

Bolest u chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu – možnosti léčby

Martina Bojková¹, Pavel Klvaňa¹, Pavel Svoboda¹, Tomáš Kupka¹, Arnošt Martínek¹, Marian Bojko², Petr Dítě¹

¹ Katedra interních oborů LF OU a Interní klinika FN Ostrava, přednosta doc. MUDr. Arnošt Martínek, CSc.

² Katedra hydromechaniky a hydraulických zařízení, Fakulta strojní, VŠB – Technická univerzita Ostrava, vedoucí katedry doc. Dr. Ing. Lumír Hružík

Souhrn

Léčba bolesti je jedním z hlavních pilířů léčby onemocnění pankreatu. Bolest břicha je běžný a často vysilující příznak pacientů s chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu. Léčba zahrnuje abstinenci od tabáku a alkoholu a užívání analgetik a přídatných prostředků. Chirurgická a endoskopická léčba vyžaduje pečlivý výběr pacientů na základě podrobné analýzy duktální anatomie. Omezené možnosti této léčby mají pacienti bez dilatace hlavního pankreatického vývodu. Výsledky randomizovaných studií naznačují, že efekt chirurgické léčby je trvalejší v čase a účinnější než endoskopická terapie. Méně často používané možnosti zahrnují EUS – asistovanou blokádu celiakálního plexu, torakoskopickou splanchniectomii nebo totální pankreatektomii s autotransplantací buněk Langerhansových ostrůvků. Tyto metody se používají jen zřídka, když všechny ostatní možnosti selhaly, a pouze u velmi pečlivě vybraných pacientů.

Klíčová slova: bolest břicha – farmakoterapie – endoskopie – chirurgie – neurolyza – nociceptivní neurony

Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer – treatment options

Summary

Treatment of pain is one of the main pillars of treatment of pancreatic diseases. Abdominal pain is a common and often debilitating symptom in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Treatment involves abstinence from tobacco, alcohol and analgetics and adjunctive agents. Surgical and endoscopic treatment requires careful patient selection based on a detailed analysis of ductal anatomy. The limited possibilities of this therapy are patients without dilatation of the main pancreatic duct. Results of randomized trials suggest that the effect of surgical treatment is sustained over time and more efficient than the endoscopic treatment. Less frequently used options include EUS – assisted celiac plexus blockade, thoracoscopic splanchniectomy or total pancreatectomy with islet cell autotransplantation. These methods are rarely used when all other options have failed and only in carefully selected patients.

Key words: abdominal pain – medical therapy – endoscopy – neurolysis – nociceptive neurons – surgery

Úvod

Bolest břicha je přítomna u většiny pacientů s chronickou pankreatitidou a karcinomem pankreatu. Slinivka břišní je bohatě inervována dendrity nociceptivních neuronů, jejichž těla jsou v míšních nervových gangliích na úrovni Th₅–Th₉. Mechanizmy, které vedou k chronické pankreatitidě, rovněž vedou k poranění a aktivaci nociceptivních nervů a k bolesti břicha. Neexistuje pouze jeden patognomický charakteristický model bolesti. Někteří pacienti mohou mít ze začátku epizody bolesti střídající se s obdobími, kdy se cítí relativně dobře. Tyto epizody bolesti mohou být natolik závažné, že vyžadují hospitalizaci pod obrazem akutní

pankreatitidy. Bolest se může nadále objevovat v oddělených epizodách, ale často se stává chronickou nebo dokonce kontinuální, i když může stále docházet k exacerbacím. Bolest bývá nejčastěji lokalizována v epigastriu s iradiací do zad, typicky se zhoršuje jídlem. Bývá přítomna nauzea i zvracení. Přirozený průběh bolesti je velmi variabilní. Některé studie uvádějí, že intenzita bolestí se může v průběhu času u některých pacientů i „spontánně“ zmírňovat, což nastává zejména v období terminálního stadia nemoci (tzv. burn out fenomén) a může dojít až k vyhasnutí bolesti. Právě široká škála příznaků základního onemocnění ztěžuje posouzení účinnosti léčby.

