

درمان‌های جدید پانکراتیت حاد

ترجمه از: دکتر اسکندر حاجیان *

خلاصه‌ای از سخنرانی‌های کنگره بیرمنگام (انگلستان) تحت نظر پرفسور کیم ایمری

نوبه خود باعث هیپوکسمی در ریه می‌گردد لهذا باید در همان ابتدا، درمان هجومی (هجوم مقدار زیاد مایعات) و اکسیژن اضافی جهت اصلاح این اختلال انجام داد. آنالژزیک در حد کافی باید تجویز شود. نارسایی هر کدام از ارگان‌ها یا سیستم‌ها به نحو مقتضی و مناسب باید حمایت گردیده لذا ممکن است لازم باشد جهت بیمار تهویه مصنوعی، تجویز اینوتروپهای وریدی، جایگزینی هجومی مایعات با کنترل توسط با اندازه‌گیری فشار وریدی مرکزی یا مانیتورینگ فشار شریان ریوی، و یا گاهی دیالیز یا هموفیلتراسیون صورت گیرد.

از جمله موارد دیگری که بایستی مورد بحث قرار گیرند عبارتند از: برقراری تغذیه زودرس سانترال جهت جلوگیری از اندوتوکسمی، باکتری می و عوارض سپتیک آن، منافع احتمالی اسفنکترتومی آندوسکوپیک جهت بیمارانی که پانکراتیت حاد شدید ناشی از سنگ‌های صفراوی دارند، و کاربردهای بالینی دست‌آوردهائی جدید در رابطه با پاتوزن و نقش سیستم ایمنی در ایجاد عوارض پانکراتیت حاد شدید.

پانکراتیت شدید، اغلب با نکروز وسیع پانکراس و بافت‌های اطراف پانکراس همراه است. در سال‌های ۱۹۸۰ بیمارانی با پانکراتیت شدید و نکروز وسیع را عمدتاً دبریدیمان جراحی می‌کردند. ولی امروزه مشخص شده است که این کار همیشه، به ویژه اگر نکروز عفونی نباشد، ضروری نیست. جهت افتراق نکروز استریل از نکروز عفونی انجام نیدن آسپیراسیون از طریق پوستی و سپس بررسی میکروبیولوژیک الزامی است. این کار ترجیحاً در روزهای ۱۰ - ۷ یعنی زمانی که وضعیت عمومی بیمار مشخص می‌کند، که بیمار به طرف بهبود و یا بدتر شدن می‌رود انجام می‌شود. تنها بیمارانی که در این هنگام وضعیت بالینی آنها به طرف بدتر شدن می‌رود در این مرحله نیاز به سی‌تی‌اسکن و بررسی

پانکراتیت حاد علل گوناگونی دارد که از آنجمله‌اند: سنگ‌های صفراوی، مصرف الکل، عفونت‌های ویرال و دستکاری‌های آندوسکوپیک پاپیلار. تمامی علل فوق مکانیسم سبب‌ساز مشترکی در حد سلول‌های آسینار پانکراسی دارند. به این صورت که تعادل متابولیکی سلول بهم می‌خورد و دانه‌های زایموژنی در سلول احتباس پیدا می‌کنند و در داخل لیزوزوم جای می‌گیرند و به اصطلاح با آنها همجانی (Colocalisation) پیدا می‌کنند. در پی آن آنزیم‌های درون سلولی فعال می‌شوند. فعال شدن آنزیم‌های پانکراس منجر به هضم اجزاء درون سلولی می‌شود و میزان دسترسی متابولیکی به سلول‌های آسینار را افزایش می‌دهد. نهایتاً تخریب سلول‌های آسینار باعث آزاد شدن آنزیم‌های فعال و مدياتورهای التهابی در محیط می‌شود. میزان آسیب‌های موضعی فوق است که تعیین کننده این است که حمله پانکراتیت فقط در حد یک حمله محدود و خفیف باقی مانده یا شدید می‌گردد و همراه با عوارض سیستمیک می‌شود. ارزیابی اولیه و پیش‌بینی شدت حمله راهنمای خوبی جهت اقدامات درمانی خواهد بود و این ارزیابی از روی یافته‌های بالینی هنگام مراجعه بیمار و یافته‌های التهابی و اختلالات فیزیولوژیک در طی چند روز اول بستری، به دست می‌آید.

