

AKUTNI PANKREATITIS U PRAKSI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

SENKA MARTINOVIĆ GALIJAŠEVIĆ

Dom zdravlja Zagreb – Centar, Ordinacija Kumičićeva 5, Zagreb, Hrvatska

Akutni pankreatitis (AP) je ozbiljna bolest, definirana kao akutni upalni proces gušterače koji može dovesti do oštećenja okolnih tkiva i drugih organskih sustava. To je skup dinamičnih, lokalnih i sistemskih patofizioloških promjena, nastalih iznenadnim prodorom litičkih pankreasnih enzima u žlijezdani parenhim. AP je upalni proces u kojem dolazi do autodigestije tkiva gušterače uzrokovane preuranjenom aktivacijom zimogena u aktivne proteolitičke enzime. Najčešći etiološki uzročnici su bilijarne bolesti i višegodišnji abusus alkohola. Kliničkom slikom dominiraju jaki bolovi u gornjem dijelu abdomena. Ovisno o težini kliničke slike AP se može javljati sa slikom lokalnih i sustavnih komplikacija, te oštećenjima udaljenih organa. Kod većine pacijenata s AP prate se višestruko povišene vrijednosti serumskih koncentracija pankreatičnih enzima, amilaza i lipaza. AP može imati značajno različit tijek bolesti, ujedno i prognozu bolesti; od blagog intersticijskog do teškog nekrotičnog oblika, s mogućim letalnih ishodom. Stoga je razumljiva važnost što ranije procjene težine bolesti koristeći se različitim prognostičkim parametrima. Klinička slika blagog AP je većinom bez značajnijih komplikacija, uz očekivanu potpunu restituciju. Liječenje AP je konzervativno i/ili kirurško. Konzervativno liječenje podrazumijeva medikamentno suzbijanje boli, osiguravanje primjerene hidracije i nutricije, te sprječavanje komplikacija.

Ključne riječi: akutni pankreatitis, prognostički parametri, liječenje

Adresa za dopisivanje: Senka Martinović Galijašević, dr. med.
Dom zdravlja Zagreb-Centar
Ordinacija Kumičićeva 5
E-pošta: gms@oems.hr

UVOD

Akutni pankreatitis (AP) je ozbiljna bolest, definirana kao akutni upalni proces gušterače koji može dovesti do oštećenja okolnih tkiva i drugih organskih sustava. To je skup dinamičnih, lokalnih i sistemskih patofizioloških promjena, nastalih iznenadnim prodorom litičkih pankreasnih enzima u žlijezdani parenhim. AP je upalni proces u kojem dolazi do autodigestije tkiva gušterače uzrokovane preuranjenom aktivacijom zimogena u aktivne proteolitičke enzime. Najčešće je popraćen jakim bolovima u gornjem dijelu trbuha. Razlikuju se blagi intersticijski pankreatitis ili teški pankreatitis s nekrozom i pridruženim višeorgan-skim zakazivanjem. Klinički tijek blagog oblika AP je u pravilu bez komplikacija i obično dolazi do potpunog oporavka. Endokrina funkcija vraća se u normalu ubrzo nakon akutne faze, dok se egzokrina funkcija sporije oporavlja, a oporavak može potrajati do go-

dinu dana. Teški oblici AP s nekrozom mogu razviti endokrine i egzokrine poremećaje različitog opsega i trajanja. Incidencija AP varira od 5 do 80 slučajeva na 100.000 stanovnika, s najvišim stopama u SAD i Finskoj, zemljama u kojima se intenzivno konzumira alkohol, osobito vikendom kao što je u slučaju Finske (1). Posljednjih godina se bilježi porast incidencije AP u „razvijenom svijetu“, ponajviše onog koji je bilijarne etiologije, a koji je ujedno učestaliji u ženskoj populaciji, za razliku od alkoholnog koji je više zastupljen kod muškaraca.

ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA AKUTNOG PANKREATITISA

Postoji niz etioloških uzročnika, a koji su podijeljeni u skupine navedene u tablici 1 (2).

Tablica 1.
 Etiološki čimbenici akutnog pankreatitisa (3)