Bolest břicha je nejčastějším příznakem chronické pankreatitidy, který nejvíce ovlivňuje kvalitu života. Četné analýzy kvality života u těchto pacientů zaznamenaly, že bolest ovlivňuje kvalitu života ve všech jeho oblastech [1,2]. Zajímavé je, že nejvíce obtěžující bolesti nemusí být občasná krutá bolest; nemocní často udávají výraznější snížení kvality života u trvalé, i méně intenzivní bolesti.

Chronická pankreatitida může vzniknout jako důsledek fibrózních změn u osob po prodělané pankreatitidě akutní [3], i když tyto epizody nemusí být klinicky zřejmé. Chronický zánět aktivuje hvězdčité buňky pankreatu, které indukují proces fibrogenese, s případnou destrukcí duktálních a acinárních buněk a buněk Langerhansových ostrůvků. V pokročilejších fázích onemocnění lze manifestní známky tohoto procesu zaznamenat zobrazovacími metodami, které mohou dokumentovat např. dilataci a nepravidelnost průsvitu pankreatického vývodu, atrofii žlázy nebo kalcifikace v pankreatu. Tyto změny trvají roky, někdy i desítky let, než se vyvinou, avšak v počátečních fázích nemusí být detekovatelné zobrazovacími metodami.

Existuje mnoho možných příčin bolesti. Jedním z etiologických faktorů bolesti může být obstrukce vývodných pankreatických cest. Důsledkem duktální obstrukce je nejen zvýšení duktálního tlaku v hlavním pankreatickém vývodu, především však dochází ke zvýšení tlaku v sekundárních a terciálních větvích, včetně pankreatického parenchymu, zejména v období stimulace pankreatické sekrece (např. po jídle). Tento zvýšený tlak by mohl vyvolávat bolest stimulací bazolaterální sekrece enzymů (spíše než apikální proti vysokému tlaku) nebo tím, že indukuje ischemii žlázy zvýšením tlaku na úroveň, která ovlivňuje krevní zásobením. Existují důkazy na zvířecích modelech a u lidí, že u pacientů s chronickou pankreatitidou, kteří mají zvýšené tlaky ve vývodech nebo parenchymu pankreatu po chirurgické léčbě, dochází k poklesu tohoto tlaku a k pozitivnímu ovlivnění bolesti [4,5]. Zvířecí modely chronické pankreatitidy také prokazují, že se stimulací pankreatické sekrece klesá průtok krve žlázou a rozvíjí se ischemie napodobující kompartment syndrom. I když tento mechanismus bolesti se zdá být přijatelný, jiné studie žádný vztah mezi intraduktálním tlakem a bolestí, nebo vztah mezi snížením intraduktálního tlaku a úlevou od bolesti, nenalezly.

Stále přibývá důkazů, že bolest může být způsobena poraněním nervů a neuroimunitními interakcemi mezi procesy v neuronech a chronickým zánětem [5,6]. Histologický průkaz poranění neuronálních struktur je u chronické pankreatitidy častým nálezem, ale je zřejmé, že nejen strukturální změny, ale i mediátory zánětu mohou také sloužit jako nociceptivní spouštěče. Navíc stejně jako u mnoha jiných chronických bolestivých stavů se centrální neuropatická složka může rozvíjet. Nociceptivní nervy uvnitř slinivky břišní jsou poškozeny již časně v průběhu chronické pankreatitidy. Inervace pankreatu je komplexní a zahrnuje jak somatoviscerální, tak autonomní nervy. Neuronové procesy

ve slinivce břišní a peripankreaticky mohou být aktivovány dalšími vlivy – teplotou, tlakem, kyselinami, zánětlivými buňkami a produkty buněčné nekrózy. Nervový signál se přenáší přes celiakální plexus a pak je podél levých a pravých splanchnických nervů veden k tělům buněk lokalizovaných v míšních nervových gangliích na úrovni Th_5 – Th_9 . Zvířecí modely chronické pankreatitidy a důkazy získané z lidských studií provedených u pacientů se syndromy chronické bolesti ukazují vývoj hypersenzitivity nebo senzibilizace na vnímání bolesti [5–8]. Tito pacienti projevují hyperalgezii (zvýšené vnímání bolesti) a alodynii (bolest z podnětů, které nejsou za normálních okolností vnímány bolestivě). Tato senzibilizace se objevuje nejen u procesů v periferních nociceptivních nervech pankreatu, ale také v míše a mozku. Plasticita centrálního nervového systému a remodelace nervů je pravděpodobně stejně důležitá jako remodelace nervů v pankreatu, která se vyskytuje u chronické pankreatitidy [8]. Tento proces zahrnující periferní a centrální neurony se projevuje zcela zřetelně u pacienta, který nezaznamenává úlevu od bolesti po léčbě přerušující nervové přenosy (neurolyza plexus coeliacus nebo splanchniektomie) nebo u pacientů, u kterých pokračuje bolest i po totální pankreatektomii.