پانکراتیت حاد با فعال شدن واکنش‌های التهابی سیستمیک و آزاد شدن سایتوکاین‌های التهابی، ترشح پروتئین‌های فاز حاد (APP) از کبد و افزایش تعداد سلول‌های التهابی در جریان خون مشخص می‌شود. (تصویر شماره ۱)

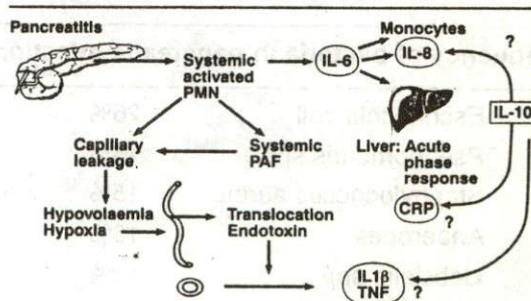
درمان‌های اولیه باید در جهت کاهش اختلالات فیزیولوژیک بخصوص در سیستم قلبی ریوی باشد. (جدول شماره ۱) نشست مایعات از بستر کاپیلری منجر به هیپوولمی و ادم بین بافتی (انترستیسیل) می‌شود که به

Initial management

● Standard	I.V. fluid Supplemental oxygen Analgesia (opiates)
● New	Prophylactic antibiotics Nutritional support (enteral/parenteral) ERCP/endoscopic sphincterotomy
● Forthcoming	PAF antagonists IL-10 TNF antagonists etc.

جدول شماره ۱

Cytokines in SIRS

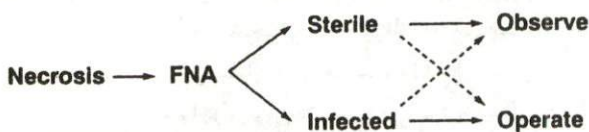


تصویر شماره ۱

(Peri) pancreatic necrosis

- Signs of sepsis
- non-resolution
- deterioration → CT scan 3-10 days

- Sterile necrosis usually heals (slowly)
- Infected necrosis usually needs surgery



- Percutaneous drainage rarely indicated

تصویر شماره ۲

Prediction of severity: Clinical features

Available at admission

- Obesity
 - Pleural effusion (Chest X-ray)
- BMI ≥30
Left/bilateral

24 hours after admission

- Physiological scores
- APACHE-II >6
APACHE-O >6)

48 hours after onset

- Biochemical markers
- CRP >150 mg/L

Frequency of bacteria in pancreatic infection

Escherichia coli	26%
Pseudomonas spp.	16%
Staphylococcus aureus	15%
Anaerobes	16%
klebsiella spp.	10%
Proteus spp.	10%
Others	7%

جدول ۲

میکروبیولوژیک مزبور را دارند. (تصویر شماره ۲)

نکروز استریل را بدون مداخله جراحی در اکثر موارد می‌توان تحت نظر گرفت. از طرف دیگر همه صاحب‌نظران توافق دارند که کلیه بیمارانی که نکروز عفونی دارند به دبریدمان و مداخله جراحی نیازمند هستند. اینک پذیرفته شده است که بعد از دبریدمان جراحی تکنیک انتخابی جهت درمان حفره ایجاد شده ناشی از دبرید (مثل گذاردن درن و یا لاواژ و یا Packing) تأثیر اندکی بر پیش‌آگهی و سرانجام بیماران دارد. دبریدمان کامل در صورتی که امکان داشته باشد کلید اصلی موفقیت است.

مداخله‌های درمانی زودرس ممکن است بر مسیر نهایی پانکراتیت حاد شدید تأثیر بگذارد بنابراین بسیار مهم است که هرچه زودتر بتوان شدت پانکراتیت را پیش‌بینی کرد. (تصویر شماره ۳). یافته‌های بالینی که جهت پیش‌بینی شدت پانکراتیت مفید هستند عبارتند از:

۱ - چاقی: BMI^۱ بالاتر از ۳۰ (۳۰ BMI) با افزایش عوارض و مرگ و میر همراه است.

۲ - وجود مایع در جنب: وجود پلوزری (مایع در جنب) در رادیوگرافی ساده سینه بخصوص در سمت چپ یا دو طرفه.

۳ - اختلالات فیزیولوژیک بعد از ۲۴ ساعت بستری در بیمارستان: اگر اختلالات فیزیولوژیک مزبور به اقدامات ابتدایی پاسخ ندهند. این اختلالات

تصویر شماره ۳

بخصوص توسط سیستم APACHE-II ارزیابی می‌شود.

مارک‌های بیوشیمیایی جهت ارزیابی شدت بیماری ارزش محدودی دارند. CRP بهتر از بقیه پارامترها ارزیابی شده ولی این مارکر تنها بعد از اینکه ۴۸ ساعت یا بیشتر از شروع علائم بالینی گذشت می‌تواند شدت پانکراتیت را تعیین کند. آزمایش‌های دیگری هستند که مراحل تکمیلی خود را می‌گذرانند و بزودی در دسترس قرار می‌گیرند که عبارتند از: اندازه‌گیری اینترلوکین ۶ و ۸ (IL-۶ و IL-۸) و فعال شدن

^۱ BMI = Body Mass Index

پپتیدهای تریپسینوژن (TAP) و کربوکسی پپتیداز (CAPAP) و (TAP).

