. Denní vyhodnocení změn SOFA, reagující na léčebný postup, má vysokou předpovědní hodnotu. Kontrastní CT poskytuje nejvyšší diagnostickou přesnost pro určení rozsahu nekrotické pankreatitidy, a to při vyšetření týden po začátku onemocnění. Nemocní, kteří jsou postiženi časnou orgánovou dysfunkcí nebo rizikem rozvoje těžké formy onemocnění, vyžadují diferencovanou léčbu na oddělení intenzivní péče. Nejprůběžnější je časná, adekvátní náhrada tekutin s cílem úpravy hematokritu a obnovy normální funkce hemodynamiky [2]. Antibiotická profylaxe zatím neprokázala účinnost jako preventivní léčba. Časná enterální výživa podložena vysokým stupněm EBM snižuje výskyt místní a systémové infekce. Nemocní postižení infikovanými nekrózami, které jsou příčinou sepse, s abscesem pankreatu nebo s příznaky náhlé příhody břišní, jsou indikováni k časné intervenční nebo chirurgické léčbě [2, 3]. Nemocniční úmrtnost u těžké formy akutní pankreatitidy po intervenčním nebo chirurgickém debridement poklesla v centrech ošetřujících akutní pankreatitidu pod 20 %. Bylo prokázáno, že přetrvávající orgánové selhání a MOFS zvyšují úmrtnost u akutní pankreatitidy [2]. Přesnější a opakovaná revize „evidence – based“ standardů postupu u akutní pankreatitidy hraje prvořadou roli v hodnocení účinnosti tohoto postupu. Dodržení revidovaných doporučení u těžké formy akutní pankreatitidy je spojeno se snížením úmrtnosti [1].

Význam diagnostických modalit a skórovacích systémů pro stanovení průběhu

Diagnóza akutní pankreatitidy je většinou stanovena na základě:

1. Akutní ataky bolesti břicha a bolestivosti při vyšetření v epigastriu.
2. Zvýšení sérové hladiny pankreatických enzymů (amyláza, lipáza).
3. Výsledku vyšetření pomocí zobrazovacích metod (ultrazvuk, kontrastní CT a NMR).

Určení faktorů, kterými lze předpovědět závažnost onemocnění, morbiditu a úmrtnost, je v poslední době věnována řada studií [2, 4, 5]. Kombinace několika základních vyšetření může mít význam jako rychlý a přesný test pro předpověď závažnosti akutní pankreatitidy [6]. Z těchto vyšetření byl vytvořeno Panc 3 skóre se stanovením hodnoty nebo nálezu, který je rizikovým faktorem vzniku těžké formy akutní pankreatitidy: hematokrit > 44, body mass index > 30 a nález výpotku na RTG plic. Nejdůležitějším prediktorem těžké formy byla prokázána hodnota hematokritu, stejně tak i kombinace Panc 3 proměnných. Dalším z cytokinů, který byl měřen u těžké formy akutní pankreatitidy je IL-15 [28]. IL-15 je nový cytokin s řadou biologických vlastností, které má IL-2. Sérová hodnota IL-15 byla sig-