Poslední potenciální příčinou indukce bolesti jsou hormonální změny. Jedná se zejména o elevaci cholecystokininu (CCK), jehož hladina se u některých pacientů s chronickou pankreatitidou zvyšuje. Zvýšení CCK stimuluje pankreas k vylučování sekretu bohatého na bílkoviny. Při obstrukci hlavního a vedlejších pankreatických vývodů mohou vysoké hladiny CCK řídit bazolaterální sekreci enzymů nebo mohou zvýšit tlak uvnitř vývodu či žlázy, což umocňuje ischemii a potenciálně způsobuje bolest. Pokles hladiny CCK a snižování pankreatické sekrece je navrhovaný mechanismus působení pankreatických enzymů nebo oktreotidu, a tím snižování bolesti. Žádná terapie není vždy účinná u všech pacientů, mj. i díky multifaktoriální příčině bolesti.

Léčba bolesti

Prvním krokem v léčbě pacientů s bolestí, u které se předpokládá, že je způsobena chronickou pankreatitidou, je ověření správnosti diagnózy. Především zobrazovací metody, jako je CT, MRI/MRCP nebo endoskopická ultrasonografie (EUS), dokumentují přítomnost strukturálního poškození parenchymu i vývodných cest. Diagnóza u pacientů v časném stadiu chronické pankreatitidy není vždy snadná, může být v daném období až nemožná. Tito pacienti nemusí mít ještě současnými zobrazovacími metodami průkazné strukturální změny včetně změn vývodů. Vzhledem k tomu, že bolest u chronické pankreatitidy není jednotná ve svém charakteru, může být obtížné určit, zda má pacient časně stadium chronické pankreatitidy, nebo má současně probíhající jiné onemocnění. Z praktického hlediska je proto vhodné dělení na pacienty s pokročilými strukturálními změnami (tzv. „nemoc hlavního vývodu“) a na ty, kteří tyto změny nemají (stadium

„časné“, nebo „nemoc malých vývodů“, nebo chronická pankreatitida s „minimálními změnami“). Neobyčejně cenné je vyšetření pomocí endoskopické ultrasonografie, při němž lze posoudit pankreatický vývod i tzv. texturu parenchymu žlázy, naopak omezenou výtěžnost má v časném stadiu nemoci vyšetření exokrinní funkce žlázy po podání hormonální stimulace [9–11].

Druhým krokem v léčbě bolesti je hledání stavů nebo komplikací způsobených chronickou pankreatitidou. Tyto stavy zahrnují nemoci, které se mohou objevit u pacientů s chronickou pankreatitidou včetně karcinomu pankreatu. Patří sem komplikace samotné pankreatitidy zahrnující pseudocysty, obstrukci duodena a žlučových cest. Uvedené stavy se mohou vyvinout v důsledku progresivní fibrózy pankreatu nebo v důsledku pseudocysty, která způsobí útlak okolního orgánu. Bolest spojená s karcinomem pankreatu, pseudocystou nebo duodenální či biliární obstrukcí často reaguje na terapii zaměřenou na tyto specifické stavy. K diagnostice těchto komplikací lze použít neinvazivní výpočetní tomografii (CT) nebo zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). Zobrazovací vyšetření poskytují důkaz o průměru pankreatického vývodu a umožňují klasifikaci pacientů na ty s nemocí „hlavního vývodu“ a s nemocí „vedlejších vývodů“.

