

# Akutni pankreatitis

## Acute Pancreatitis

Borut Štabuc\*, Anja Rihtaršič  
UKC Ljubljana, KO za gastroenterologijo  
Gastroenterolog 2017; suplement 1: 5–11

### IZVLEČEK

Akutni pankreatitis nastane zaradi predčasne aktivacije tripsina v trebušni slinavki. Najpogostejši vzrok so žolčni kamni in prekomerno pitje alkohola. Diagnozo postavimo če sta izpolnjena dva od treh kriterijev; akutno nastala huda bolečina v trebuhu, več kot 3 krat povišani vrednosti amilaze in lipaze, značilne slikovno diagnostične spremembe trebušne slinavke. Glede na nastanek lokalnih in sistemskih zapletov z odpovedjo organov bolnike razdelimo v skupine z blago, zmerno ali hudo obliko akutnega pankreatitisa. Vsi oboleli potrebujejo bolnišnično obravnavo. V zdravljenju so pomembni: intenzivna parenteralna hidracija, dobra analgezija in čimprejšnje enteralno hranjenje ter ERCP v primeru holangitisa ali akutnega biliarnega pankreatitisa. Antibiotikov preventivno za zmanjšanje verjetnosti okužbe ali okužbe nekroze ne predpisujemo.

### ABSTRACT

Acute pancreatitis occurs due to premature activation of trypsin in the pancreas. The most common causes of acute pancreatitis are gallstones and excessive use of alcohol. It can be diagnosed if two out of three of the following criteria are met; acute pain in abdomen, serum lipase or amylase concentrations at least three times greater than the upper limit of normal and/or typical radiological findings in pancreas. In respect to local and systemic complications with organ failure, patients can be divided into groups with mild, moderate or severe form of acute pancreatitis. All patients require hospital stay and evaluation. The following are important aspects of treatment: intensive parenteral hydration, adequate analgesia, early enteral feeding and ERCP in case of cholangitis or acute biliary pancreatitis. Preventive use of antibiotics with aim to diminish the possibility of infection or the infection of necrosis is not suggested.

\*prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.  
Oddelek za gastroenterologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana  
E-pošta: borut.stabuc@kclj.si

## UVOD

Akutni pankreatitis (AP) je ena izmed najbolj pogostih bolezni prebavil, ki se pojavlja pri 10–80/100.000 oseb letno (1). V številnih evropskih državah in ZDA poročajo o naraščanju incidence AP; na podlagi podatkov 12-letne študije Roberta s sod. se incidenca zvišuje za približno 3 % letno (2). Moški obolevajo pogostejše kot ženske. Povprečna starost bolnikov je 40 do 60 let. V zadnjih letih beležimo porast AP tudi med mlajšimi bolniki, kar je verjetno povezano s porastom uživanja alkoholnih pijač med mladostniki (1, 3).

Žolčni kamni in čezmerno uživanje alkohola so vzrok za 80 % primerov bolezni (4). Drugi vzroki so redki. Opisani so v Tabeli 1. Pri petini bolnikov kljub natančni anamnezi, kliničnem pregledu in opravljenimi preiskavami ne odkrijemo etiologije AP; govorimo o nepojasnjem pankreatitisu (5).

## PATOFIZIOLOGIJA

AP je dinamičen proces, ki nastane zaradi poškodbe acinarne celice in prezgodnje aktivacije tripsina. Zaradi kopičenja vnetnih celic se najprej v velikih količinah izločajo provnetni citokini, ki povzročijo sistemski imunski odgovor (SIRS) in povečano prepustnost kapilar. Zaradi hipoperfuzije trebušne slinavke nastane začarani krog; nadaljna poškodba

acinarnih celic, večja koncentracija vnetnic, več provnetnih citokinov. Pri biliarnem AP je sprožilni dejavnik žolčni kamen, ki se prehodno ali trajno zagozdi v nivoju papile Vateri. Zapora na tem mestu povzroči refluks žolča v pankreatični kanalikularni sistem s posledičnim povišanim intraduktalnim tlakom (4, 6). Pri akutnem alkoholnem pankreatitisu lahko dolgotrajni vnos alkohola (>80 mg/dan več kot 6–12 let) povzroči precipitacijo proteinov pankreatičnih encimov znotraj pankreatičnih vodov in destabilizira znotrajcelične membrane (7). Duktalna hipertenzija, draženje žolča in obstrukcija s proteinskimi plaki lahko povzročijo prezgodnjo aktivacijo encimov znotraj trebušne slinavke. Aktivirani encimi sprožijo njeno avtodigestijo ter sproščanje citokinov iz poškodovanih celic. Vnetni proces prizadene trebušno slinavko, neredko tudi sosednja tkiva ali oddaljene organske sisteme (4, 6).