nifikantně zvýšená u těžké akutní pankreatitidy a korelovala s výsledky Ransonova a APACHE II skóre. Bylo prokázáno, že IL-15 je lepším prediktorem komplikací (orgánových dysfunkcí) než hodnoty CRP, IL-6 a IL-8. Stejně tak použití IL-15 pro předpověď úmrtí u těžké pankreatitidy se ukázalo jako lepší než CRP, IL-6 a IL-8. Z dalších ukazatelů pro předpověď vzniku těžké formy akutní pankreatitidy mají pozitivní předpovědní hodnotu elastáza polymorfonukleárů (PMN-E), katalytická aktivita sérové fosfolipázy (CA-PLA) [2], CRP a APACHE II. Z nich PMN-E je nejlepším ukazatelem v předpovědi těžké formy akutní pankreatitidy [7]. Posouzení významu několika skórovacích systémů jako faktorů vztažených k závažnosti onemocnění, úmrtnosti a morbiditě u akutní pankreatitidy se věnuje další recentní práce. Bylo prokázáno, že APACHE II, hodnota laktát dehydrogenázy, base excess a CT index závažnosti mají prognostickou hodnotu a CRP je spolehlivým markerem předpovědi úmrtnosti a morbidit [8]. Jako nezávislý rizikový faktor pro těžkou formu akutní pankreatitidy byla recentně zjištěna obezita. Je pravděpodobné, že obezita zvyšuje závažnost akutní pankreatitidy zesílením imunitní odpovědi na poškození [9]. V další studii byla prokázána jako nejlepší předpovědní hodnota průběhu akutní pankreatitidy získána Ransonovým a London's pancreatic size index skórovacím systémem [10]. Pro předpověď vzniku místních komplikací jsou lepším prediktorem kritéria získaná CT vyšetřením. Krátkodobé opakované CT vyšetření je důležité pro zhodnocení akutní pankreatitidy [4]. Stejný výsledek byl získán při vyhodnocení Balthazarova skórovacího indexu závažnosti pomocí CT (CTSI) pro odhad závažnosti a výsledku u akutní pankreatitidy, jenž má vyšší senzitivitu než APACHE II a Ransonovo skóre, a to při předpovědi vzniku komplikací a úmrtnosti u této choroby [11]. Z dalších zobrazovacích metod bylo provedení nukleární magnetické rezonance u akutní pankreatitidy hodnoceno z hlediska získání informací o její závažnosti a prognóze. Při porovnání s kontrastním CT vyšetřením bylo prokázáno, že NMR je srovnatelná s CT v časném hodnocení závažnosti průběhu akutní pankreatitidy a obě metody jsou srovnatelné v předpovědi místních a systémových komplikací akutní pankreatitidy. Potencionální přednost NMR spočívá v detekci choledocholitíazy a pankreatického krvácení [12]. Zařazení monitorování nitrobřišního tlaku jako prognostického markeru u těžké formy akutní pankreatitidy bylo sledováno na základě předchozích studií, které dokumentovaly, že těžká akutní pankreatitida je jednou z hlavních příčin zvýšení nitrobřišního tlaku [13]. U skupiny nemocných se závažným zvýšením nitrobřišního tlaku byla úmrtnost a hodnota APACHE II velmi hodně zvýšená v porovnání s nižším stupněm (úmrtí 39,7 vs 9,2 %, APACHE II 23,15 ± 7,42 vs 15,95 ± 5,35). Na základě těchto výsledků je navrženo použití měření nitrobřišního tlaku jako markeru závažnosti a prognózy těžké akutní pankreatitidy. V další studii [15] bylo prokázáno, že zvýšení nitrobřišního tlaku u těžké akutní pankreatitidy je spojeno s rozvojem časného orgánového selhání, což se odrazilo ve

zvýšení úmrtnosti (u skupiny nemocných s nitrobrříšním tlakem 25–33 mm Hg byla úmrtnost 50%). Podle této studie je časté měření nitrobrříšního tlaku během léčby na oddělení intenzivní péče důležité pro optimalizaci brříšního perfuzního tlaku a rozpoznání skupiny nemocných, kteří mají potencionální benefit z dekompresivní laparotomie. Dále bylo zjištěno, že maximum nitrobrříšního tlaku bylo větší u nemocných se SIRS, s MOF, se zvýšením počtu nebo objemu nitrobrříšních kolekcí tekutiny, dále u nemocných vyžadujících aspiraci nekrózy pro suspektní infekci a s pozitivním výsledkem mikrobiologického vyšetření a také pozitivní hemokulturou. Stejně tak bylo maximum nitrobrříšního tlaku významně vyšší u nemocných vyžadujících podání vazoaktivních látek, totální parenterální výživy, operační léčbu pro komplikace a také u zemřelých. Měření nitrobrříšního tlaku je proto dobře použitelnou, levnou a snadnou metodou k určení prognostického markeru vývoje a komplikací u akutní pankreatitidy.

Diagnóza infikované nekrózy je rozhodující pro včasnou indikaci chirurgické léčby. Diagnóza pomocí invazivní metody, jako je aspirace tenkou jehlou, je zatížena rizikem sekundární pankreatické infekce. Byl proto vyhodnocen význam rutinních klinických testů ke stanovení doby postižení nekróz infekcí, kdy je již indikována aspirace tenkou jehlou. Bylo prokázáno, že počet leukocytů a hodnota CRP jsou významné pro rozlišení mezi sterilní a infikovanou nekrózou [15]. Jako hraniční hodnoty byly zjištěny u CRP 81 mg · l⁻¹ a 13 · 10⁹ l⁻¹ leukocytů. Předpovědní význam pro infikovanou nekrózu je přibližně 1,4%, jestliže jsou obě hodnoty nižší než stanovená hodnota [15]. Lze proto na základě těchto vyšetření optimalizovat timing a selekci nemocných k aspiraci velmi tenkou jehlou pomocí zobrazovací metody. Z dalších vyšetření doporučených pro rozvoj pankreatické infekce je monitorování prokalcitoninu, které dovoluje časně a spolehlivě posouzení klinicky relevantní pankreatické infekce a celkové prognózy u těžké akutní nekrotizující pankreatitidy. Stanovení prokalcitoninu významně přispívá ke stratifikaci nemocných s rizikem rozvoje závažných komplikací [16].