Rozdíl mezi chronickou pankreatitidou, při níž jsou příčinou změny hlavního vývodu, a pankreatitidou způsobenou poškozením vedlejších vývodů, má velmi významný dopad z pohledu vedení terapie. Zatímco farmakologická léčba může být použita pro všechny pacienty, endoskopická a chirurgická terapie je vhodná pouze pro pacienty s onemocněním hlavního vývodu. Definice onemocnění hlavního vývodu není standardizována, ale obvykle znamená dilataci hlavního pankreatického vývodu v těle slinivky na alespoň 5 mm. Tento rozsah dilatace vývodu je považován za minimální i k tomu, aby mohl být vývod nejen identifikován, ale aby byla také splněna jedna z podmínek k provedení léčby chirurgické. I u pacientů s onemocněním hlavního vývodu mohou být endoskopické anebo chirurgické možnosti limitovány vzhledem k anatomickým změnám vývodu. Nemocný s dilatací vývodu a jednou dominantní stenózou nebo kamenem v hlavě pankreatu je nejvhodnějším kandidátem endoskopické terapie. Pacienti s více stenózami nebo kameny, a to zejména lokalizovanými v těle a zvláště v ocase žlázy, zpravidla nejsou vhodní k endoskopické léčbě, i když mají onemocnění hlavního vývodu. Je evidentní, že správná strategie terapie vyžaduje nejen všeobecné znalosti rozdílu mezi nemocí hlavního a vedlejších vývodů, ale i podrobné informace o anatomii vývodů.

Režimová opatření

Primárním předpokladem ovlivnění bolesti u chronické pankreatitidy je dieta s minimem živočišných tuků, abstinence od alkoholu a zanechání kouření. Abstinence může ovlivnit nejen intenzitu bolesti, ale do určité míry může zpomalit rychlost dalšího progresu onemocnění

[5,13]. Studie prokázaly, že aktivní přístup v podpoře abstinence včetně zajištění odpovídajícího poradenství a podpory je mnohem účinnější než pouhé jednorázové poskytnutí rady [14]. Dnes již není pochyb o tom, že kouření je samostatným a významným rizikovým faktorem chronické pankreatitidy a může mít stejný účinek jako alkohol [15,16].

Farmakoterapie

Medikamentózní léčba pankreatické bolesti je iniciální léčbou u všech pacientů s chronickou pankreatitidou. Většina pacientů vyžaduje léčbu bolesti pomocí analgetik. Existuje bohužel jisté riziko závislosti nebo zneužívání léků, ale toto riziko by nemělo mít přednost před snahou zmírnit bolest. Jako iniciální terapie jsou doporučeny preparáty na bázi paracetamolu. Při neúspěchu podáváme potenciálně níže omamná analgetika. Tramadol může být rovnocenný silnějším opiátům, ale s menším potenciálem ke zneužívání a menším vlivem na gastrointestinální motilitu [17]. Nasazení opiátu je samozřejmě možné, předtím je ale třeba zvážit jinou strategii léčby – léčbu endoskopickou anebo chirurgickou. Před zahájením léčby je důležité vytvořit pevný vztah mezi lékařem a pacientem a upozornit nemocného, že naším cílem je snižování bolesti na úroveň, která nebude ovlivňovat jeho běžnou činnost anebo od bolesti zcela uleví (obvykle nemožný cíl). V současnosti hrají roli v terapii pankreatické bolesti některé přidatné látky. Tyto přidatné látky zahrnují tricyklická antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), kombinované inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (duloxetine) a zvláště doporučovány jsou GABA inhibitory (pregabalin, gabapentin). Žádná látka není upřednostňována, ale tricyklická antidepresiva jsou nejlépe prostudována u jiných chronických bolestivých stavů. Vzhledem k současným znalostem o tzv. kortikální projekci bolesti se standardními v terapii bolesti stávají gabapentiny.

Pankreatické enzymy se občas používají ve snaze zmírnit bolest. Použití enzymů je založeno na pozorování, že serinové proteázy dodávané v aktivní formě do dvanáctníku sniží zpětnou vazbu uvolňování cholecystokininu (CCK) z dvanáctníku. Toto snížení CCK bude méně stimulovat sekreci pankreatických enzymů. V situacích, v nichž je hladina CCK vysoká (jak je tomu u některých pacientů s chronickou pankreatitidou) může docházet k hyperstimulaci pankreatu, a to může vést k bolesti zvyšováním tlaku v prostředí obstrukce vývodů a indukci ischemie nebo tím, že způsobí bazolaterální sekreci spíše než sekreci apikální, nebo obojím. Tento hypotetický mechanismus úlevy od bolesti je podobný navrženému mechanismu úlevy od bolesti endoskopickou nebo chirurgickou dekompresí vývodu. Aktivní proteázy mohou zpětnou vazbou v duodenu snižovat sekreci cholecystokininu (CCK) s důsledkem snížené pankreatické sekrece a touto cestou docílit zmírnění bolesti. Přítomnost exogenně podaných aktivovaných serinových proteáz do dvanáctníku je možná pouze u kompaktních

