

Farmakologická profylaxe akutní pankreatitidy po endoskopické retrográdní cholangiopankreatografii (ERCP)

Jan Bureš, Stanislav Rejchrt

2. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové

Akutní pankreatitida je nejčastější komplikací endoskopické retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP). Její incidence je 1–15 % a letalita 0,1 až 0,5 % [12,13]. Ve většině případů se jedná o lehkou akutní edematózní pankreatitidu. Někdy je obtížné odlišit bolest břicha s hyperamylazemií po ERCP od skutečné akutní pankreatitidy.

PATOGENEZE AKUTNÍ PANKREATITIDY PO ERCP

Patogeneze není beze zbytku objasněna. Předpokládá se několik nezávislých faktorů, které mohou působit jednotlivě, nebo v kombinaci. Jsou to především: mechanické poranění papily a pankreatického svěrače (opakované pokusy o kanylacii, balonová dilatace papily), hydrostatický inzult při přeplnění pankreatického vývodu kontrastní látkou (acinarizace parenchymu) nebo při použití perfuzních manometrických katétrů, chemické nebo alergické poškození jako reakce na použitou kontrastní látku (ionickou i neionickou nízkosmolární), intraluminální aktivace proteolytických enzymů (při přeplnění pankreatického vývodu nebo nedostatečném odtoku v důsledku obstrukce, např. edémem), infekce (z kontaminovaného endoskopu či z akcesorií), poranění pankreatického vývodu při manipulaci s akcesoriemi a vodiči a termické poškození

(při biliární či pankreatické papilosfinkterotomii, ampulektomii) [5,12].

RIZIKOVÉ FAKTORY

Rizikové faktory pro vznik akutní pankreatitidy po ERCP se týkají endoskopisty (nedostatečná zručnost a zkušenost, méně než 40 papilosfinkterotomií za rok), pacienta (mladý věk, ženské pohlaví, dysfunkce Oddiho svěrače, normální jaterní testy, akutní pankreatitida v anamnéze) i vlastního průběhu endoskopického vyšetření (obtížná kanylace, opakované aplikace kontrastní látky do pankreatického vývodu, acinarizace parenchymu, pre-cut, neodstranění choledocholitiázy, kartáčková cytologie z pankreatického vývodu, manometrie Oddiho svěrače při použití perfuzního katétru, nezkušený endoskopista) [12,13,19]. Naproti tomu hypotenze v průběhu ERCP dnes není považována za rizikový faktor vzniku akutní pankreatitidy [8].

PREVENCE

Hlavní preventivní faktory a opatření se týkají především správné selekce pacientů (ERCP je v současné době primárně terapeutický výkon, a proto je nutno pamatovat na možnost MRCP – magneticko-rezonanční cholangiopankreatikografie – a endosonografie u nejednoznačných či pouze diagnostických indikací ERCP), vlastní endo-

skopické techniky ERCP (zkušenost a zručnost endoskopisty, vyvarovat se opakovaných kanylací a přeplnění pankreatického vývodu, použít aspirační katétr pro manometrii Oddiho svěrače, striktně dodržovat zásady bezpečné digestivní endoskopie), akcesorií (hydrofilní vodiče s měkkým koncem, „double-channel“ sfinkterotomy). U rizikových nemocných je vhodné preventivní zavedení pankreatického stentu (dysfunkce Oddiho svěrače, anamnéza akutní pankreatitidy po ERCP, ampulektomie). Otázka použití elektrokauterizačního proudu není dořešena a zůstává kontroverzní (čistý řezací, nebo smíšený elektrický proud, „endocut“) [12,13].

FARMAKOLOGICKÁ PROFYLAXE

Již v roce 1978 [20], krátce po zavedení ERCP do rutinní klinické praxe, začaly snahy najít vhodnou farmakologickou profylaxi akutní pankreatitidy po ERCP. V experimentálních i klinických studiích byla a je zkoušena řada látek v různých dávkováních a režimech (podání před, v průběhu nebo po ERCP, bolus vs protražovaná infuze aj.).

Glukokortikosteroidy a nesteroidní antiflogistika

Původní nadějně práce o účinnosti i.v. podaných kortikoidů nebyly následu-

jičími studii potvrzeny. Orální podání glukokortikosteroidů je v prevenci akutní pankreatitidy po ERCP neúčinné [12,24].