Léčení

Z jednotlivých částí terapie je věnována pozornost opakovanému posouzení významu antibiotické profylaxe [2, 17, 18, 19], časně enterální nutrice [2, 20, 21, 22, 23] a intervenčním a chirurgickým léčebným metodám [2, 3, 11, 13, 20]. Novější metodou v léčení je sledování účinku kontinuální regionálního aplikace inhibitorů proteázy a antibiotik u nemocných s těžkou formou akutní pankreatitidy [14].

Antibiotická profylaxe

Významná korelace u akutní pankreatitidy existuje mezi rozvojem pankreatické nekrózy, frekvencí bakteriální kontaminace nekrózy a vznikem systémových komplikací. Bakteriální infekce a rozsah nekróz představují určující faktory výsledku u těžké formy akutní pankreatitidy [2]. Pozdní fáze nekrotizující pankreatitidy je determinována bakteriální infekcí pankreatických

a peripankreatických nekróz. Mortalita se zvyšuje z 5–25 % u nemocných se sterilní nekrózou a na 15 až 28 % u infekce nekrózy [17]. Použití antibiotik k antimikrobiální profylaxi je obecně doporučováno u nekrotizující pankreatitidy. Řada kontrolovaných klinických studií prokázala signifikantní snížení pankreatické infekce nebo i signifikantní snížení nemocniční úmrtnosti. Nicméně, výsledky těchto klinických studií jsou kontroverzní a nepřesvědčivé. Největší recentní randomizovaná, kontrolovaná, dvojitě slepá studie byla schopna prokázat, že antibiotická profylaxe s ciprofloxacinem a metronidazolem není úspěšná, pokud jde o snížení výskytu pankreatické infekce a poklesu nemocniční úmrtnosti [17]. V další studii při použití beta-laktamových antibiotik v porovnání s kombinací chinolonů s imidazoly bylo prokázáno, že při podání beta-laktamových antibiotik je signifikantně nižší mortalita (6,3%) proti kontrolní skupině (16,7%), a stejně tak i nižší výskyt infikovaných nekróz (15,6 % vs 29,2 %), ale nebyl signifikantní rozdíl v podílu operovaných a výskytu dalších infekcí mimo pankreas [19]. U skupiny nemocných s kombinací chinolony a imidazoly nebyl prokázán signifikantní rozdíl ve srovnání s kontrolní skupinou. Protože v uvedených studiích je variabilita v kvalitě metodologie, léčebných režimů a chybných údajů o nežádoucích účincích, je pro další postup navrženo provést další studii pro podporu antibiotické profylaxe, a to srovnáním účinku beta-laktamových antibiotik přímo s chinolony. Podpora pro časnou antimikrobiální profylaxi nebyla získána ani závěry další studie s karbapenemem (meropenem), kde nebyly prokázány signifikantní rozdíly ve výskytu pankreatické i peripankreatické infekce, úmrtnosti a potřeby chirurgické intervence [18]. Od zahájení rutinní antibiotické profylaxe u těžké formy akutní pankreatitidy poklesl výskyt infikované nekrózy z 50–70 % na 12–40 %.

Časná enterální výživa

Selhání v použití GIT u nemocných s akutní pankreatitidou může vést k exacerbaci stresové odpovědi a závažnosti onemocnění [23]. To vede k většímu výskytu komplikací a prolongované hospitalizaci. Recentní studie se věnují hledání optimální cesty nutriční podpory, zda léčebná výživa je lepší než chybní arteficiální nutriční podpory. Dále, zda specifická aditiva k enterální nebo parenterální výživě mohou dále zvýšit jejich účinnost a zda rozdílnost v metodologii podání enterální výživy má vliv na její toleranci u akutní pankreatitidy [2, 21, 23]. Výsledky z jednotlivých studií svědčí pro to, že enterální výživa v porovnání s parenterální výživou snižuje oxidační stres, urychluje ústup onemocnění a stojí méně. Nedostatečné údaje jsou pro určení, zda enterální výživa zlepšuje výsledek více než standardní léčba (bez arteficiální nutriční podpory) u nemocných přijatých s akutní pankreatitidou. Nicméně, u nemocných, vyžadujících chirurgickou intervenci pro komplikace, metaanalýza dvou studií prokázala, že pooperační podání enterální výživy může snížit úmrtnost [23]. Parenterální výživa podaná časně do 24 hodin po přijetí byla spojena s horšími výsledky. Naopak, parenterální výživa po-