## KLINIČNA SLIKA

AP je opredeljen s pričetkom močne bolečine, ki se pojavi v epigastriju in najpogosteje izžareva navzdol v hrbet, navzgor v prsni koš ali pod levi rebrni lok. Bolečina nastane nenadoma in doseže maksimalno jakost v 15 do 30 minutah. Običajno jo spremlja slabost, lahko tudi bruhanje, ki je hudo in neustavljivo. Zaradi zmanjšane praznjenja želodca ali črevesne pareze je trebuh pogosto napet, peristaltika pa je odsotna. Kadar so vzrok AP žolčni kamni, lahko

Tabela 1: Etiologija akutnega pankreatitisa

PREDNOSTI
mehanski: žolčni kamni, stenoza papile Vateri, periampularni karcinom
toksini: etanol, metanol
metabolni: hiperlipemija, hiperkalcemija, hiperparatiroidizem
okužbe: virusi (mumps, HIV, Coxackie virus), bakterije, paraziti ( <i>Ascaris lumbricoides</i> )
zdravila: salicilati, tetraciklini, sulfonamidi, metronidazol, furosemid, tiazidi, estrogeni, tamoksifen, ACE inhibitorji, sulfasalazin, valproična kislina, azatioprin, didanozin
zaplet endoskopske retrogradne holangiopankreatografije ali posega na papili
avtoimunski: sistemski lupus eritematozus, Sjögrenov sindrom
hereditarni pankreatitis

opisano klinično sliko spremlja zlatenica ali znaki akutnega holangitisa (8).

## DIAGNOZA

Za postavitev diagnoze AP sta potrebna dva od treh pogojev:

- 1) značilna akutna abdominalna bolečina;
- 2) več kot trikrat zvišana vrednost serumske koncentracije lipaze/amilaze nad zgornjo mejo;
- 3) značilne najdbe sprememb trebušne slinavke na UZ, CT ali MRI s kontrastom (9).

Serumska koncentracija amilaze naraste nekaj ur po nastopu simptomov in se zaradi kratke razpolovne dobe vrne na normalno vrednost v 3 do 5 dneh. Ni specifična za AP, saj je lahko zvišana tudi pri številnih drugih bolezenskih stanjih kot so: mezenterialna ishemija, ileus, peritonitis, predrtje želodčne razjede, ektopična nosečnost. Pri alkoholnem, hiperlipemičnem in kroničnem pankreatitisu je lahko normalna. Serumska lipaza je bolj specifična za AP in v krvi ostane povišana 7 do 14 dni po začetku bolezni (10, 11). Koncentracija amilaze in lipaze v serumu ne korelira s potekom akutnega pankreatitisa.

Biliarna etiologija AP je definirana kot: a) prisotnost žolčnih kamnov ali razširjen skupni žolčevod na UZ/CT preiskavi ob sprejemu ali b) dve od naslednjih treh laboratorijskih nepravilnosti: serumski bilirubin  $>40$  mmol/L; vsaj 3-kratno zvišanje koncentracij serumskih aminotransferaz (AST, ALT); vsaj 3-kratno zvišanje koncentracij serumskih holestatskih encimov (AF, gama GT) (9). Ob odsotnosti žolčnih kamnov in z anamnestičnim podatkom o

dolgotrajnem vnosu alkohola ( $>80$  mg/dan več kot 6–12 let) govorimo o alkoholnem pankreatitisu (7). V prid hiperlipemičnega AP govori zvišanje trigliceridov v serumu nad 11 mmol/L (5).

## POTEK AKUTNEGA PANKREATITISA

Začetni dejavnik (žolčni kamen, alkohol, zdravila, poškodba...) sproži preko različnih mehanizmov prezgodnjo aktivacijo tripsina in preostalih pankreatičnih encimov znotraj žleze, ki poškodujejo pankreatično tkivo in mikrocirkulacijo (4, 6). Iz poškodovanih celic se sproščajo citokini, ki privabljajo v trebušno slinavko vnetne celice. Opisani proces povzroči vnetje in edem žleze z ali brez nekroze. Poleg trebušne slinavke lahko vnetni proces prizadene tudi sosednja tkiva ali oddaljene organske sisteme (9).