Opstruktivni	Koledokolitijaza/mikrolitijaza, Neoplazme (ampularne ili gušterače) Kongenitalne anomalije (<i>pancreas divisum, pancreas anulare</i>) Askarijaza, druga opstrukcija papile Vateri, Disfunkcija Oddijevog sfinktera
Toksični	Kronični alkoholizam, Ubod škorpiona, organofosforni spojevi Lijekovi za koje se smatra da su povezani uz AP: sulfonamidi, tetraciklini, valproat, metildopa, estrogeni, furosemid, kortikosteroidi, a vjerojatno povezani: hidroklorotiazid, metronidazol, nitrofurantoin, inkretini, piroksikam, prokainamid, visplatin, kombinacije kemoterapeutika - Asparaginaze
Metabolički	Hipertrigliceridemija tipovi I, IV i V, hiperkalcijemija primarna ili sekundarna hiperparatireoidizam, uremija, dijabetička koma
Traumatski	Akcidentalne: ozljede abdomena, Jatrogeni (post ERCP, postoperativno po bypass op.
Genski / hreditarni	Mutacija gena za tripsinogen, CFTR mutacija, SPINK mutacija
Infektivni	Paraziti: askarijaza, toksoplazmoza Virusi: hepatitis A,B,C, <i>Coxsackie</i> virus B, adenovirusi, CMV, EBV, herpes zoster, herpes simpleks, morbili, mumps Bakterije: <i>My. pneumoniae, Salmonella, My. tuberculosis,</i> <i>Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori</i>
Vaskularni	Ishemija, hipoperfuzija, embolija, vaskulitisi, SLE, maligna hipertenzija
Idiopatski	
Ostali	Penetrirajući peptički ulkus, Crohnova bolest, trudnoća, transplantacija bubega, nutritivni faktori

Etiološki čimbenici akutnog pankreatitisa (2)

Od svih navedenih čimbenika, najčešći su bilijarni pankreatitis (38 %), alkoholni pankreatitis (36 %), idiopatski pankreatitis (10 %), dok svi drugi čimbenici čine manje od 10 % svih oboljelih od AP (3). U RH najčešći etiološki čimbenici za nastanak AP su alkohol i žučni kamenci, oba čimbenika su podjednako zastupljena, s time da je kod žena češći bilijarni, a kod muškaraca alkoholni pankreatitis (4).

Gotovo 40 % svih bilijarnih pankreatitisa javlja se kod žena u dobi od 50 do 60 godina. Bilijarni pankreatitis učestaliji je kod mikrolitijaze s kamencima manjim od 3 mm, nego kod kamenaca većih od 2 cm. Bilijarni pankreatitis je najčešće prouzročen prolaskom malog kamenca, manjeg od 5 mm, kroz duktus cystikus i njegovim privremenim smještajem u Odijev sfinkter. Većinu malih kamenaca nije moguće morfološki dektirati, pa se često takvi pankreatitisi smatraju idiopatskim.

Alkohol spada u skupinu etiološki toksičnih čimbenika AP i drugi je najvažniji etiološki čimbenik (38 %) AP, a češće se javlja kod muškaraca u četvrtom i

petom desetljeću života, obično nakon višegodišnjeg abuzusa alkohola, više od 100 g/dan tijekom razdoblja od 5 do 15 godina. Mehanizam nastanka alkoholnog pankreatitisa nije sasvim jasan. Vodeće studije navode direktni toksični učinak alkohola na acinarne stanice i stimulaciju egzokrine sekrecije pankreasa udružene s kontrakcijom Odijevog sfinktera. U novije vrijeme patogeneza alkoholnog pankreatitisa objašnjava se kombinacijom vanjskih i genetskih čimbenika. Pušenje se smatra neovisnim čimbenikom u razvoju alkoholnog pankreatitisa i dokazano je da povisuje njegovu incidenciju, što nije dokazano kod biljarnog pankreatitisa.

Uz žučne kamence i alkohol, treću veću skupinu etioloških čimbenika za razvoj AP čine idiopatski čimbenici. Akutni idiopatski pankreatitis definiran je kao pankreatitis kojem unatoč opsežnoj dijagnostičkoj obradi nije nađen uzrok. No posljednjih godina, zahvaljujući uvođenju diferentnijih metoda dijagnostike broj idiopatskih AP se smanjuje.

Patofiziološki gledano, za početak razvoja AP potreban je okidač, bilo da je riječ o prolasku kamenca kroz bilijarni sustav, abuzusu alkohola, uzimanju toksičnog lijeka ili nešto drugo. Kako je uloga egzokrinog dijela pankreasa, tj. njegovih acinarnih stanica sinteza i sekrecija inaktivnih digestivnih enzimatskih prekursora, tijekom AP dolazi do prijevremene aktivacije tripsina unutar same stanice. Aktivacijom tripsina dolazi do aktivacije ostalih proteolitičkih enzima koji destruiraju proteine pankreasa, pri čemu elastaza oštećuje vezivno tkivo krvnih žila, dok fosfolipaza lizira stanične membrane. Produkti autodigestije privlače leukocite te se tako razvija upalna reakcija, a koja dovodi do aktiviranja složene kaskade, koja dovodi do lokalnih i sustavnih učinaka u obliku edema, vazodilatacije, upalne reakcije i krvarenja. Oštećeno tkivo pankreasa aktivira i makrofage i granulocite koji otpuštaju niz citokina, a novi djeluju na propusnost krvnih žila te tako dovode do sekvestracije tekućine u „treći prostor“ što dovodi do posljedične hipovolemije i hipotenzije. Proinflammatorni citokini induciraju trombozu i krvarenje te uzrokuju nekrozu tkiva. Ulazak medijatora upalne reakcije u sustavnu cirkulaciju dovodi do sustavnog upalnog odgovora (SIRS), a prelazak toksičnih tvari preko retroperitonealnih limfnih i venskih putova te zbog hipovolemije dovodi do razvoja teške nekroze pankreasa te višeorganskog zatajenja (kardiovaskularnog kolapsa, šoka, ARDS, renalne insuficijencije)(5).