daná později – po dokončení objemové resuscitace – prokázala zlepšení výsledku při porovnání se standardní léčbou. Podle individuálních studií může být časná specifická suplementace v enterální výživě – s argininem, glutaminem, omega-3 polynenasycenými mastnými kyselinami a probiotiky – spojena s pozitivním vlivem na výsledek léčení u nemocného s akutní pankreatidou v porovnání s pouhou enterální výživou bez suplementů [23]. Jde však o malý počet studií, z jejichž závěrů nelze vytvořit jednoznačné léčebné doporučení. Použití enterální výživy je doprovázeno širokým rozsahem tolerance, tj. znalosti vlivů jako způsobu podání (kontinuální, bolusové), tak i úrovně podání uvnitř GIT (gastriká, postpylorická). Časná enterální výživa podaná nazogastrickou sondou je přelomem v postupu u těžké akutní pankreatitidy, jako jeho účinná a bezpečná část [22]. Doplnění parenterální výživy o glutamin prokázalo snížení oxidačního stresu a zlepšení výsledků (zkrácení doby léčebné výživy a doby hospitalizace) ve srovnání s parenterální výživou bez glutaminu u nemocných s akutní pankreatidou. Autoři doporučují časnou enterální nutriční podporu, protože jejím benefitem je snížení rizika vzniku malnutrice a podpora rychlejšího ústupu onemocnění se zlepšením výsledků. V další studii snížila enterální výživa frekvenci chirurgických výkonů a také úmrtnost [20]. Enterální výživa je upřednostňována před parenterální výživou a je novým „zlatým standardem“ v léčebné výživě [23]. V poslední době je účinek enterální výživy sledován i z hlediska jejího složení. Nazogejunální podání enterální výživy s probiotickou vlákninovou suplementací u těžké pankreatitidy zlepšilo klinický stav, zkrátilo dobu nutriční léčby a snížilo výskyt komplikací ve srovnání se standardní enterální výživou [10]. Pokud je parenterální výživa použita, měla by být zahájena až po 5 dnech. Příznivý účinek obou způsobů výživy, tj. enterální a parenterální, na výsledný stav nemocného může být zvýšen suplementací modula-

rů zánětu a systémové imunity. Individuální variabilita dovoluje široké rozmezí tolerance enterální výživy, zvláště u těžké formy akutní pankreatitidy. Přesné vyhodnocení role časné enterální výživy u těžké akutní pankreatitidy je zatím těžko proveditelné. Před doporučením pro klinickou praxi je potřeba provést vysoce kvalifikované, randomizované kontrolní studie.

Intervenční a chirurgická léčba

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie a sfinkterotomie (ERCP)

Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie a následné provedení sfinkterotomie s odstraněním koncrementů ze žlučových cest je zařazena mezi intervenční diagnostické a léčebné metody časné fáze biliopankreatitidy. Včasné provedení je důležitým léčebným postupem, který snižuje i riziko vzniku recidivy onemocnění. Role profylaktického provedení endoskopické sfinkterotomie u nemocných s transienční obstrukcí společného žlučového je kontroverzní. ERCP může akutní pankreatidu vyvolat, i když jde většinou o lehkou formu [24]. Podle výsledku recentních studií není profylaktické provedení sfinkterotomie u transienční obstrukce společného žlučového doporučováno [25]. Endoskopická sfinkterotomie byla doporučena jako alternativní metoda cholecystektomie u starších nemocných, u kterých je cholecystektomie kontraindikována [26].

Chirurgická léčba pankreatické nekrózy

Léčení těžké formy akutní pankreatitidy je rozdílné mezi jednotlivými chirurgickými pracovišti. Zahrnuje spektrum od rutinního chirurgického postupu až po konzervativní léčení v časných stadiích onemocnění. Chirurgický postup je důležitou částí léčby v pozdějších stadiích onemocnění, a to především v léčení infikované nekrózy [1, 2, 3, 11, 26, 27]. Oficiální doporučení Mezinárodní pankreatologické asociace (IAP – Internatio-

Tabulka 1. Souhrn doporučení IAP (International Association of Pancreatology) chirurgického postupu u akutní pankreatitidy

1. Mírná forma akutní pankreatitidy není indikována k chirurgické intervenci.
2. Profylaktické podání širokospektrých antibiotik snižuje výskyt infekce u nekrotizující pankreatitidy prokázané na CT, ale nezlepšuje přežití.
3. Aspirační biopsie velmi tenkou jehlou je indikována k rozlišení mezi sterilní a infikovanou pankreatickou nekrózou u nemocných se syndromem sepse.
4. Infikovaná nekróza pankreatu s klinickými známkami sepse je indikována k intervenci zahrnující chirurgickou a radiologickou drenáž.
5. Nemocní se sterilní nekrózou (na základě negativního výsledku aspirační biopsie) jsou léčeni konzervativně a jen vybrané případy postupují intervenční léčbu.
6. Časná chirurgická revize do 14 dnů po vzniku onemocnění není doporučena u nemocných s nekrotizující pankreatidou, pokud nejsou specifické indikace.
7. Chirurgická a další formy intervenčního postupu by měly preferovat orgán šetřící postup, který zahrnuje débridement nebo nekrektomii v kombinaci s koncepcí pooperačního postupu, jenž maximalizuje pooperační evakuaci retroperitoneálního exsudátu a zánětlivě změněných odumřelých částí.
8. Cholecystektomie má být provedena, aby se zabránilo recidivě biliopankreatitidy.
9. U mírné formy akutní biliopankreatitidy by měla být cholecystektomie provedena co nejdříve, nejlépe během stejné hospitalizace.
10. U těžké formy biliopankreatitidy má být cholecystektomie odložena až do doby ústupu zánětlivé reakce a uzdravení.
11. Endoskopická sfinkterotomie je alternativní metoda cholecystektomie u nemocných, kteří jsou kontraindikováni k chirurgickému výkonu, aby se snížilo riziko recidivy biliopankreatitidy. Je zde nicméně teoretické riziko vzniku infekce ve sterilní pankreatické nekróze.