a nepotahovaných tablet s obsahem pankreatických enzymů. Enterosolventní přípravky prakticky neuvolňují aktivované proteázy, dokud nedosáhnou jejuna nebo dokonce ilea. Existuje několik malých randomizovaných placebem kontrolovaných studií hodnotících schopnost pankreatických enzymů redukovat bolest. Dvě malé studie používající non-enterosolventní enzymy prokázaly snížení bolesti. Tři další studie využívající enterosolventní přípravky neprokázaly žádné zlepšení v redukci bolesti. Metaanalýza provedená na těchto studiích dospěla k závěru, že enzymy jsou při ovlivnění pankreatické bolesti neúčinné [18]. Praktické pokyny sice zahrnují zkušební enzymoterapii jako rozumnou volbu v řízení léčby bolesti u těchto pacientů [19], ale použití enzymů v léčbě bolesti je stále kontroverzní a celková účinnost není zcela objasněna. Pokud je prováděn terapeutický pokus, mají být používány nonenterosolventní přípravky v dostatečné dávce zároveň s doprovodnou léčbou, která snižuje žaludeční kyselinu, aby se zabránilo denaturaci proteáz žaludeční kyselinou (H_2 -blokátory nebo inhibitory protonové pumpy). Test v délce 6–8 týdnů bývá obvykle ke stanovení odezvy na bolest dostačující.

Oktreotid, analog přirozeného hormonu somatostatinu, snižuje hladiny CCK a potlačuje sekreci slinivky břišní. Tato akce je podobná navrhovanému mechanismu účinku nepotahovaných pankreatických enzymů. Několik malých studií dosáhlo rozdílných závěrů. Největší studie k dispozici ve formě abstraktu zaznamenala pouze trend směrem k úspěchu. Lék se v tomto stavu používá jen zřídka a obvykle jen poté, co všechny ostatní terapie selhaly. Ke komplikacím patří biliární stáza a tvorba žlučových kamenů. Pro tuto indikaci není lék schválen FDA.

Nervová blokáda a neurolyza

U pacientů, kteří nedosahují dostatečné úlevy od bolesti medikamentózní léčbou, přicházejí v úvahu nefarmakologické postupy. Jednou z těchto možností je nervová blokáda nebo neurolyza. Dráhy aferentní pankreatické nocicepty procházejí přes celiakální ganglion a větší splanchnické nervy do míchy a mozku. Blokády celiakálního plexu může být dosaženo tím, že se aplikuje anestetikum (často spolu s kortikosteroidy) do oblasti plexu pod radiografickou (CT) nebo endoskopickou ultrasonografickou (EUS) kontrolou. Neurolyza plexus coeliacus se provádí injekcí absolutního alkoholu pomocí obdobných přístupů s úmyslem trvale destruovat tento plexus. EUS-řízené a CT-řízené přístupy byly porovnány v randomizovaných studiích [21,22]. EUS-řízené aplikace jsou technicky bezpečnější, účinnější a déle působící než CT-řízené techniky. Tyto techniky se používají častěji u pacientů s karcinomem pankreatu než u chronické pankreatitidy. Blokáda celiakálního plexu má přechodný účinek, bolest se vrací po několika týdnech až měsících. U pacientů s maligním onemocněním, u kterých se předpokládá krátká délka života, může být tato metoda dostačující. Pacienti s chronickou pankreatitidou obvykle využívají efekt nervové blokády v intervalu ne delším než 6 měsíců. Tato metoda se nicméně může zvažovat

u pacientů s chronickou krutou bolestí, kdy poskytnete dočasnou úlevu od bolesti, během níž může být sníženo dávkování opiátů. Neurolyza se používá příležitostně u pacientů s karcinomem, ale jen u těch, kteří mají chronickou pankreatitidu, a pouze tehdy, pokud měli významný přínos z předchozí blokády plexus coeliacus [21–23].