KLINIČKA SLIKA AKUTNOG PANKREATITISA

U kliničkoj slici AP se prezentira tupim, upornim bolovima u gornjem dijelu abdomena, koji se najčešće pojavljuju iznenada, naglo, rastućeg sve jačeg intenzi-

teta, maksimalni intenzitet dostižu unutar tridesetak minuta, a nerijetko su praćeni mučninom i povraćanjem, a katkada i proljevom te febrilitetom. Bolovi se šire straga u leđa, gotovo u više od polovice oboljelih, dok se lokalizacija boli u donjem dijelu abdomena u početnoj fazi bolesti javlja rijetko. Uporna, jaka bol se blago smanjuje prilikom saginjanja, ili naginjanja prema naprijed, dok se pojačava prilikom kašlja, dubokog disanja ili nekim drugim intenzivnijim kretnjama. Bolovi se obično javljaju iznenada, ako je riječ o AP prouzročenom bilijarnim bolestima, dok se kod onoga prouzročenom prekomjernom konzumacijom alkohola javljaju nakon nekoliko dana (6).

Opće stanje bolesnika ukazuje na tešku i ozbiljnu bolest praćenu pojačanim znojenjem, vrućicom koju ima do 76 % bolesnika, tahikardijom koju ima do 65 % bolesnika, a koja se kreće u najčešćem rasponu od 100 do 140 u minuti, uz prisutnost prolaznih oscilacija krvnog tlaka u smislu povišenog, odnosno sniženog, uz značajnu posturalnu hipotenziju. Disanje je ubrzano i plitko, uz smanjenu pomičnost ošita, nerijetko praćeno i lijevostranim pleuralnim izljevom. Mišićna napetost i osjetljivost trbušne stijenke prisutna je u većine oboljelih, nerijetko praćena distenzijom trbušne stijenke, te auskultatorno sniženim ili gotovo izostalim zvucima crijevne peristaltike. Moguć je i umjereni mišićni rigiditet u predjelu gornjeg dijela abdomena, dok je napetost trbušne stijenke u smislu pravog mišićnog defansa, rijetka. Žutica je prisutna u trećine oboljelih, dok je hematemeza ili melena rijetko prisutna, samo do 5 % oboljelih. Rijetko može biti prisutan i generalizirani mišićni spazam (7).

U većine bolesnika povišena temperatura počinje početkom bolesti, može ići do 39° C i traje nekoliko dana. Vrućica u prvom tjednu AP nastaje zbog akutne upale i posredovana je upalnim citokinima. Vrućica u drugom ili trećem tjednu od pojave bolesti obično nastaje zbog infekcije nekroze. Infekcija nekroze nosi visoki mortalitet i zahtijeva kiruršku intervenciju. Kod blagog oblika bolesti, bolovi se smiruju već nakon 3-4 dana, dok kod teških oblika dolazi do razvoja lokalnih i sistemskih komplikacija. Kod nekih bolesnika s teškim oblikom AP već se prvog dana hospitalizacije može razviti sindrom sustavnog upalnog odgovora (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* - SIRS). Težina bolesti, intenzitet lokalnih i sistemskih komplikacija ovisi o razvoju regionalne nekroze, raširenosti nekrotičnog procesa i bakterijske kontaminacije nekroze. U lokalne komplikacije ubrajamo nakupljanje kolekcije tekućine, pseudocistu, nekrozu i apsces koji mogu dovesti do palpabilnih rezistencija u abdomenu, dok sistemske komplikacije uključuju: gastrointestinalno krvarenje, sepsu, zatajenje bubrega, srčano popuštanje, respiratornu insuficijenciju, razvoj akutnog respiratornog distress sindroma, refrakterne hipotenzije, intravaskularnu diseminiranu koagulopatiju i dr.

Klinički znaci: Cullenov znak koji karakteriziraju ekhimoze koje se pojavljuju periumbilikalno, i Grey Turnerov znak, a karakteriziraju ga ekhimoze kukova, razvijaju se u 1-3 % bolesnika, ujedno su indikator teške retroperitonealne nekroze, no za neke autore nisu pokazatelji težine bolesti, dok neki smatraju kako su udruženi s lošom prognozom i konačnim ishodom bolesti, tj visokim mortalitetom do 35 % .