نقش آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان پانکراتیت حاد شدید

در پانکراتیت نکرروزان - هموراژیک، عفونت بافت نکروتیک در ۶۰ - ۴۰ درصد بیماران دیده می‌شود، که عامل سرنوشت‌ساز و تعیین‌کننده در سیر نهایی بیماران است. در بررسی و پژوهشی که توسط Beger و همکاران انجام شده مرگ و میر بیماران با نکروز عفونی در حد ۳۸ درصد و مورتالیتی بیماران با نکروز استریل تنها ۹ درصد بوده است. اگر عفونی شدن نکروز، به ویژه در مراحل اولیه سیر بیماری ایجاد شود مرگ و میر بیشتر خواهد بود. در مجموع عوارض عفونی مسئول ۸۰ درصد مرگ ناشی از پانکراتیت نکرروزان است.

شایع‌ترین عوامل عفونی در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. طیف وسیع باکتری‌های موجود این عفونت نشان‌دهنده آن است که خاستگاه عوامل عفونی به پانکراس دستگاه گوارش است که از طریق پریتون و یا انتشار خونی و یا لنفاوی صورت می‌گیرد. پژوهش‌های بالینی نیز مؤید این موضوعند که استریل کردن دستگاه گوارش از میکرب‌ها به طور چشمگیری مرگ و میر بیماران با پانکراتیت حاد شدید را کاهش می‌دهد.

پژوهش‌های بالینی نخستین در سال‌های ۱۹۷۰ استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به صورت پروفیلاکسی را در پانکراتیت حاد خالی از فایده نشان داد. دلایل این مؤثر نبودن عبارت بود از: آنتی‌بیوتیک‌های نامناسب (مثل آمپی‌سیلین) و دیگر اینکه بیماران مورد پژوهش دچار پانکراتیت خفیف بودند.

در سال‌های ۱۹۹۰ حداقل چهار پژوهش راندوم تأثیرات کم و بیش مفیدی از تجویز پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیک‌ها را نشان دادند. Pederzoli و همکاران (۱۹۹۳) در یک مطالعه راندوم، ۷۴ بیمار دچار پانکراتیت نکرروزان را در دو گروه، که یک گروه با تجویز پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیک ایمپنم (Imipenem) و گروه دیگر بدون تجویز آنتی‌بیوتیک (گروه شاهد) مورد بررسی قرار دادند. شیوع عفونت (پانکراسی و غیرپانکراسی) به طور قابل توجهی در گروهی که آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی دریافت کرده بودند در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان می‌داد.

Delcenserie و همکاران (۱۹۹۶) در یک مطالعه راندوم ۲۳ بیمار با پانکراتیت الکلی شدید با حداقل دو یا زیادتر از عوارض تجمع مایع (Fluid Collections) پانکراسی و مجاور پانکراسی را به طور راندوم به دو گروه تقسیم کردند و به یک گروه آنتی‌بیوتیک ندادند و به گروه دیگر به طور پروفیلاتیک آنتی‌بیوتیک (سفتازیدیم، آمیکاسین یا مترانیدازول) تجویز کردند. در این مورد نیز کاهش قابل ملاحظه‌ای در میزان عوارض عفونی در گروه آنتی‌بیوتیک گرفته نسبت به گروه کنترل مشاهده شد.

Schwarz و همکاران (۱۹۹۷) در یک مطالعه راندوم بر روی ۲۶ بیمار با پانکراتیت نکرروزان با به کار بردن آنتی‌بیوتیک جهت پروفیلاکسی

(مترانیدازول، Ofloxacin) کاهش قابل توجهی در مرگ و میر بیماران آنتی‌بیوتیک گرفته ملاحظه کردند. در این مطالعه بیمارانی که با آنتی‌بیوتیک درمان شده بودند عوارض کمتر و سیر بالینی بهتری (به طور چشمگیر) با اسکور آپاچی II (APACHE-II-Score) در قیاس با گروه شاهد داشته‌اند ولی برخلاف مطالعات بالا تفاوتی در عوارض عفونی دیده نشد.

Sainio و همکاران (۱۹۹۵) نیز با به کار بردن سفوروکسیم Cefuroxime، به عنوان درمان پروفیلاتیک کاهش قابل ملاحظه‌ای در مرگ و میر این گروه در قیاس با گروه شاهد مشاهده کردند.

گرچه تنها یکی از ۴ مطالعه فوق مرگ و میر را در حد چشمگیری در مقایسه با گروه شاهد نشان می‌دهد، و بقیه کاهش خفیف‌تری را نشان می‌دهند، در مجموع بررسی‌ها و تجزیه و تحلیل‌های انجام شده بر روی اطلاعات به دست آمده از این چهار مطالعه نشان می‌دهد که ریسک مرگ و میر به طور قابل ملاحظه‌ای در گروه بیمارانی که آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کنند کاهش می‌یابد. (Odd's ratio 0.25, p < 0.01)

یافته‌های بالا نشان می‌دهند که استفاده از آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی بر سیر نهایی و پیش‌آگهی بیماران دچار پانکراتیت نکرروزان حاد تأثیر مطلوب دارد و عوارض عفونی (و احتمالاً) مرگ و میر را کاهش می‌دهد. (تصویر شماره ۴)