Dinamični proces AP poteka v dveh fazah. V zgodnji fazi se tekom prvega tedna bolezni sproži pro-vnetni lokalni odziv na poškodbo trebušne slinavke (3, 9). Kadar proti-vnetni mehanizmi, ki se aktivirajo nekoliko kasneje ne zamejijo vnetja, se v sistemsko cirkulacijo pospešeno izločajo visoke koncentracije vnetnih mediatorjev. Aktivacija levkocitov in okvara mikrocirkulacije sta poglavita vzroka za nastanek sindroma sistemskega vnetnega odziva (SIRS) (9, 12, 13). Kriteriji za SIRS so prikazani v Tabeli 2.

Kadar traja SIRS več kot 48 ur, obstaja večje tveganje za lokalne zaplete ( nekrozo) in za okvaro delovanja enega ali več organskih sistemov (multiorganska odpoved). V zgodnji fazi AP ni bakterijske okužbe.

Tabela 2: Klinični kriteriji za postavitev diagnoze SIRS

SIRS
telesna temperatura $<36^{\circ}\text{C}$ ali $>38^{\circ}\text{C}$
pospešen srčni utrip $>90/\text{min}$
število levkocitov $<4.000$ ali $>12.000/\text{mm}^3$
pospešeno dihanje $>20/\text{min}$ ali $\text{pCO}_2 <32$ mmHg

Za pozno fazo so značilni sistemski zapleti (znaki okužbe z odpovedjo organov) ali lokalni zapleti v trebušni slinavki (9).

## OBLIKE AKUTNEGA PANKREATITISA

Za razvrstitev stopnje resnosti vnetja trebušne slinavke se uporablja Atlantska klasifikacija iz leta 2012. Glede na prisotnost lokalnih zapletov (Tabela 3) in prehodne (<48 ur) ali perzistentne (>48 ur) odpovedi posameznih organskih sistemov (Tabela 4) razvrščamo AP v tri oblike (9).

Pri 75–80 % bolnikov poteka AP v klinično blagi obliki (8). Značilen je intersticijski edem trebušne slinavke brez odpovedi organov in lokalnih/sistemskih zapletov. Bolezen izzveni v nekaj dnevih. Umrljivost v tej skupini bolnikov je manj kot 1 %.

Za srednje hudo potekajoč AP so značilni lokalni in/ali sistemski zapleti s prehodno odpovedjo vsaj enega od organov, ki izzveni znotraj 48 ur. Na lokalni zaplet v žlezi je potrebno pomisliti ob bolečini v trebuhu, ki vztraja več dni, ob ponovnem dvigu serumske koncentracije pankreatičnih encimov in/ali ob razvoju kliničnih znakov sepse.

Pri bolnikih s hudo obliko AP je prisotna perzistentna odpoved enega ali več organov. Običajno razvijejo ti bolniki enega ali več lokalnih zapletov (9, 14). Umrljivost bolnikov s hudim AP je 20 %. Pri inficirani nekrozi je smrtnost več kot 60 % (15). Bolnikom, pri katerih pride do dlje časa trajajoče odpovedi vsaj enega organa že v prvih dneh od pričetka simptomov se umrljivost poveča na 36–50 % (9).

## OCENJEVANJE RESNOSTI AP

Ob prvem pregledu bolnika z AP moramo oceniti nevarnostne dejavnike za nastanek hudo potekajoče pankreatitisa: a) starost nad 55 let, b) indeks telesne mase nad 30 (telesna teža/telesna višina<sup>2</sup>), c) odpoved posameznih organskim sistemov (5).

Pri oceni resnosti poteka in izida zdravljenja AP so nam v pomoč prognostična merila, ki upoštevajo različne klinične znake in laboratorijske vrednosti. Najpogosteje uporabljamo Ransonova merila (Tabela 5) in točkovno lestvico Apache II. Pri bolnikih, ki imajo izpolnjena >3 Ransonova merila v prvih 48 urah, ≥8 točk po lestvici Apache II in odpoved posameznih organov, obstaja večja nevarnost za resen potek bolezni (5, 14).