DIJAGNOSTIKA AKUTNOG PANKREATITISA

Dijagnoza AP u ranom stadiju bolesti nije laka, imajući u vidu činjenicu da pacijenti pate od mnogih različiti netipičnih simptoma, no treba posumnjati uvijek kad se bolesnik tuži na bolove u trbuhu, a poglavito kod onih koji imaju anamnestički podatak dokazane kolelitijaze ili prekomjernog konzumiranja alkohola. Diferencijalno dijagnostički valja isključiti sljedeće entitete:

- perforaciju želučanog ili duodenalnog ulkusa
- strangulaciju crijeva
- disekciju abdominalne aneurizme
- bilijarne kolike
- akutni kolecistitis
- apendicitis
- divertikulitis
- akutni dijafragmalni koronarni sindrom
- bazalnu pneumoniju
- pleuralnu bolest
- hematome trbušnih mišića ili slezene.

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke sumnje, te biokemijskih pretraga, porasta amilaze i/ili lipaza u serumu, te odsutnosti simptoma drugih bolesti.

Serumska amilaza u vrijednostima trostruko većim od normalnih uzima se kao primarni dijagnostički test. Vrijednosti koncentracije serumske amilaze povećavaju se prvog dana upale, a vraćaju se u normalne vrijednosti od trećeg do sedmog dana bolesti. Frakcioniranjem amilaza na *p* - pankreasni i *s*-salivarni tip izoamilaza povećava se značenje određivanja serumskih amilaza, te tako pomaže isključivanju drugih uzroka povišenja amilaza (najčešće je riječ o bolestima žlijezda slinovnica, makroamilazemije, ili tumorima koji izlučuju amilaze). Urinska amilaza je značajno visoka, nakon što se serumska amilaza normalizira u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom te može biti važan dodatak. Osjetljivost za urinsku amilazu je 62 %, a specifičnost 97 % (8). Kod hipertrigliceridemije visina lipida interferira s vrijednostima amilaze. Funkcija lipaze je hidroliza triacilglicerolestera masnih kiselina dugih lanaca i glicerola. Sintetizira se u pankreasu i u slučaju upale izlazi iz stanice u krv. Serumska lipaza

raste 4-8 sati od početka simptoma bolesti i normalizira se u roku 7-14 dana. Porast razine lipaze 2,5 – 3 x veće od normale je pokazatelj alkoholnog pankreatitisa. Osjetljivost lipaze je prema nekim autorima 85-100 %, pa bi prema tome ona bila korisnija od amilaze u dijagnostici AP. Međutim, činjenica da je povišena i kod drugih ne-pankreasnih bolesti smanjuje njenu važnost. Za razliku od amilaze, ne interferira s povišenim lipidima, ali joj vrijednost može biti smanjena, npr. uporabom furosevida. Brojni drugi laboratorijski testovi, tj. određivanje: tripsina, kimotripsina, elastaze, fosfolipaze A2 i α 2 makroglobulina nisu se pokazali korisnijima od određivanja lipaze i amilaze. Od ostalih laboratorijskih pretraga za dijagnozu pankreatitisa važno je i određivanje sedimentacije eritrocita (SE), hemoglobina (Hb), hematokrita (Htc), broja leukocita i eritrocita, C reaktivnog proteina (CRP), ureje, kreatinina, bilirubina, alkalne fosfataze (ALP), laktat dehidrogenaze (LDH), glutamil transpeptidaze (GGT), aspartat aminotransferaze (AST), alanin transferaze (ALT), glukoze (GUK), kolesterola, lipidograma, ukupnih proteina, albumina, kalija, natrija, klorida, faktora koagulacije, acidobaznog statusa i dr.

Radiološke metode nisu nužne za potvrđivanje dijagnoze kliničke slike blagog AP, no korisne su u procjenama teškog AP praćenog nekrotizirajućim promjenama. Rutinski se koristi rendgenogram srca i pluća, koji može ukazati na novonastale atelektaze ili lijevostrani pleuralni izljev. Dodatno se čini rendgenogram abdomena u ležećem i stojećem položaju. Pregledna slika abdomena može otkriti kalcifikate unutar pankreatičnog kanala kao dokaze ranijih upalnih procesa ili kroničnih promjena.

UZV pregled se pokazao prvim izborom u utvrđivanju etiologije pankreatitisa, te praćenju bolesnika s blagim oblikom AP. Uobičajeno se radi prvog ili drugog dana po hospitalizaciji, a pri tomu se prati nekoliko parametara: veličina pankreasa, njegova ehostruktura, pankreatični i žučni vodovi. Ponavlja se kontrolno trećeg ili sedmog dana boravka. Ultrazvučnim pregledom mogu se prikazati pankreasne ciste, pseudociste ili apscesi. Pri sumnjama na teški oblik AP, metoda izbora jest CT koji valja učiniti unutar 48 sati nakon primitka bolesnika. Ovom metodom se uz pomoć kontrasta može uz veliku točnost potvrditi ili isključiti postojanje pankreasne nekroze ili apscesa. MR nije u prednosti pred CT, osim u uvjetima nemogućnosti izvođenja CT zbog alergija na jod ili prevencije ionizirajućeg zračenja.

ERCP, endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, primarno se koristi za utvrđivanje etiologije pankreatitisa, najčešće utvrđivanje razloga bilijarne opstrukcije, detekciju žučnih kamenaca.