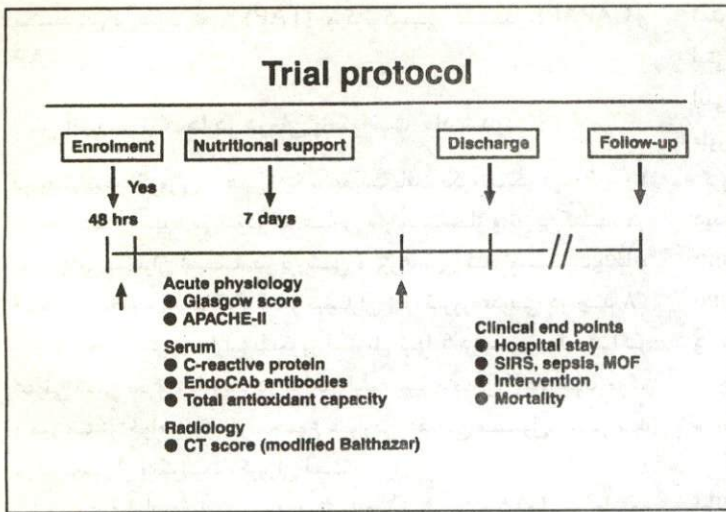
Conclusions

- Antibiotic prophylaxis reduces:
 - infectious complications
 - mortality (?)
- However, there are :
 - resistant strains
 - nosocomial infections
 - fungal superinfection

تصویر شماره ۴

تغذیه انترال زودرس در پانکراتیت حاد شدید

پانکراتیت نکرروزان در ۱۰ - ۲۰ درصد بیماران با پانکراتیت حاد دیده می‌شود که از این بیماران (یعنی مبتلایان به پانکراتیت نکرروزان) حدود ۳۰ درصد مبتلا به عفونت‌های پانکراسی می‌گردند. حدود ۳ - ۶ درصد کل بیماران پانکراتیت حاد، دچار نکروز عفونی پانکراس می‌شوند که در ۳ - ۴ درصد از بیماران مزبور آبسه پانکراسی به وجود می‌آید. در ۲۵ درصد بیماران پانکراتیت شدید با نارسایی ارگان‌های متعدد (MOF) هرگز نمی‌توان کانون عفونت را پیدا کرد. ولی باورهای کنونی و دست‌آوردهای پژوهشی در این جهت است که عفونت‌های پانکراسی عمدتاً از دستگاه گوارش منشاء می‌گیرند. باتوجه به مشکلات عمده‌ای که در مصرف و تأثیر آنتی‌بیوتیک‌ها در پانکراتیت شدید وجود دارد

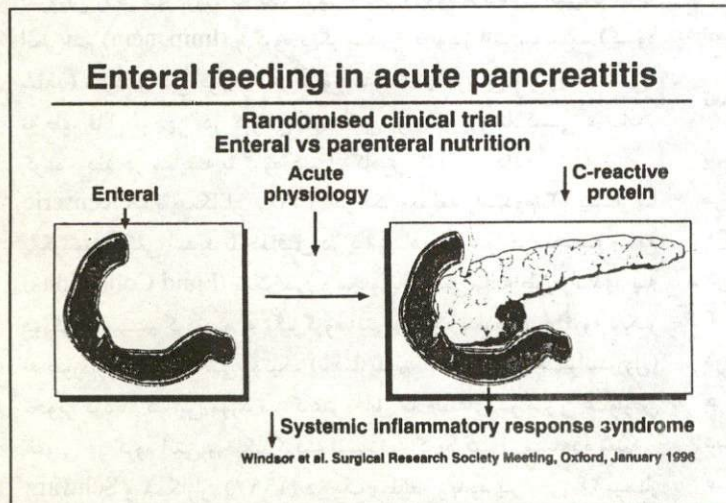


تصویر شماره ۵

Clinical outcome

	Enteral	Parenteral
SIRS	11 vs 2	12 vs 10
Sepsis	0	3
MOF	0	5
1 organ		3
3 organs		2
Mortality	0	2

تصویر شماره ۶



تصویر شماره ۷

امروزه بیشتر توجه به شکل دیگری از درمان یعنی حفظ عملکرد و کار مخاطی یعنی Barrier Function دستگاه گوارش و بنابراین افزایش نیازهای تغذیه‌ای، متابولیک و اکسیژن این دستگاه در حالات التهابی مثل پانکراتیت شدید جلب شده است. به همین دلیل تغذیه انترال، جهت تقویت و حمایت نقش ایمنی و Barrier Function دستگاه گوارش مفید می‌تواند باشد. منافع تغذیه انترال زودرس در سایر مدل‌های ایمنی - التهابی سیستمیک مثل تروما و سوختگی: نشان داده شده است ولی ارزش درمانی آن در پانکراتیت حاد موضوع مطالعات اندکی بوده است.