Tabela 3: Atlantska klasifikacija lokalnih zapletov akutnega pankreatitisa

Lokalni zapleti
akutno peripankreatično nabiranje tekočine
akutna pankreatična in peripankreatična nekroza
demarkirana nekroza (walled-off necrosis)
pankreatična pseudocista (nastane po 4 tednih)
ostalo: moteno praznjenje želodca, tromboza splenične in portalne vene, nekroza črevesja

Tabela 4: Marshallov točkovni sistem za sistemski zaplet z odpovedjo organskih sistemov

Sistemski zapleti – multiorganska odpoved
šok – sistolični tlak <90 mmHg (neodziven na rehidracijo)
akutna respiratorna insuficienca (pO <sub>2</sub> <7,6 kPa)
akutna ledvična insuficienca (kreatinin >169 μmol/L po rehidraciji)

Tabela 5: Ransonova merila

Ransonova merila	
Ob sprejemu	Po 48 urah
starost nad 55 let	padec hematokrita >10 % od začetka sprejema
krvni sladkor >11 mmol/L	porast sečnine >1,8 mmol/L
LDH >350 enot/L	serumski Ca <2 mmol/L
AST >250 enot/L	PaO <sub>2</sub> <8 kPa
levkociti >16.000/mm	presežek baz >4 mmol/L
	volumski deficit >6L znotraj 48 ur

Napovedni dejavnik hude oblike AP je lahko tudi dvig koncentracija CRP >150, ki po 48 urah ne upade in padec vrednosti hematokrita, ki se ob podpornem zdravljenju ne popravlja (15). Z resnostjo AP korelirajo CT najdbe. CT s kontrastom, ki naj se opravi vsaj 72 ur po začetku simptomov, odkrije in oceni prisotnost nekroz v trebušni slinavki in peripankreatičnih kolekcij, kar kaže na srednje hudo ali hudo obliko AP. Pankreatične psevdociste nastanejo po 4 tednih od začetka bolezni, zato jih z zgodnjim CT slikanjem ne odkrijemo. Aktivnost serumske amilaze in lipaze ni merilo jakosti vnetja trebušne slinavke ali napovedni dejavnik resnosti poteka ABP (9, 10).

Zgodnji napovednik hude oblike AP in umrljivosti bolnikov je t.i. Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis ali BISAP lestvica. 5-točkovni sistem, ki se lahko ovrednoti že znotraj 24 ur od začetka zdravljenja, sestavljajo: vrednost sečnine >25 mg/dl, spremenjen mentalni status (GCS <15), izpolnjena vsaj 2 od kriterijev za SIRS, starost >60 let in prisotnost plevralnega izliva. Prisotnost vsaj enega od BISAP kriterijev poveča verjetnost za smrt bolnika. Če bolnik izpolnjuje vseh pet kriterijev, je umrljivost vsaj 22 % (16).

## ZDRAVLJENJE

Vsi bolniki z AP morajo biti hospitalizirani. Pomembno je zgodnje (v prvih 12–24 urah) nadomeščanje tekočine z infuzijo izotonične kristaloidne razto-

pine. Začnemo z 250 do 500 ml na uro. Bolniki s hipotenzijo in tahikardijo potrebujejo hitro korekcijo tekočin v bolusu (17). Zadostno tekočinsko nadomeščanje pomembno vpliva na potek bolezni. Zmanjša tveganje za nastanek lokalnih zapletov (nekroz) v trebušni slinavki in zmanjša tveganje za nastanek oz. trajanje SIRSa (18).

Zaradi hude bolečine potrebujejo bolniki z AP dobro analgetično zdravljenje. Uporabljajo se intravenozni analgetiki, običajno so to opioidi – tramadol, petidin, piritramid (18). Ob bruhanju je smiselna uvedba antiemetika.

Bolniki z blago obliko AP lahko začnejo uživati hrano z nizko vsebnostjo maščob, ko minejo bolečine in bruhanje. Uživanje probiotikov ni smiselno. Pri bolnikih s hudo obliko AP je priporočljivo čim prejšnje enteralno hranjenje, saj znižuje umrljivost, zaplete zaradi okužb in multiorgansko odpoved (19).

Smernice iz leta 2013 priporočajo uvedbo antibiotične terapije pri bolnikih z AP ob okužbi zunaj trebušne slinavke (akutni holagitis, pljučnica, uroinfekt, sepsa, okužba žilnega ali urinskega katetra). Pri bolnikih s hudo obliko AP profilaktična terapija z antibiotiki ni upravičena. Prav tako ni priporočena profilaktična raba antibiotikov pri bolnikih z neinficirano nekrozo trebušne slinavke (17, 20). Pri bolnikih, katerih klinično stanje se poslabšuje, ali se po 7–10 dneh ne začne izboljševati, je potrebno pomisliti na inficirano pankreatično ali ekstrapan-

kreatično nekrozo. Opraviti je potrebno CT vodeno tanko-igelno biopsijo z namenom pridobitve bakteriološkega vzorca za razmaz po Gramu in kulturo ali pričeti z empiričnim antibiotičnim zdravljenjem. Priporoča se raba antibiotikov iz skupin karbapenemov, kinolonov ali metronidazola, ki so se izkazali za uspešne pri zmanjševanju števila kirurških intervencij in zniževanju umrljivosti. Rutinska uporaba protiglivičnih zdravil v kombinaciji z antibiotiki ni priporočena. Pri simptomatskih bolnikih z inficirano nekrozo na antibiotičnem zdravljenju moramo le to odstraniti bodisi z minimalno invazivnimi metodam (perkutana drenaža, endoskopska nekrozektomija) ali kirurško (17, 21).