MRCP, magnetska kolangiopankreatografija primjenjuje se u slučajevima u kojima se ne može izvesti ERCP (9).

EUZV, endoskopski ultrazvuk, ograničeno je indiciran u dijagnostici AP.

PROCJENA TEŽINE AKUTNOG PANKREATITISA

Rana procjena težine bolesti je bitna. Težina bolesti je definirana pojavom lokalnih komplikacija i oštećenjima udaljenih organa, te određuje načine liječenja, a njena rana procjena je vrlo važna. Stoga su jasne težnje za pronalaženjem prognostičkih parametara, kako pojedinačnih tako i skupnih, prikazanih u tablici 2., a koji bi omogućili što točniju predikciju ishoda AP.

Tablica 2.

Prognostički parametri koji povećavaju mortalitet bolesnika s akutnim pankreatitisom

NEOVISNI KLINIČKI PARAMETRI	NEOVISNI POJEDINAČNI PARAMETRI
Dob >65 godina	Povišene vrijednosti ureje i kreatinina
Debljina BMI 25-30 kg/m ²	Izrazito povišene vrijednosti LDH
Plućni infiltrati	Leukociti >13x10 ⁹ /L
Pleuralne efuzije	Snižene vrijedosti serumskog kalcija i albumina
Kardiovaskularni čimbenici: Hipoksija, tahikardija	GUK >11 mmol/L
Plućni čimbenici: Dispneja, tahipneja, cijanoza s pokazateljima PaO ₂ <kPa, SaO ₂ <90 %	CRP >120 mg/L
Renalni čimbenici: niska diureza	
Neurološki čimbenici: Konfuzija i agitirano stanje	
Abdominalni znaci: Periumbilikalna ili slabinska ekhimoza, trbušni defans	

U slučaju blagog AP smrtnost je niža od 5 %, dok je u slučajevima nekrotičnog AP značajno viša, od 10 % do 50 %.

Debljina, BMI 25-30 kg/m² je važan prediktor pogoršanja bilijarnog i alkoholnog AP (10). Hemokoncentracija je biljeg smanjenja efektivnog cirkulirajućeg volumena u teškom obliku AP, te je HTC >44 % prigodom prijma ili unutar prvih 24 sata prediktor nekroze (11).

U skupne prognostičke parametre ubraja se nekoliko bodovnih ljestvica, koje su nastale kao težnja za što objektivnijom procjenom kliničke slike, a na temelju kojih se donosi procjena o težini bolesti, načinu liječenja i ishodu AP.

Ransonovi parametri

Ransonovi parametri, prikazani u tablici 3, jedni su od najranijih prognostičkih parametara za procjenu težine kliničke slike AP, a izradili su ih Ranson i suradnici 1974. godine (12).

Tablica 3.
Ransonovi parametri (12)

Nalaz kod prijma	Nalaz nakon 48 sati
Dob >55 godina	Ca <2,0 mmol/L
Leukociti >16x10(9)/L	Htc pad >10 mmol/L
GUK >10 mmol/L	pO2 <60 mm Hg
AST >250 iu/L	BUN porast >1,8 mmol/L nakon IV
LDH >350 iu/L	BE >4 mEq/L
	Sekvestracija tekućine > 6 L

Ransonovi parametri

Ozbiljnost upale: <3 parametra - blagi oblik
>3 parametra - teški oblik AP
(boravak u JIL-u)

Povećanjem broja Ransonovih parametara povećava se morbiditet i mortalitet. Bolesnici sa 1 ili 2 pozitivna Ransonova parametra imaju stopu mortaliteta manju od 1 %, sa 3-4 pozitivna parametra 15 %, dok sa 5 ili 6 pozitivnih Ransonovih parametara imaju stopu mortaliteta od najmanje 40 %.

Prema nekim autorima, osjetljivost Ransonovih parametara je 80 %, a specifičnost 54 % za predikciju teških oblika AP. Ovaj sustav bodovanja je kritiziran, jer je izračun broja bodova odgođen do 48 sati nakon pojave bolesti, nalazi se ne mogu ponavljati na dnevnoj bazi te se smatra da Ransonovi parametri stoga nemaju značenje predikcije teških oblika pankreatitisa.