پانکراتیت حاد شدید نیز مثل ترومای ناجور، سوختگی و شوک ممکن است در غیاب شواهد میکروبیولوژیک عفونت منجر به MOF و مرگ گردد. در این شرایط اختلال در gut barrier و عفونت سبب کلینیکال، آندوتوکسمی افزایش تولید سایتوکاین‌های احشایی و آنتی‌ژن‌های سیستمیک باعث ایجاد MOF می‌شوند.

به دلایل فوق تغذیه انترال موضوع و اساس پژوهش‌ها و تجارب کنترل شده قرار گرفته است. و دانشمندان بر آن بوده‌اند تا تأثیر تغذیه انترال را بر پارامترهایی مثل Intra Abdominal Sepsis، بروز MOF، نیاز به مداخله جراحی، مرگ و میر ۳۰ روزه و مدت اقامت در ICU بررسی کنند. CRP به عنوان یک مارکر Immuno-Inflammation و تماس با آندوتوکسین (Endotoxin Exposure) و Total Antioxidant Capacity (TAC) نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است.

پروتکل تجربی را در تصویر شماره ۵ می‌بینیم، در این پروتکل بیماران به صورت تصادفی در ۴۸ ساعت اول به دو گروه تقسیم شدند و به گروه اول به مدت ۷ روز تغذیه انترال و گروه دوم تغذیه پارانترال تجویز شد. در بیماران با پانکراتیت شدید تغذیه انترال از طریق لوله nasojejunal داده شد. بیماران با پانکراتیت خفیف نیز رژیم‌های کمک غذایی روده‌ای (Frensenias-Cheshire- Uk) تغذیه شدند. ۳۴ بیمار پانکراتیت حاد به دو گروه تقسیم شدند و در یک گروه (۱۶ نفر) تغذیه انترال و به ۱۸ نفر تغذیه پارانترال تجویز شد. هر دو گروه از نظر سن، جنس و شدت بیماری، Glasgow Score، APACHE-II Score، و CRP و CT Score کاملاً هم‌هنگ (ماچ) شدند. در هر گروه ۸ نفر از بیماران پانکراتیت شدید داشتند. در این پژوهش هیچکدام از بیماران گروه انترال: نیاز به تغییر رژیم به نوع پارانترال پیدا نکردند.

پارامترها و سیر بالینی تمام بیمارانی که با روش انترال تغذیه شدند، نسبت به گروهی که با این روش پارانترال مواد غذایی را دریافت کردند، بهتر بود (تصویر شماره ۶). در گروهی که انترال

جراحی زودهنگام (در کمتر از ۴۸ ساعت بستری) و دیگری با جراحی دیرهنگام (بیش از ۴۸ ساعت بستری) تحت عمل جراحی قرار گرفتند. جراحی زودهنگام تأثیری بر سیر پانکراتیت حاد خفیف نداشت ولی در بیماران با پانکراتیت شدید به طور قابل توجهی مرگ و میر (۴۸ درصد در مقابل ۱۲ درصد) و موربیدیتی (۸۳ درصد در مقابل ۱۸ درصد) را افزایش داد. قابل توجه است که در این مطالعه بروز پانکراتیت حاد هموراژیک نکرروزان به صورت مشابه و راندمان در بیماران با جراحی زودرس و دیررس مشابه بوده است.

با استفاده از آندوسکوپی مداخله‌ای، سنگ‌های مجاری صفراوی را با ریسک بسیار پایین‌تر نسبت به جراحی می‌توان بیرون آورد. با این وجود ERCP و اسفنکترتومی خود در ۵ درصد موارد باعث پانکراتیت و سایر عوارض (مثل خون‌ریزی و سوراخ شدن) می‌شود. بعد از گزارش‌های متعدد، در ۱۷ سال قبل در مورد تأثیر مثبت ERCP و اسفنکترتومی در درمان پانکراتیت حاد صفراوی حداقل ۳ مطالعه راندمان در مورد این روش درمانی انجام و منتشر شده است: Neoptolemos و همکاران اولین گروهی بودند که تأثیر ERCP اورژانسی را در مقابل درمان‌های نگهدارنده در ۱۲۱ بیمار با پانکراتیت صفراوی مورد ارزیابی قرار دادند. در این مطالعه بیماران با یرقان انسدادی جدا نشده بودند. شدت پانکراتیت نیز در ۴۸ ساعت اول بستری بر اساس معیارهای Glasgow ارزیابی شده بودند. بعد از تعیین شدت پانکراتیت بیماران در دو گروه قرار داده شدند گروهی را ERCP و اسفنکترتومی اورژانسی (در ۷۲ ساعت اول بستری) و گروهی تحت درمان کنسرواتیو قرار دادند.

گرچه منافعی در بیماران با پانکراتیت خفیف دیده نشد ولی در بیماران

تغذیه شده بودند (Systemic Inflammatory Response Syndrome) SIRS در ۱۱ بیمار قبل از شروع درمان انترال وجود داشت ولی بعد از تغذیه به روش مزبور تنها در ۲ بیمار SIRS دیده شد ($P < 0.05$) از طرفی دیگر تغییر قابل ملاحظه‌ای در انسیدانس SIRS بین بیماران که به روش پارانتال تغذیه شدند دیده نشد (۱۰ در مقابل ۱۲) در ۳ بیمار از گروه پارانتال بررسی‌های میکروبیولوژیک عفونت داخل شکمی را به اثبات رساندند، دو نفر عفونت پانکراسی و یک نفر آبسه کبدی داشتند که دو بیمار با عفونت پانکراسی نیاز به درناژ بافت عفونی پیدا کردند.