Rektálně jednorázově podaný diklofenak (100 mg) bezprostředně po ERCP nebo rektálně podaný indometacin (100 mg) před ERCP snížily incidenci akutní pankreatitidy po ERCP o více než 50 % [12,14,18]. Limitace studie Murray et al [14] však představuje vyšší výskyt pankreatitid v kontrolní skupině, hraniční statistická významnost a absence průkazu efektivity u rizikových pacientů (dysfunkce Oddiho svěrače).

Inhibitory proteáz

Intracelulární aktivace proteáz je jedním z iniciálních kroků při vzniku akutní pankreatitidy. Do inhibitorů proteáz byla vkládána velká naděje, věřilo se, že příznivě zasáhnou v iniciální fázi patogeneze akutní pankreatitidy, a tak zabrání vzniku nebo rozvoji (větší tíži) onemocnění [6,7,22]. V řadě studií byly zkoušeny látky aprotinin, gabexat a další, které přinesly kontroverzní výsledky, jejich účinnost nebyla prokázána, a nelze je proto ke klinickému užití doporučit [2,3,25]. Nový inhibitor proteáz ulinastatin v 10minutové infuzi bezprostředně před ERCP byl zkoušen v japonské studii a měl příznivý efekt na snížení frekvence akutní pankreatitidy po ERCP (celkem 406 nemocných; 2,9 % ulinastatin vs 7,4 % placebo) [23].

Somatostatin a jeho analoga

Somatostatin a oktreetid snižují pankreatickou exokrinní sekreci, a mohou tak omezit přetlak v pankreatickém vývodu. Jednotlivé studie s různým dávkováním a způsobem podání somatostatinu a oktreetidu přinesly odlišné, pozitivní i negativní výsledky [9–12]. Rozdílné závěry překvapivě přinesly i dvě metaanalýzy [3,13]. U oktreetidu je navíc třeba pamatovat, že na rozdíl od somatostatinu zvyšuje bazální tlak Oddiho

svěrače [4], a proto je některými autory považován za méně vhodný. Hlavní mechanismus účinku oktreetidu se nyní předpokládá ve vytvoření deplece intracelulárních enzymů před výkonem, což předpokládá jeho podávání již 24 hod před výkonem [21]. Pro příznivý efekt somatostatinu je zřejmě rozhodující bolusové podání [15,17]. Jednorázový i.v. bolus somatostatinu bezprostředně po ERCP (250 µg) snížil výskyt akutní pankreatitidy (4,4 % somatostatin vs 13,3 % placebo) [15,21].

Allopurinol

Možné použití allopurinolu vychází z poznatku, že vedle inhibičního účinku na xantin oxidázu má i účinky anti-oxidační a antiapoptotické. Biologická dostupnost allopurinolu po perorálním podání je vysoká a rychlá. Dosavadní studie s profylaktickým podáním allopurinolu v prevenci akutní pankreatitidy po ERCP přinesly kontroverzní výsledky [1]. Zdá se, že důležitým faktorem by mohlo být rozlišení osob s předem identifikovaným vyšším rizikem akutní pankreatitidy po ERCP nebo s plánovanou složitější endoskopickou intervencí. V kanadské randomizované studii provedené na téměř 600 pacientech snížilo perorální podání 300 mg allopurinolu 60 min před ERCP výskyt akutní pankreatitidy u rizikových nemocných (66 osob: 6,3 % allopurinol vs 23,5 % placebo). U pacientů bez identifikovaného vyššího rizika akutní pankreatitidy po ERCP allopurinol překvapivě ukázal horší výsledky (520 osob: 5,4 % allopurinol vs 1,5 % placebo) [16].

Ostatní látky

Kromě výše uvedených byla v profylaxi akutní pankreatitidy po ERCP zkoušena řada dalších látek, jako je např. nízkomolekulární heparin, lexipafant (inhibitor PAF), inhibitor C1q-esterázy, interleukin 10, anti-TNF-alfa protilátky, pentoxifylin, sekretin, kalcitonin, glukagon, nitráty, nifedipin, antibiotika,

beta-karoten, selenit sodný, N-acetylcystein, topicky aplikovaný lidokain nebo botulotoxin či 5-fluorouracil (přidaný ke kontrastní látce) [12]. Žádná z látek se však nedočkala širšího uplatnění ani spolehlivého průkazu účinnosti v profylaxi akutní pankreatitidy po ERCP.