GLASGOW kriteriji/parametri

Također su pogodni za procjenu AP bilijarne i alkoholne etiologije, obuhvaćaju 8 parametara lako mne-motehnički zapamtljivih kao:

- P** - PaO₂ <8kP
- A** - Age >55
- N** - Neutrophilia >15x10(9)/L
- C** - Calcium <2 mmol/L
- R** - Real function, urea >16 mmol/L
- E** - Enzymes: LDH >600iu/L, AST>200 iu/L
- A** - Albumin serum <32 g/L
- S** - Sugar blood >10 mmol/L

APACHE II parametri (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) APACHE II parametre prvi

puta uvode Knaus i sur. 1981. godine, sa ciljem procjene težine bolesti odraslih pacijenata zaprimljenih na liječenje u jedinicu intenzivne skrbi. Ne smatraju se prikladnima za procjenu kod djece i mlađih od 16 godina. APACHE II se temelje na izmjerenom indeksu 12 rutinskih kliničkih i biokemijskih varijabli, dobi i prethodnog zdravstvenog stanja i vrlo dobro koreliraju s rizikom smrti u AP. Fiziološki parametri su: temperatura, srednji arterijski tlak, broj respiracija, Glasgow coma score, ph arterijske krvi, kalij, natrij, leukociti, dob (godine), dok su kronični zdravstveni pokazatelji (jetreni, respiratorni, kardiovaskularni, bubrežni, imunokompromitirajući). Uzorci se uzimaju odmah pri dolasku i kasnije se mogu višekratno kontrolirati. Smrtnost je manja od 4 % kada je APACHE II sustav bodova manji od 8, a 11-18 % kada je viši od 8. Vrijednost APACHE II sustava bodova nakon 48 sati pokazuje dobar klinički indikator za ishod bolesti. Više od 8 bodova upućuje na teški AP.

Za isti sustav postoji i online calculator (<http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>)

Bodovni sustav BALTHAZAR

Bodovni sustav Balthazar temelji se na ocjenjivanju težine AP učinjenog CT dijagnostičkim postupkom, utvrđivanjem CT Severity Index-a (CTSI), a koji uvode E. J. Balthazar i sur. 1990. godine, potvrđujući da je nalaz CT-a u korelaciji s prognozom AP. Balthazarov sustav utvrđuje prisutnost nekroze gušterače, a uključuje stupanj pankreasnog povećanja i upale, te broj kolekcija tekućine i opseg nekroze pankreasa (13). Ako je nalaz CT-a u granicama normale ili ukazuje na blagi edem pankreasa, **stupanj A ili B**, prognoza je odlična. No, bolesnici s peripankreatičnom upalom ili jednom nakupinom tekućine, **stupanj C ili D**, imaju 10-15 %-tnu incidenciju stvaranja apscesa, dok je incidencija preko 60 % za one bolesnike u kojih se nađu dvije ili više zona tekućih nakupina, tj. **stupanj E**.

LIJEČENJE AKUTNOG PANKREATITISA

Osnovne mjere liječenja usmjerene su na suzbijanje bolova te sprječavanje lokalnih i općih komplikacija bolesti, a one su konzervativne i kirurške. Konzervativna terapija uključuje: standardnu bazičnu terapiju, primjerenu nadoknadu tekućine, suzbijanje bolova, potporu organskih sustava, te smanjivanje egzokrine uloge pankreasa te uklanjanje etioloških čimbenika bolesti i terapiju nastalih komplikacija.

U kliničkoj slici blagog AP primijenjuju se potporne mjere liječenja koje uključuju lijekove za suzbijanje bolova, nadoknadu tekućine, korekciju elektrolita i metaboličkih abnormalnosti, uz ustezanje od hrane

2-3 dana, a nakon toga u prvih 24 sata postupno uzimanje bistre tekućine, 100-300 mL svakih 4 sata. Bolesnik mora gladovati sve do povlačenja znakova akutne upale, nestanka bolova u gornjem abdomenu, poboljšanja općeg stanja i normalizacije serumskih amilaza. Većina bolesnika se brzo oporavi te nisu potrebne dodatne terapijske mjere. Naprotiv, bolesnici s teškim oblicima AP moraju se liječiti u jedinicama intenzivnog liječenja, osobito oni s hipotenzijom, oligurijom, tj. svi oni koji prema prognostičkim kriterijima Ranson imaju zbroj >3, te Apache II >8.

Cilj liječenja ovih bolesnika je intenzivno potporno liječenje u cilju smanjivanja upale i liječenje mogućih komplikacija. Primjerena nadoknada tekućine je imperativna, a početno može iznositi i do 10 L kristalične ili koloidne otopine unutar 24 sata nakon prijma bolesnika na liječenje. Hidracija je od vitalnog značenja u vremenu od 24 do 48 h nakon prijma bolesnika, daje se 250-300 mL/h infuzije, ako to dozvoljava kardijalni status, prateći pri tome da se ne razviju periferni edemi ili edem pluća. Neadekvatna hidracija može uvjetovati hipotenziju te akutnu tubularnu nekrozu (14). Neke studije također navode da neadekvatna nadoknada volumena koja se manifestira izrazitom hemokonzentracijom u 24 sata može biti uzrok razvoja nekrotizirajućeg pankreatitisa (15).

Vrlo važna mjera liječenja je suzbijanje bolova, jer je bol često dominantan simptom u AP te neadekvatna analgezija može uzrokovati hemodinamsku nestabilnost pacijenta. Suzbijanje bolova postiže se parenteralnom analgezijom. Ranije su se koristili uglavnom neopijatni analgetici zbog dugogodišnje zablude da opijati djeluju na Odijev sfinkter. No, danas se koriste meperidin i morfij. Kako nema paralelnih studija o utjecaju meperidina ili morfija na manometriju Odijevog sfinktera, morfij se čini korisnijim u dužini trajanja djelovanja a ima i manje neželjenih pojava u odnosu na meperidin (16).