در گروه پارانتال ۵ بیمار دچار نارسایی ارگان‌ها شدند که ۳ نفر مبتلا به نارسایی یک ارگان (ریه) و دو نفر دچار نارسایی ۳ ارگان (ریه - کلیه - قلب) گردیدند. دو نفر از این بیماران فوت شدند یکی در روز هفتم بدون یک Sepsis اثبات شده و دیگری در روز ۱۴ به علت عفونت پانکراسی. سوای سودمندتر بودن از نظر بالینی، تغذیه انترال باعث کاهش واکنش‌های فاز حاد Acute Phase Response و بهبود در Physiological Score در این بررسی بود. به دنبال شروع تغذیه انترال یک کاهش قابل توجهی در میزان CRP (از ۱۵۶ به ۸۴) ملاحظه گردید. ($P < 0.005$). بعلاوه APACHE Score نیز از ۸ به ۶ کاهش یافت ($P < 0.001$). از طرفی دیگر در گروهی که پارانتال تغذیه شده بودند، تغییر قابل توجهی در پارامترهای CRP و APACHE Score دیده نشد. شواهدی از کاهش آندوتوکسمی در گروه انترال نیز مشاهده شد.

یافته‌های ابتدایی در این مطالعه نشان می‌دهد که برخلاف تصور مرسوم، تغذیه زودرس انترال در پانکراتیت حاد مفید است. این روش درمانی

شدت بیماری را کاهش می‌دهد و سیر آن را بهتر می‌کند (تصویر شماره ۷) این مطالعه تکمیل کننده مطالعات قبلی در مورد استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان پانکراتیت حاد شدید است.

نقش ERCP در درمان پانکراتیت حاد شدید

با این باور که بیرون آوردن سنگ صفراوی می‌تواند در سرانجام پانکراتیت حاد مؤثر باشد یک سری پژوهش‌ها، با انجام جراحی و در آوردن سنگ صورت گرفته است اما نتایج دست‌آوردها متناقض بوده است.

در سال ۱۹۸۸ یک مطالعه راندمان بر روی ۱۶۵ بیمار پانکراتیت حاد ناشی از سنگ صفراوی توسط Wagner و Kelly انجام گردید. این بیماران در دو گروه یکی با

Inclusion criteria for prospective trials on acute biliary pancreatitis

	Neoptolemos et al. 1988 ³	Fan et al. 1993 ⁴	Folsch et al. 1997 ⁵
Patients	121	195	238
Centres	1	1	22
Cause of pancreatitis	Billiary	Any	Billiary
Bilirubin > 90 $\mu\text{mol/L}$	Included	Included	Not included
Time when ERCP was performed	72 hours	24 hours	72 hours
Time calculated after	admission	admission	Pain

تصویر شماره ۸

Risk of death and selected complications

Complication	Invasive (n=126)	Conservative (n=112)	Odds ration	P value
Death	14(11.1%)	7(6.3%)	2.6	0.10
Death from pancreatitis	10 (7.9%)	4(3.6%)	4.6	0.16
Respiratory failure	15(11.9%)	5(4.5%)	5.2	0.03
Jaundice	1(0.8%)	12(19.7%)	0.08	0.02

Folsch et al. 1997⁵

تصویر شماره ۹

پانکراتیت در جراحی اورژانسی در ۴۸ ساعت اول بدتر می‌شود و مورتالیتی افزایش نشان می‌دهد. از مطالعه Neortolemos چنین استنباط می‌شود که ERCP در ۷۲ ساعت بعد از بستری در بیماران با پانکراتیت حاد صفراوی، بی‌خطر است و باعث کاهش تعداد عوارض خواهد شد.

از نتایج مطالعه Fan و همکارانش می‌توان دریافت کرد که ERCP در ۲۴ ساعت اول بعد از بستری در بیماران باعث کاهش Sepsis صفراوی خواهد شد. با این وجود سیر پانکراتیت در این روش درمانی تغییر نخواهد کرد.

در مطالعه ما نیز نشان داده شد که بیماران با پانکراتیت صفراوی، بدون عوارض صفراوی (یرقان انسدادی و Sepsis صفراوی) نیز منافی از ERCP زودرس (در ۷۲ ساعت اول بعد از شروع درد) نخواهند برد. با در نظر گرفتن آنچه که گفته شد، خطوط کلی جهت استفاده ERCP و اسفنکترتومی در درمان پانکراتیت حاد در تصویر شماره ۱۰ ارائه شده است.