ZÁVĚR

V současné době není k dispozici žádná spolehlivá farmakologická profylaxe akutní pankreatitidy po ERCP. Farmakologickou prevencí je nutno u většiny farmak podat před výkonem a je ekonomicky náročná (somatostatin, oktreetid). Základní preventivní opatření proti vzniku akutní pankreatitidy po ERCP představuje správná indikace, optimální technika výkonu a zavedení pankreatického stentu v indikovaných případech. U pacientů s vysokým rizikem známým ještě před výkonem považujeme za vhodnou farmakologickou profylaxi v podobě somatostatinu, po výkonu lze zvažovat aplikaci nesteroidního antiflogistika. Je však třeba ji považovat za adjuvantní terapii, která v žádném případě nenahrazuje základní faktory (kompetentnost a zkušenost endoskopisty, technika vlastního endoskopického vyšetření).

Literatura

1. Andriulli A, Annese V. Risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and ways to prevent it: old myths, a current need? The case of allopurinol. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(4): 374–376.
2. Andriulli A, Leandro G, Federici T et al. Prophylactic administration of somatostatin or gabexate does not prevent pancreatitis after ERCP: an updated meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(4): 624–632.
3. Bang UC, Semb S, Nøjgaard C et al. Pharmacological approach to acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(19): 2968–2976.

4. Binmoeller KF, Dumas R, Harris AG et al. Effect of somatostatin analogue octreotid on human sphincter of Oddi. *Dig Dis Sci* 1992; 37(5): 773–777.
5. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(7): 845–864.
6. Fric P, Kasářírek E, Slabý J et al. Effect of new oligopeptide inhibitors of elastase on acute experimental pancreatitis in the rat. *Hepatogastroenterology* 1985; 32(4): 206–209.
7. Fric P, Slabý J, Kasářírek E et al. Effective peritoneal therapy of acute pancreatitis in the rat with glutaryl-tri-alanin-ethylamide: a novel inhibitor of pancreatic elastase. *Gut* 1992; 33(5): 701–706.
8. Jacobson BC, Carr-Locke DL. Hypotension during ERCP is common but not a risk factor for post-ERCP pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2001; 3: 169–173.
9. Lata J, Dítě P, Julínková M et al. Vliv octreotidu na klinický průběh akutní pankreatitidy a hladinu volných kyslíkových radikálů a antioxidačních látek. *Vnitř Lék* 1998; 44(9): 524–527.
10. Li ZS, Pan X, Zhang WJ et al. Effect of octreotide administration in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: A multicenter, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(1): 46–51.
11. Lieb JG, Draganov PV. Early success and late failures in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3567–3574.
12. Loperfido S, Monica F. Post-ERCP pancreatitis. *UpToDate* [online]. 2008, vol 16.1. Dostupné z: <<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=biliary/10141>>.
13. Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA et al. Standards of Practice Committee. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(6): 633–638.
14. Murray B, Carter R, Imrie C et al. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003; 124(7): 1786–1791.
15. Poon RT, Yeung C, Liu CL et al. Intravenous bolus somatostatin after diagnostic cholangiopancreatography reduces the incidence of pancreatitis associated with therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52(12): 1768–1773.
16. Romagnuolo J, Hildsen R, Sandha GS et al. Allopurinol to prevent pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(4): 465–471.
17. Rudin D, Kiss A, Wetz RV et al. Somatostatin and gabexate for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prevention: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(7): 977–983.
18. Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(5): 978–983.
19. Špičák J. Akutní pankreatitida. Praha: Grada Publishing 2005.
20. Tamas G, Tullassay Z, Papp J et al. Effect of somatostatin on the pancreatitis-like biochemical changes due to endoscopic pancreatography: a preliminary report. *Metabolism* 1978; 27(9 Suppl 1): 1333–1336.
21. Testoni PA. Facts and fiction in the pharmacologic prevention of post-ERCP pancreatitis: a never-ending story. *Gastrointest Endosc* 2006; 64(5): 732–734.
22. Tsujino T, Kawabe T, Omata M. Antiproteases in preventing post-ERCP acute pancreatitis. *JOP* 2007; 8(Suppl 4): 509–517.
23. Tsujino T, Komatsu Y, Isayama H et al. Ulinastatin for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(4): 376–383.
24. Zheng M, Bai J, Yuan B et al. Meta-analysis of prophylactic corticosteroid use in post-ERCP pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 6.
25. Zheng M, Chen Y, Yang X et al. Gabexate in the prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 6.

Další rozsáhlá literatura u autorů.

Adresa pro korespondenci/
Correspondence to:
prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.
2. interní klinika LF UK a FN
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: buress@lfhk.cuni.cz