Gotovo 20 % bolesnika s kliničkom slikom AP razvija ekstrahepatične upalne bolesti, najčešće pneumoniju ili infekcije urinarnog trakta. Ekstrahepatične upalne bolesti udružene su s povišenom stopom mortaliteta, stoga je uporaba antibiotika opravdana. Najčešće se koriste antibiotici iz skupine karbapenema, Imipenem, te kinoloni i metronidazol. Profilaktička uporaba antibiotika neovisno o kliničkoj slici blagog ili teškog oblika AP nije opravdana, premda o tome postoje različite preporuke. Crijevna translokacija bakterija smatra se odgovornom za većinu pankreasnih infekcija. Većina autora drži da profilaktička primjena antibiotika u cilju prevencije nekroze pankreasa nije indicirana, dok je drugi autori preporučuju u slučaju kada se CT-om utvrdi više od 30 % nekroze (17). No, u uobičajenoj medicinskoj praksi primjenjuju se anti-

biotici u teškim oblicima AP sa značajnom nekrozom i organskim oštećenjem, kod bilijarnih pankreatitisa te u slučaju pozitivnih mikrobioloških kultura.

Oksigenacija je potrebna u svih bolesnika radi prevencije pankreasne nekroze. U slučaju mučnina, povraćanja i paralitičkog ileusa preporuča se ustezanje od hrane i pića tijekom 2-3 dana, iako nema kontroliranih kliničkih dokaza od koristi takve preporuke. Također nije dokazana korist od primjene inhibitora protonske pumpe u liječenju AP, iako se često primjenjuju (18).

Osiguravanje prehrane je vrlo bitno imajući u vidu činjenicu da teški oblik AP inducira jaki katabolizam. Preporuča se rana enteralna prehrana putem nazojeunalne sonde jer se uvidjelo da su bolesnici koji su bili liječeni ranom enteralnom prehranom imali značajno niži rizik infekcije i mortaliteta (19). Također se navodi da je rizik infekcija manji, ako se primijeni nazojeunalna sonda, koja se postavlja iza Treitzovog ligamenta jer kontinuirano hranjenje kroz distalni jejunum ne stimulira pankreas. Međutim, Eatock i sur. navode da je hranjenje putem obične nazogastrične sonde jednako tako dobro kao i hranjenje putem nazojeunalne sonde te da je puno jednostavnije i brže postaviti nazogastričnu sondu nego nazojeunalnu (20). Enteralna prehrana je u prednosti pred totalnom parenteralnom prehranom zbog cijene koštanja, redukcije komplikacija infekcije te moguće redukcije mortaliteta. Nadalje, enteralna prehrana skraćuje boravak u bolnici, smanjuje translokaciju bakterija iz crijeva i sprječava sepse uzrokovane centralnim kateterom. U svrhu enteralne prehrane koriste se komercijalni pripravci koji se sastoje od ugljikohidrata, proteina te niske koncentracije masti. U slučaju nepodnošenja enteralne prehrane te u slučaju pogoršanja kliničkog stanja, preporuča se totalna parenteralna prehrana (21). Kirurške metode liječenja, uključujući i endoskopske, ERCP, namijenjene su u slučajevima teške kliničke slike AP kod penetrirajućih trauma, bilijarne sepse, inficirane pankreatične nekroze ili pankreatičnog apscesa. U potrebama liječenja neprohodnosti kanalnog sustava, pseudocista ili općenito bilijarnog AP, prednost se daje endoskopskoj metodi, ERCP-u. Korist od ERCP sa sfinkterotomijom razmatrana je u tri randomizirane studije i dvije meta-analize, gdje je nađeno da blagi bilijarni pankreatitis bez kolangitisa nema koristi od ranog ERCP-a (22). Odluka o liječenju ERCP-om još je uvijek sporna. Novije engleske smjernice preporučuju urgentni terapijski ERCP koji bi se morao učiniti unutar 72 sata nakon prijma, u svih pacijenata, bez obzira imaju li ili nemaju kolangitis. Naprotiv, meta-analiza Petrova i sur. pokazuje da je rani ERCP sa sfinkterotomijom ili bez nje beskoristan, a izlaže bolesnika mogućnosti infekcije. Ovaj je zaključak potvrđen i od Američkog gastroenterološkog društva, gdje se navodi da ako nema popratnog kolangitisa, ERCP nije indiciran (23).

Liječenje bolesnika s teškim AP je dugotrajno (40-50 dana), a komplikacije su mnogobrojne, pa je i u kasnijoj fazi bolesti katkad potrebno ponovno izvesti kirurški zahvat. Često se u takvih bolesnika razvije šećerna bolest, pankreasna fistula, kronična bubrežna insuficijencija.