اقدامات درمانی نوین بر پایه درک نو

در پی شکستی که با به کار گرفتن آنتی‌پروتئازهای مختلف حاصل گردید، گرایش به سمت SIRS^۱ یعنی پاسخ‌های سیستمیک التهابی مرحله (فاز) حاد کشیده شد به این امید که در سطوحی از پانکراتیت حاد که برای بیمار زاینبار اثر بگذارند. سوی این بر روی داروهای محرک سیستم رتیکولاندوتیلیال پژوهش صورت گرفت. ابتدا تصور

1 - SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome

با پانکراتیت شدید که ERCP و اسفنکترتومی اورژانسی شده بودند مورتالیتی به طور قابل توجهی نسبت به گروه کنسرواتیو کاهش نشان داد (۲۴ درصد در مقابل ۶۱ درصد). مورتالیتی نیز در گروه اسفنکترتومی پایین‌تر بود (۲ درصد در مقابل ۸ درصد گروه کنترل) یافته‌های مفید در مطالعه بالا در تضاد با نتایج مطالعه راندوم Fan و همکارانش که ۱۹۵ بیمار را در هنگ کنگ که پانکراتیت حاد آنها به دلایل مختلف بود، مورد ارزیابی قرار دادند، بود. (تصویر شماره ۸) در این مطالعه بیماران با یرقان انسدادی و Sepsis صفراوی جدا نشده بودند.

در یک گروه اسفنکترتومی و ERCP در ۲۴ ساعت اول بستری در بیمارستان انجام شد که در این بیماران تنها عوارض ناشی از Sepsis صفراوی کاهش یافت ولی عوارض لوکال و سیستمیک پانکراتیت کاهش پیدا نکرد.

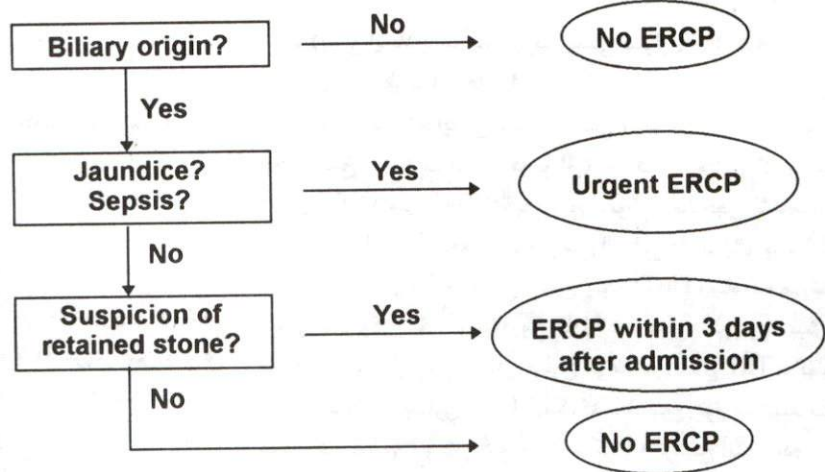
این گروه نتیجه گرفتند که ERCP اورژانسی با، یا بدون اسفنکترتومی، در درمان پانکراتیت حاد اندیکاسیون دارد، گرچه فقط Sepsis صفراوی آن با این روش به خوبی درمان می‌شود. البته این پرواضح است که مداخله آندوسکوپیک زودرس درمان انتخابی بیماران با سنگ همراه با کلانژیت ناشی از آن، است.

سومین مطالعه توسط گروه ما، جهت ارزیابی منافع اسفنکترتومی و ERCP اورژانسی در پانکراتیت حاد ناشی از سنگ صفراوی بر روی ۲۳۸ بیمار، که شواهدی از انسداد صفراوی و یا کلانژیت در آنها وجود نداشت، انجام شد.

ما در پی بیمارانی بودیم که یافته‌های آنها دال بر پانکراتیت صفراوی باشد ولی عوارض صفراوی در آنها وجود نداشته باشد. دومین مسئله مهم تعیین زمان انجام ERCP بود. ما فقط بیمارانی که قادر بودند ERCP را در ۷۲ ساعت اول بعد از شروع درد تحمل کنند انتخاب کردیم. در کل ۱۴ بیمار در گروه اسفنکترتومی و ۷ بیمار در گروه کنسرواتیو ظرف ۳ ماه فوت شدند (P = ۰/۱) ۱۰ بیمار در گروه اسفنکترتومی و ۴ بیمار در گروه کنسرواتیو به علت پانکراتیت حاد صفراوی فوت گردیدند. (۰/۱۶ = P) در کل انسداد عوارض در هر دو گروه مشابه بود گرچه شدت عوارض در گروه اسفنکترتومی زیادتر بود. عوارض تنفسی در گروه اسفنکترتومی و یرقان در گروه کنسرواتیو زیادتر دیده شد. (تصویر شماره ۹)

نتیجه این که، میزان مورتالیتی پانکراتیت صفراوی به طور قابل توجهی در گروهی که ERCP اورژانسی انجام شده کاهش نیافته است. البته سیر

ERCP for acute pancreatitis



تصویر شماره ۱۰

می‌شد که اکثر تاید داروی ارزشمندی جهت درمان پانکراتیت حاد باشد ولی در دو مطالعه راندوم که با دوزهای مختلف به کار برده شد معلوم گردید که این دارو حاصلی در بیماران پانکراتیت حاد ندارد.