nal Association of Pancreatology) vycházejí ze základních poznatků studií, které lze zařadit do „evidence-based“ léčebných postupů (tab. 1.) u akutní pankreatitidy [26]. V doporučení je vedle postupu u nekrotů pankreatu také indikace intervenční chirurgické a endoskopické léčby u biliopankreatitidy.

Chirurgická léčba je indikována především v druhé fázi onemocnění (po více než 14 dnech). Tato fáze je charakterizována jedním ze tří klinických stavů:

1. Rezoluce zánětu s „kompartmentalizací“ a organizováním nekrotů.
2. Sekundární infekcí pankreatických a peripankreatických nekrotů doprovázených pozdním zhoršením funkcí orgánů nebo generalizovaným systémovým poškozením následkem zánětlivé reakce.
3. Nedojde k úplné rezoluci s přetrvávajícími příznaky onemocnění.

Chirurgická intervence v iniciální fázi onemocnění, jak prokázaly prospektivní klinické studie, přináší enormní vysokou morbiditu a úmrtnost a resekce pankreatu nemá pozitivní vliv na šok, respirační a ledvinové selhání. Časná úmrtnost (do 7 dnů po vzniku onemocnění) u těžké formy akutní pankreatitidy je ve vztahu k MODS a následkem především plicních komplikací bez zřejmé infekční etiologie.

Současný koncept konzervativního postupu před chirurgickou intervencí během časně SIRS fáze obsahuje dva základní cíle. Prvním je zajištění postupů u některých nemocných s pankreatickými nekrotami k obnově normální funkce orgánů postižených dysfunkcí, ke kompartmentalizaci a organizování jejich nekrotů s rezolucí bez potřeby débridement. Druhým cílem je získat čas pro to, aby akutní zánětlivý proces ustoupil a proces nekrózy se mohl plně rozvinout, aby demarkace mrtvé tkáně od živé byla vystupňována. Oba cíle usnadňují technickými aspekty débridement. Není známo, jako dlouho je potřeba čekat na intervenci u nemocných se symptomatickými sterilními nekrotami, ačkoliv recentní analýza studií prokázala, že není dodatečná výhoda pro výsledek léčení při odložení operace po 4 týdnech od začátku onemocnění. Současné metody chirurgické léčby stanovené na základě doporučení IAP vedly k poklesu operační morbidity (89% vs 72%), úmrtnosti (18% vs 4%) a doby hospitalizace (38 ± 33 vs 26 ± 23 dní) u nemocných s pankreatickou nekrotou [26]. Nekrektomie je spojena s vyšší mortalitou u nemocných se zvýšením APACHE II skóre, časnou perzistencí SIRS a neustupující multiorgánovou dysfunkcí. Nekrektomie je spojena s horším výsledkem, když je provedena do 2 týdnů po vzniku nekrózy [1].

Chirurgická intervence pro abdominální kompartment syndrom u akutní pankreatitidy

Součástí nové koncepce chirurgického léčení akutní nekrotizující pankreatitidy, publikované v posledních letech, je zhodnocení významu diagnostiky břišního kompartment syndromu jako významného přispěvatele časněho rozvoje orgánového selhání. Prevalence nitrobřišní hypertenze u těžké formy akutní pankreatitidy

je kolem 40 % a asi u 10 % z nich se rozvine abdominální kompartment syndrom. Časná chirurgická dekomprese bez další explorační pankreatu se ukazuje být velmi účinným léčebným postupem [13, 14, 28]. Primární uzávěr fascie břišní stěny po nitrobřišní dekompresi lze provést, ale u většiny operovaných prodloužený zánět v břišní dutině a riziko recidivy abdominálního kompartment syndromu preferuje postupný uzávěr břišní stěny nebo její odloženou rekonstrukci. Recentní studie potvrdily oprávněnost stanovených chirurgických principů u nekrotizující pankreatitidy: odloženou nekrektomii u nemocných s infikovanou pankreatickou a peripankreatickou nekrotou, většinou neoperační léčbu sterilních nekrotů a odloženou cholecystektomii u těžké formy biliopankreatitidy. Role abdominálního kompartment syndromu – jako důležitého faktoru přispívajícího k časněmu rozvoji multiorgánového selhání a potenciální benefit chirurgické dekomprese podpořené výsledky recentních studií – by měla být dále pečlivě vyhodnocena v budoucích studiích.