Neurolyzu lze také dosáhnout podélným přerušením splanchnických nervů. Pravé a levé splanchnické nervové kořeny vstupují do míchy nad míšní úrovní Th5–Th9. Torakoskopie umožňuje přístup k těmto nervovým kořenům, i když ne vždy k celým segmentům Th5–Th9. Torakoskopická splanchniektomie poskytuje úlevu od bolesti u 80 % pacientů okamžitě, ale dlouhodobá úleva od bolesti klesne na méně než 50 % [24,25]. Důvod selhání může souviset s tím, že vždy nemusí být provedena bilaterální splanchniektomie, a tím, že přístup do všech nervových kořenů nemusí být možný u všech pacientů. Tato technika se dnes používá jen výjimečně.

Endoskopická terapie a litotrypse

Kromě EUS-řízené blokády celiakálního plexu je z endoskopických metod k dispozici endoskopická retrográdní cholangio pankreatografie (ERCP). Endoskopická terapie je zaměřena na zmírnění překážek v pankreatickém vývodu. Endoskopická terapie chronické pankreatitidy může být technicky velmi náročná, výsledky závisí na operátrovi. Výsledky specialisty nebo odborných center nelze zobecnit na centra s menším objemem nebo menšími zkušenostmi. Intraduktální striktury a kameny způsobující obstrukci nejsou u mnoha pacientů s chronickou pankreatitidou přítomny a obvykle se vyskytují v pozdějších fázích onemocnění. Běžné jsou zejména u pacientů s alkoholickou nebo hereditární pankreatitidou. Je zajímavé, že přítomnost stenózy vývodu a kameny příliš nekorelují s přítomností nebo absencí bolesti. Jednou z důležitých vlastností, které by mohly znamenat, že stenóza nebo kámen způsobí funkční obstrukci vývodu, by mohla být dilatace pankreatického vývodu nad překážkou. Neexistuje přímá souvislost mezi přítomností dilatace vývodů, pankreatolitiázou, stenózami vývodů a bolestí břicha, přesto někteří nemocní s těmito anatomickými prvky nemusí mít bolesti. Příčinou bolesti, která by mohla reagovat na endoskopickou terapii, je zvýšený tlak uvnitř pankreatického vývodu nebo žlázy, i když nebyl jednoznačně potvrzen přímý vztah mezi tlakem a bolestí [5], a i ti pacienti, kteří mají zvýšený tlak v pankreatických vývodech, mohou mít přítomný další zdroj bolesti. Endoskopická léčba nebude mít žádný vliv na bolesti vzniklé v důsledku poškození nervů nebo hypersenzitivity, protože jejím principem je pouze drenáž vývodního pankreatického systému.

Existují 2 hlavní složky endoskopické terapie bolesti. První je dilatace a většinou zavedení stentu do stenózy pankreatického vývodu a druhou je odstranění kamenů z hlavního pankreatického vývodu. Obě zpravidla vyžadují pankreatickou sfinkterotomii a obvykle i zanechání

dočasného stentu na místě po ukončení léčby. Endoskopická léčba je nejvhodnější u pacientů s jednou stenózující lézí (strikтура nebo kámen), nejlépe v oblasti hlavy žlázy. Dilatace vývodu nad překážkou je vhodným kritériem pro výběr pacientů pro endoskopickou terapii. Kameny mohou být odstraněny, pokud nejsou příliš velké (< 1 cm obecně), není jich příliš mnoho a jsou lokalizovány v hlavním vývodu, v regionu hlavy žlázy.

Existují i další možnosti endoskopické terapie, které by mohly být použity u těchto pacientů, včetně léčby zahrnující pseudocysty, léčby benigní stenózy distálního žlučovodu v důsledku útlaku fibrózním procesem v hlavě pankreatu, nebo léčby roztržení pankreatického vývodu.

Největší zkušenosti s endoskopickou léčbou chronické pankreatitidy byly předvedeny při retrospektivním hodnocení souboru více než 1 000 pacientů z 8 odborných center v Evropě s až 12letým sledováním [26]. Endoskopické techniky použité ve studii zahrnují pankreatickou sfinkterotomii, dilataci stenóz, zavádění stentů do pankreatického vývodu, extrakci litíazy, včetně litotrypse [27]. Ačkoli tato retrospektivní studie nepoužívala standardizované definice měření úspěchu, 2/3 pacientů zaznamenalo významnou úlevu od bolesti po endoskopické terapii. Operace byla provedena u 1/4 nemocných endoskopicky léčených.