با به کارگیری سائتوکائین‌ها و بررسی با ایجاد تغییرات بر روی آنها و نیز نتایج مفیدی که در استفاده از فاکتور فعال‌کننده پلاکتی در پانکراتیت حاد تجربی، در قبل و بعد از ایجاد این پانکراتیت به دست آمد، مصرف لکسی پافنت (Lexipafants) در ابتدای مرحله دوم کلینیکی پانکراتیت حاد در انگلستان مورد پژوهش قرار گرفت.

مطالعات راندوم و کنترل شده نتایج مطلوب حاصل از Lexipafant را بر روی شدت نارسایی ارگانی در پانکراتیت حاد نشان داده است. در اولین پژوهش نشان داده شد که Lexipafant با دوز ۶۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۳ روز بر روی مقادیر اینترلوکین‌ها تأثیر دارد. در تجارب بعدی معلوم شد که تجویز این دارو با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۵ روز باعث کاهش مرگ و میر می‌شود.

نتایج نویدبخش این پژوهش‌ها با پژوهش‌های چندین مرکزی دیگری که در انگلستان بر روی لکسی‌پافنت در فاز ۳ پانکراتیت حاد انجام شد، گسترش و دامنه بیشتری پیدا کرد. این پژوهش‌ها در ۸۰ بیمارستان و بر روی ۲۳۴۰ بیمار به صورت جستجویی (Screen) صورت گرفت. در بین این بیماران، ۲۹۰ بیمار معیارهای مناسب، از جهت شدت بیماری و زمان شروع پانکراتیت داشتند، این بیماران به صورت راندوم به دو گروه تقسیم شدند به یک گروه در ۴۸ ساعت اول Lexipafant به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۷ روز تجویز گردید و به گروه دیگر فقط پلاسیبو داده شد. بیش از ۷۰ درصد بیمارانی که در ۴۸ ساعت اول شروع درد وارد مطالعه مزبور شده بودند Lexipafant نه تنها نارسایی ارگان‌ها

و عوارض لوکال را به طور چشمگیر کاهش داد بلکه مورتالیتی را نیز کمتر کرد. بررسی‌ها و تجزیه و تحلیل‌های خطی (Linear) نشان داد که اگر این دارو بعد از آنکه ۵۱ ساعت از شروع درد گذشته باشد تجویز شود منافع اندکی دارد و حداکثر اثرات مفید آن زمانی است که زودهنگام تجویز شود.

در واقع سناریوی درمان زودهنگام آنتاگونیست‌های PAF (فاکتورهای فعال‌کننده پلاکتی) از قبیل لکسی پافنت (Lexipafant) شبیه درمان‌های آنتی‌بیوتیک در انفارکتوس حاد است، که در آنجا نیز هنگامی دارو اثر بهینه خود را اعمال می‌کند که زودهنگام تجویز شود. بنابراین، باورهای قبلی که بر طبق آنها موارد با ریسک زیاد را سعی می‌کردند

هرچه زودتر مجزا کنند و درمان‌ها و اعمالی را که می‌توانستند مؤثر واقع شوند در مورد آنها به کار گیرند، مورد پذیرش و علاقه بیشتر قرار می‌گیرد. در واقع با شناسایی داروهای جدید به روندی برخورد می‌کنیم که بازنگری راهبردی (استراتژیک) درمانی و پرستاری نویسی در این موارد طلب می‌کند.

بسیاری از بیماران زمانی تشخیص داده می‌شوند که بسیار دیر شده است بعلاوه وقتی در بیمارستان بستری شدند کندی در طبقه‌بندی بیماران و تأخیر در تعیین گروه‌های ریسک بالا جهت بستری در بخش‌های مراقبت ویژه نیز باعث تأخیر زیادتر این بیماران خواهد شد. حتی امروزه برخی از بیماران ممکن است در بیمارستان بستری بشوند و فوت کنند ولی تشخیص پانکراتیت حاد آنها در زمان حیاتشان داده نشود.

* - دستیار بخش گوارش بیمارستان طالقانی تهران - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

References:

1. Acute Pancreatitis, The Disease and Current management Colin Johnson, Southampton General Hospital UK
2. The Role of Antibiotics in the management of Severe Acute Pancreatitis, Vesa Sainio, Helsinki University, Central Hospital, Finland
3. Can early enteral nutrition encourage us to withhold antibiotics in severe acute pancreatitis? Hohn Reynolds St. James Hospital Eire.
4. Does ERCP have a role in the treatment of severe acute pancreatitis? Prof. Ulrich Folsch, University of Kiel, Germany
5. New approaches from new Understandings Prof. Clem Imrie Glasgow Royal Infirmary, UK.