Pri bolnikih z akutnim biliarnim pankreatitisom (ABP) igra pomembno terapevtsko vlogo endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP) (8). Gre za kombinirano endoskopsko in rentgensko preiskavo žolčnih in pankreatičnih izvodil, katere občutljivost za ugotavljanje žolčnih kamnov je 97–100 % (6). S pomočjo čim prejšnjega ERCP s endoskopsko papilotomijo in sfinkterotomijo odstranimo zagozden žolčni kamen in tako zagotovimo nemoteno odtekanje žolča ter pankreatičnih izločkov. Izvaja se zlasti pri bolnikih s hudo obliko ABP, pri potrjeni holedoholitijazi in s pridruženim akutnim holangitisom (8, 22). Dokončno zdravljenje biliarnega pankreatitisa je holecistektomija, ki naj bi bila narejena 2 do 4 tedne po odpustu iz bolnišnice (10).

Pri bolnikih s hudo obliko akutnega hiperlipemičnega pankreatitisa se za hitro zmanjševanje serumskih trigliceridov uporablja plazmafereza. Gre za učinkovito terapevtsko metodo, ki jo izvajamo, dokler koncentracija trigliceridov v serumu ne pade pod 11 mmol/L (5, 23).

## ZAKLJUČEK

Akutni pankreatitis je akutno vnetje trebušne slinavke, ki lahko poteka v blagi, srednje hudi ali hudi obliki. Čeprav je bolezen posledica različnih etioloških dejavnikov, sta najpogostejša vzroka zapora z žolčnim kamnom in alkohol. Uspešnost zdravljenja AP se je zaradi učinkovitega ocenjevanja resnosti bolezni, napredka intenzivnega podpornega zdravljenja in nekaterih terapevtskih ukrepov (npr. ERCP, plazmafereza) v zadnjih letih močno izboljšala.

## Literatura

1. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013: 956149.
2. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38(5): 539–48.
3. Skok P, Čeranić D, Genslitskaya E. Akutni pankreatitis – rezultati prospektivne raziskave. *Zdrav Vestn*. 2008; 77: 573–8.
4. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(12): 1427–30.
5. Vujasinović M, Smrekar N, Miklič M. Nepojasneni akutni pankreatitis. *Gastroenterolog*. 2009; 1: 20–3.
6. Fogel EL, Sherman S. ERCP for gallstone pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014; 370(20): 150–57.
7. Chowdhury P, Gupta P. Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(46): 7421–7.
8. Koželj M. Akutni biliarni pankreatitis. *Gastroenterolog*. 2016; suplement 1: 33–6.
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62(1): 102–11.
10. Hazem ZM. Acute biliary pancreatitis: diagnosis and treatment. *Saudi J Gastroenterol*. 2009; 15(3): 147–55.
11. Munoz A, Katerndahl DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2000; 62(1): 164–74.
12. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*. 2000; 47(4): 546–52.
13. Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during severe pancreatitis: An early and sustained response, although unpredictable of death. *Critical Care Medicine*. 1999; 27(4): 749–55.
14. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016; 59(2): 128–40.
15. Fu CY, Yeh CN, Hsu JT, Jan YY, Hwang TL. Timing of mortality in severe acute pancreatitis: experience from 643 patients. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(13): 1966–9.
16. Gao W, Yang HX, Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130412.
17. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(9): 1400–15; 1416.
18. Špec-Marn A, Kremžar B, Prosen B, Bukovac T, Gradišek P. Intenzivno zdravljenje akutnega pankreatitisa *Gastroenterolog*. 2007; 24–25: 32–37.
19. Oláh A, Romics L Jr. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(43): 16123–31.
20. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (5): CD002941.
21. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(38): 13879–92.
22. Kapetanios DJ. ERCP in acute biliary pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2010; 2(1): 25–8.
23. Nasa P, Alexander G, Kulkarni A, et al. Early plasmapheresis in patients with severe hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis. *Indian J Crit Care Med*. 2015; 19(8): 487–9.