ZAKLJUČAK

Liječnik obiteljske medicine temeljem anamneze u kojoj je bitno poznavanje rizičnih čimbenika, nalaza kliničkog pregleda i nalaza diferentnih laboratorijskih pretraga mora postaviti sumnju na akutni pankreatitis. Uspjeh liječenja će ovisiti o težini bolesti. U liječenju bolesnika s kliničkom slikom blagog AP primjenjuju se potporne mjere liječenja koje uključuju lijekove za suzbijanje bolova, nadoknadu tekućine, korekciju elektrolita i metaboličkih abnormalnosti, uz uzimanje hrane peroralnim putem nekoliko dana dok se stanje ne poboljša. Bolesnici sa težim oblikom AP razvijaju brojne komplikacije koje mogu izazvati trajno oštećenje endokrine i egzokrine funkcije pankreasa te strukturne promjene pankreasa.

L I T E R A T U R A

1. Sand J, Valekoski A, Nordback I i sur. The incidence of acute pancreatitis follows the change in alcohol consumption in Finland. *Pancreatology* 2006; 6: 323-405.
2. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug -induced pancreatitis: an update *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 709-16.
3. Gullo M, Migliori M, Olah A i sur. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; 24: 223-7
4. Huis M, Balija M, Lojna-Futak I, Štulhofer M. *Acta Med Croatica* 2001; 55: 81-5
5. Naumovski-Mihalić S. Novi prognostički parametri u ranom prepoznavanju teških oblika akutnog pankreatitisa (dissertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 2011.
6. MSD priručnik dijagnostike i terapije-The Merck manual/2.hrv. izd. Split: Placebo,2010.
7. Gardner TB, Acute Pancreatitis; dostupno na URL adresi: <http://www.emedicine.medscape.com/article/181364-overview> datum pristupa informaciji: 04.listopada 2015.
8. Treacy J, Williams A, Bais R i sur. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001; 71: 577-82.
9. Makary MA, Duncan MD. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2005; 241: 119-124.
10. Hagiwara A, Miyauchi H, Shimazaki S. Predictors of vascular and gastrointestinal complications in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008; 8: 211-8.
11. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker of organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 367-72.
12. Ranson JHC, Rifkind KM, Rose DF i sur. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstetrics* 1994; 139: 69-81.
13. Balthazar EJ. Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 1199-1209.
14. Brown A, Baillargeon JD i sur. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology* 2002; 2: 104-07.
15. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis:critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2489-94.
16. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi. A review of therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1266-72.
17. Isenmann R, Runzi M, Kron M i sur. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis. placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004.
18. Cai J, Zhou W, Luo HS, Peng LV: Effect of proton pump inhibitor on amylase release from isolated pancreatic acini. *In vitro Cell Dev Biol Anim* 2007; 43: 25-7.
19. Petrov MS, van Santvort HC, Besselink HG, van der Heijden GJ, Windsor JA, Gooszen HG.. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomised trials. *Arch Surg* 2008;143: 1111-17.
20. Eatock FC, Chong P i sur. A randomised study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-9.
21. Naumovski-Mihalić S. Liječenje akutnog pankreatitisa. *Lijec Vjesn* 2009 (suppl3); 137: 15-18.
22. Oria A, Cimmino D, Ocampo C i sur. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopacreatic obstruction: a randomised clinical trial. *Ann Surg* 2007; 245: 10-17.
23. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD0003630

S U M M A R Y

ACUTE PANCREATITIS IN FAMILY PHYSICIAN PRACTICE

S. MARTINOVIĆ GALIJAŠEVIĆ

Zagreb Health Center, Family Medicine Office, Kumičićeva 5, Zagreb, Croatia

Acute pancreatitis (AP) is a serious illness, defined as acute inflammation of the pancreas, which can result in damage to the surrounding tissue and other organ systems. It is considered as a set of dynamic, local and systemic pathophysiological changes, caused by sudden rush of lithic pancreatic enzymes into glandular parenchyma. AP is an inflammatory process caused by autodigestion of pancreatic tissue due to early activation of the zymogen into the active proteolytic enzyme. The most common causes are biliary disease and alcohol abuse. Clinical presentation is predominated by severe upper abdominal pain. Depending on the disease severity, it may be associated with systemic complications and damage to distant organs. The majority of patients have multiply elevated serum concentrations of pancreatic enzymes, amylase and lipase. AP may have a variable course and prognosis, from mild to severe forms and potentially lethal disease; therefore, early assessment using different prognostic parameters is of utmost importance. Clinical signs vary from mild interstitial pancreatitis to severe pancreatitis with necrosis and associated multiple organ failure. The clinical course of mild AP is generally without complications and full recovery is expected. Treatment is conservative and/or surgical, and consists of pain control, fluid replacement, nutritional support, and prevention of complications.

Key words: acute pancreatitis, prognostic parameters, treatment