Endoskopická léčba je náročná a vyžaduje nejvyšší úroveň zkušeností a znalostí. Na rozdíl od kamenů žlučových cest mohou být kameny pankreatického vývodu velmi obtížně extrahovány pomocí endoskopických technik. Standardní metodou je proto dnes litotrypse extrakorporální rázovou vlnou (extracorporeal shock wave lithotripsy – ESWL). Zajímavá randomizovaná studie srovnávala ESWL samotnou s ESWL následovanou endoskopickou extrakcí konkrementů se závěrem, že účinnost v úlevě od bolesti po 2 letech sledování je stejná [28]. Tento výsledek navozuje otázku, zda ESWL může mít nějaký specifický účinek na nociceptivní neurony, nebo na ovlivnění jiných mechanismů bolesti mimo ovlivnění obstrukce vývodu přítomnými kameny. Dosud existují 2 prospektivní randomizované studie, které prokázaly dlouhodobější efekt terapie chirurgické oproti terapii endoskopické.

Chirurgická léčba

Chirurgická léčba má proti endoskopickým přístupům zásadní odlišnost – nabízí výkon nejen drenážní, jako je výkon endoskopický, ale i výkon resekční (odstranění postižených peripankreatických pleten spolu se žlázou). Nejčastěji prováděným drenážním chirurgickým zákrokem je modifikovaná Puestowova operace neboli laterální pankreatikojunostomie. Tato operace zahrnuje podélnou incizi pankreatického vývodu od předního povrchu pankreatu, která začíná obvykle v těle pankreatu a rozšiřuje se blízko k duodenu. Incidovány jsou taktéž stenózy vývodů a mohou být odstraněny všechny duktální kameny. Vytvoří se Roux-en-Y anastomóza, část kličky tenkého střeva je použita

k přikrytí pankreatického řezu. Koncept této operace je odstranit všechny obstrukce vývodu, snížit tlak uvnitř vývodu a uvnitř pankreatu, což tento výkon určitě plní. Krátkodobou úlevu od bolesti vidíme asi u 80 % pacientů. Dlouhodobé ovlivnění bolesti (nad 5 let) je obvykle asi 50% [5]. Tato operace je obvykle indikována při dilataci pankreatického vývodu.

Kromě výkonu drenážního jsou prováděny výkony resekční. Existuje řada modifikací pankreatické resekce [29–32]. Nejčastěji je prováděna resekce hlavy pankreatu. Tyto operace jsou indikovány u pacientů se zánětlivou masou v hlavě pankreatu, která často způsobí biliární nebo duodenální obstrukci. Klasickou operací je pankreatikoduodenektomie (standardní Whippleova operace nebo pylorus šetřící operace). K léčbě chronické pankreatitidy je možno použít další modifikace, jako je resekce hlavy pankreatu s drenáží žlázy (duodenum šetřící resekce hlavy pankreatu nebo Begerova operace) a v poslední době stále více rozšířené drenážní postupy kombinující podélný řez s exkavací velké části hlavy pankreatu (Freyova operace), používány jsou i další modifikace [32]. Obecně platí, že jsou spojeny s rychlou úlevou od bolesti. Hospitalizační úmrtnost u těchto operací je malá [32].