Chirurgická a endoskopická intervence u infikované nekrózy a komplikace

Mezi indikace chirurgické revize u akutní nekrotizující pankreatitidy v dalším období patří infikovaná nekroza (až u 75 % případů), symptomatická sterilní nekroza (u 22 % případů) a zhoršení klinického stavu přes maximální konzervativní léčbu (jen 3 % případů) [26]. Od zavedení rutinní antimikrobiální profylaxe u těžké formy akutní pankreatitidy poklesl výskyt infekce u pankreatických nekrotů z historických 50–70 % na 12–40 % [26]. Důležitým faktorem ovlivňujícím incidenci je zvýšení výskytu infikovaných nekrotů v průběhu onemocnění, a to nárůst z 24 % po prvním týdnu na 71 % ve třetím týdnu od začátku těžké akutní pankreatitidy. Závislost výskytu sekundární infekce pankreatické nekrózy na výsledku APACHE II skóre při přijetí, zvýšení pooperační morbidity, počtu reoperací, době pobytu na oddělení intenzivní péče, době hospitalizace a na vyšší úmrtnosti nebyla prokázána [26]. Potřeba chirurgické intervence vychází v současné době z určení infekce pomocí aspirační biopsie velmi tenkou jehlou v kombinaci s vyhodnocením klinického stavu, orgánové dysfunkce a výsledku kontrastního CT vyšetření. Úmrtnost po zavedení „evidence-based“ doporučení pro chirurgickou intervenci se významně snížila. Četné faktory nepochybně vedou k poklesu úmrtnosti. Některé jsou více zřejmé včetně opožděné chirurgické revize, agresivního débridement infikované nekrózy a centralizace chirurgického postupu.

Výskyt reoperací po chirurgické revizi (débridement) je udáván v rozmezí 25–67 % [26]. Tyto reoperace zahrnují vedle výkonů pro orgánové dysfunkce (tracheostomie), urgentní revizi pro krvácení, plánované operace s časovým odstupem (operační ventrální kýla, pankreatická píštěl, pseudocysta). V časném pooperačním období je hlavní indikací vedle plánované relaparotomie především kontrola pooperační pankreatické píštěle. Pozdní revize pro pankreatickou píštěl s cílem dostatečné zevní drenáže je nejčastější příči-

nou recidivy nitrobrříšní sepse a pozdního pooperačního orgánového selhání. Pokud není dostupná adekvátní drenáž kolekce pankreatické sekrece za pomoci CT (perkutánní drenáž), je indikována reoperace s chirurgickou drenáží. Pozdní chirurgická intervence u pankreatické nekrózy nemá vliv na úmrtnost způsobenou časnou SIRS, ale může snížit pozdní mortalitu, která je většinou vztažena k sekundární bakteriální nebo fungální infekci pankreatické nekrózy. Mezi nejzávažnější komplikace, které vznikají s časovým odstupem, patří sekundární diabetes mellitus [29]. Jeho vznik závisí na rozsahu poškození pankreatické tkáně nekrotickým procesem. Alternativní metodou otevřené pankreatické nekrektomie infikované nekrózy je miniinvasivní přístup – perkutánní nebo endoskopická nekrektomie [30]. Metoda obsahuje ultrasonografické určení rozsahu nekrózy s cíleným odstraněním infikované nekrózy pomocí endoskopických nástrojů pod radiologickou kontrolou. Endoskopická intervence je podle nálezu opakována (1–10krát, v průměru 4 intervence) i s nezbytnou pooperační perkutánní nebo laparoskopickou drenáží. Uvedená studie uvádí endoskopický postup u 13 nemocných s úspěšným výsledkem u 12 pacientů. Další upřesnění metody vyžaduje větší prospektivní studie [31]. Dalším miniinvasivním metodou je provedení nekrektomie retroperitoneálním přístupem [32] s následnou kontinuální pooperační laváží, která se stala metodou volby v léčení nekrotizující pankreatitidy a je upřednostňován před laparotomií. Výsledkem je nižší výskyt pooperačního orgánového selhání a také nižší úmrtnost. Pro definitivní doporučení této metody však stále chybí randomizované kontrolované studie.

Účinek kontinuální regionální arteriální infuze inhibitorů proteázy a antibiotik u těžké akutní pankreatitidy

Mezi novější metody v léčení těžké formy akutní pankreatitidy patří regionální aplikace inhibitorů proteázy a antibiotik [31, 33]. Bylo prokázáno, že kontinuální regionální aplikace antiproteáz (nafamostat mesylát) a antibiotik (imipenem/cilastatin) snižuje potřebu chirurgické léčby a také úmrtnost u nemocných s těžkou akutní pankreatitidou, v porovnání se skupinou nemocných, kterým byla farmaka podána intravenózní cestou [33]. Zdůvodněním pro regionální podání je dosažení vysoké koncentrace inhibitorů proteáz a antibiotika v pankreatické tkáni. V další studii, u skupiny nemocných s kontinuální regionální arteriální infuzí inhibitorů proteázy a antibiotika u nekrotizující pankreatitidy, bylo prokázáno, že výskyt infekce, frekvence chirurgické revize a úmrtnost byla nižší než u skupiny nemocných bez regionální léčby (34 % vs 51 %, 27 % vs 63 %, 37 % vs 54 %) [20].

Závěr

Současné metody chirurgického postupu u těžké formy akutní pankreatitidy, které jsou doporučeny podle deklarovaných postupů vycházejících z „evidence based“ léčebných postupů, znamenají snížení operační morbidit, úmrtnosti a doby hospitalizace u nemocných

s infikovanou nekrózou pankreatu. Nemocní s infikovanou nekrózou vyžadují časný operační débridement, kdežto u nemocných se sterilní nekrózou nebo u těžké formy pankreatitidy bez nekrózy lze postupovat konzervativně. Další indikací k časně chirurgické intervenci jsou příznaky abdominálního kompartment syndromu, a to již v časně fázi onemocnění. Náplní konzervativní léčby je vedle intenzivního léčení orgánové dysfunkce v časně fázi onemocnění i časně zahájení nutriční podpory enterální cestou. U antimikrobiální profylaxe jsou výsledky zatím kontroverzní. Přesto profylaktické podání antibiotik u těžké formy akutní pankreatitidy snížilo výskyt infikovaných nekroz ve srovnání s obdobím, kdy nebyla antibiotika podávána. Kontinuální regionální intraarteriální podání inhibitorů proteáz a antibiotik demonstrovalo možnou léčebnou účinnost u těžké formy akutní pankreatitidy.

Literatura

1. **Modifi, R., Madhavan, K. K., Garden, O. J., Parks, R. W.** An audit of the management of patients with acute pancreatitis against standards of practice. *Br. J. Surg.*, 2007, 94, 7, p. 844–848.
2. **Beger, H. G., Rau, B. M.** Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13, p. 5043–5051.
3. **Beger, H. G., Rau, B. M.** New advances in pancreatic surgery. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2007, 23, p. 522–534.
4. **Ju, S., Chen, F., Liu, S., Zheng, K., Teng, G.** Value of CT and clinical criteria in assessment of patients with acute pancreatitis. *Eur. J. Radiol.*, 2006, 57, p. 102–107.
5. **Ueda, T., Takeyama, Y., Yasuda, T., Shinzeki, M., Sawa, H., Nakajima, T., Takase, K., Matsumoto, I., Fujita, T., Ajiki, T., Fujino, Y., Kuroda, Y.** Serum interleukin-15 is a useful predictor of complications and mortality in severe acute pancreatitis. *Surgery*, 2007, 142, p. 319–326.
6. **Brown, A., James-Stevenson, T., Dyson, T., Grunckenmeier, D.** The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2007, 41, p. 855–858.
7. **Yao, G. Q., Zhu, X., Bo, S. N., Lin, Y.** Assessment of severity of acute pancreatitis in early stage. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2007, 19, p. 460–462.
8. **Kaya, E., Dervisoglu, A., Polat, C.** Evaluation of diagnostic findings and scoring system in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13, p. 3090–3094.
9. **Papachristou, G. I., Papachristou, D. J., Avula, H., Slivka, A., Whitcomb, D. C.** Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology*, 2006, 6, p. 279–285.
10. **Karakan, T., Ergun, M., Dogan, I., Cindoruk, M., Unal, S.** Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13, p. 2733–2737.
11. **Leung, T. K., Lee, C. M., Lin, S. Y., Chen, H. C., Wang, H. J., Shen, L. K., Chen, Y. Y.** Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J. Gastroenterol.*, 2005, 11, p. 6049–6052.
12. **Stimac, D., Miletic, D., Radić, M., Krznarić, I., Mazur-Grbac, M., Perković, D., Milić, S., Golubović, V.** The role of non-enhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, 102, p. 997–1004.

13. Rosas, J. M., Soto, S. N., Aracil, J. S., Cladera, P. R., Borlan, R. H., Sanches, A. V., Ros, F. B., Posa, L. G. Intra-abdominal pressure as a marker of severity in acute pancreatitis. *Surgery*, 2007, 141, 6, p. 173–178.
14. Keskinen, P., Leppaniemi, A., Pettila, V., Piilonen, Kempainen, E., Hynninen, M. Intra-abdominal pressure in severe acute pancreatitis. *World J. Emerg.*, 2007, 17, p. 2.
15. Dambrasukas, Z., Gulbinas, A., Pundzius, J., Barauskas, G. Value of routine clinical test in predicting the development of infected pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2007, 6, p. 1–9.
16. Rau, B. M., Kemppainen, E. A., Gumbs, A. A., Büchler, M. W., Wegscheider, K., Bassi, C., Puolakkainen, P. A., Beger, H. G. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin /PCT/: a prospective international multicenter study. *Ann. Surg.*, 2007, 245, p. 745–754.
17. Beger, H. G., Rau, B., Isenmann, R., Schwarz, M., Gansauge, F., Poch, B. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Pancreatology*, 2005, 5, p. 10–19.
18. Dellinger, E. P., Tellado, J. M., Soto, N. E., Ashley, S. W., Barie, P. S., Dugernier, T., Imrie, C. W., Johnson, C. D., Knaebel, H. P., Laterre, P. F., Maravi-Poma, E., Kissler, J. J., Sanchez-Garcia, M., Utzolino, S. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann. Surg.*, 2007, 245, p. 674–683.
19. Villatoro, E., Bassi, C., Larvin, M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 4, CD002941.
20. Yasuda, T., Ueda, T., Takeyama, Y., Shinzeki, M., Sawa, H., Nakajima, T., Matsumoto, I., Fujita, T., Sakai, T., Ajiki, T., Fujino, Y., Kuroda, Y. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. *J. Gastroenterol.*, 2007, 42, p. 681–689.
21. Gramlich, L., Tafl, A. K. Acute pancreatitis: practical considerations in nutrition support. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2007, 9, p. 323–328.
22. Jiang, K., Chen, X. Z., Yia, Q., Tang, W. F., Wang, L. Early nasogastric enteral nutrition for severe acute pancreatitis: A systematic review. *World J. Gastroenterol.*, 2007, 13, p. 5253–5260.
23. McClave, S. A., Chang, W. K., Dhaliwal, R., Heyland, D. K. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *J. Parent. Ent. Nutr.*, 2006, 30, p. 536–537.
24. Špičák, J. Akutní pankreatitida – standardní postup 2002 a pět let poté. *Bulletin HPB*, 2007, 15, s. 46–47.
25. Teoh, A. Y., Poon, M. C., Leong, H. T. Role of prophylactic endoscopic sphincterotomy in patients with acute biliary pancreatitis due to transient common bile duct obstruction. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, 22, p. 1415–1418.
26. Howard, T. J., Patel, J. B., Zyromski, N., Sandrasegaran, K., Yu, J., Nakeeb, A., Pitt, H. A., Lillemoe, K. D. Declining morbidity a mortality rates in the surgical management of pancreatic necrosis. *J. Gastrointest. Surg.*, 2007, 11, p. 43–49.
27. Malangoni, M. A., Martin, A. S. Outcome of severe pancreatitis. *Am. J. Surg.*, 2005, 189, p. 273–277.
28. Zhang, W. F., Ni, Y. L., Cal, L., Li, T., Fang, X. L., Zhang, Y. T. Intra-abdominal pressure monitoring in predicting outcome of patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.*, 2007, 6, p. 420–423.
29. Vyhnánková, I., Puškárová, G., Beneš, Z. Sekundární diabetes. *Kazuistiky v diabetologii*, 2005, 3, s. 13–14.
30. Charnley, R. M., Lochan, R., Gray, H., O'Sullivan, C. B., Scott, J., Oppong, K. E. Endoscopic necrosectomy as primary therapy in the management of infected pancreatic necrosis. *Endoscopy*, 2006, 38, p. 925–928.
31. Takeda, K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion. *JOP*, 2007, 8 (4 Suppl), p. 526–532.
32. van Santwoort, H. C., Besselink, M. G., Bollen, T. I., Buskens, E., van Ramshorst, B., Gooszen, H. G. Case-matched comparison of the retroperitoneal approach with laparotomy for necrotizing pancreatitis. *World J. Surg.*, 2007, 31, p. 1635–1642.
33. Imaizumi, H., Kida, M., Nishimaki, H., Okuno, J., Kataoka, Y., Kida, Y., Soma, K., Saigenji, K. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pankreas*, 2004, 28, p. 369–373.

Adresa pro korespondenci:
 Doc. MUDr. František Vyhnánek, CSc.
 Chirurgická klinika FNKV
 Šrobárova 50
 100 38 Praha 10
 e-mail: vyhnaneck@fnkv.cz