Existují 2 randomizované prospektivní studie srovnávající výsledky endoskopické a chirurgické léčby chronické pankreatitidy [33,34]. Obě jsou malé a mohou být kritizovány za několik hlavních metodologických nedostatků. V první práci byl hodnocen randomizovaný soubor 72 pacientů s bolestivou chronickou pankreatitidou léčených endoskopicky nebo chirurgicky [33]. Endoskopická léčba použila u 50 % nemocných stentování pankreatického vývodu a 25 % osob podstoupilo extrakci konkrementu. ESWL nebyla použita. Chirurgická léčba v této studii byla agresivnější, u 80 % pacientů byla provedena pankreatická resekce a u 20 % modifikovaná Puestowova operace. Tato studie prokázala, že po 5 letech sledování 2krát více pacientů léčených chirurgicky mělo úplnou úlevu od bolesti (34 % vs 15 %; $p < 0,002$). Tělesná hmotnost se také zvýšila po 5letém sledování v operované skupině a počet diabetiků nebyl u obou skupin odlišný. Data z této studie jsou také prezentována za 1 rok a za 3 roky sledování, ale tato data je obtížné interpretovat, protože zahrnují jak randomizované, tak nerandomizované pacienty. Druhá randomizovaná studie zahrnovala pouze 39 pacientů a doba sledování byla pouze 24 měsíců [34]. Endoskopická terapie byla složitější, včetně litotrypse konkrementů, pokud to bylo zapotřebí. Chirurgickou léčbou byla standardní laterální pankreatikojunostomie. Tato studie byla ukončena krátce poté, co předběžná analýza prokázala větší úspěch chirurgické léčby. Po 24 měsících pacienti, kteří podstoupili chirurgickou léčbu, měli méně bolesti a zaznamenali zlepšení kvality života. Komplettní úleva od bolesti byla pozorována u 40 % pacientů z chirurgické skupiny a 16 % pacientů z endoskopické skupiny, s částečnou úlevou u 35 % pacientů, resp. u 16 % pacientů. Krátká doba sledování je

významným faktem, neboť účinnost laterální pankreatikojunostomie časem klesá [35,36].

Tyto randomizované studie, i když nedokonalé a omezené, naznačují, že chirurgická léčba je efektivnější a její účinek trvá déle než endoskopická léčba u vybraných pacientů s chronickou pankreatitidou.

Laterální pankreatikojunostomie, u které dochází k incizi dilatovaného pankreatického vývodu, může být modifikována a u pacientů bez dilatace vývodu se provede podélný řez ve tvaru písmene V podél předního povrchu žlázy směrem dolů k nebo mimo vývod, přičemž řez bude překryt Roux kličkou. Poslední chirurgickou alternativou je totální pankreatektomie, obvykle spojená s pokusem o získání buněk ostrůvků pankreatu s možností pozdější infuze těchto ostrůvků přes portální žílu do jater [38,39]. Výsledky této operace jsou variabilní. Po totální pankreatektomii až 50 % pacientů stále vyžaduje opiáty. Operace posiluje velmi komplexní povahu bolesti u těchto pacientů. Kromě toho je častý pooperační diabetes, který bývá typicky labilní. Pravděpodobnost vzniku pooperačního diabetu závisí na odstranění Langerhansových ostrůvků. Zdá se, že předchozí operace pankreatu, zejména laterální pankreatikojunostomie, limitují produkci inzulínu. I přes tento fakt bychom se neměli snažit vyhnout pankreatické chirurgii při léčbě bolesti. Chirurgickou léčbu onemocnění pankreatu je třeba směřovat do center s dostatečnými zkušenostmi a s vysokou frekvencí výkonů ve snaze minimalizovat pooperační komplikace, které např. u Freyovy operace dosahují 20–25 %. Perioperační letalita se u resekčních výkonů pohybuje kolem 5 % [40].

Závěr

Chronická pankreatitida a karcinom pankreatu jsou velmi často spojeny s bolestmi břicha a jsou fenoménem, který snižuje kvalitu života. Bolest je také nejčastějším důvodem pro lékařské, endoskopické nebo chirurgické intervence. Mechanizmy, kterými bolest vzniká, jsou spekulativní, zahrnují zvýšený tlak uvnitř pankreatického vývodu a žlázy, obstrukci pankreatického vývodu, ischemii, neuroimunitní interakce mezi nociceptivními neurony a chronickým zánětem v pankreatu. Jako u mnoha chronických bolestivých stavů, mícha a plasticita a remodelace mozku mohou vytvořit centrální bolest, která se sama udržuje a nereaguje na léčbu zaměřenou na pankreas. Bolest se může vyvinout z komplikací chronické pankreatitidy zahrnující pseudocysty, duodenální obstrukci nebo obstrukci žlučových cest, gastroparézu nebo karcinom pankreatu. Řízení léčby bolesti je náročné. Za prvé je důležité se ujistit, že diagnóza chronické pankreatitidy je správná. Za druhé je zásadní hledání specificky léčitelných komplikací jako pseudocysty nebo karcinomu. Při absenci specificky léčitelné komplikace by měla být jako první použita režimová opatření a farmakoterapie. Zahrnuje abstinenci od tabáku a alkoholu a užívání analgetik a přídatných látek. Je možno zkusit nonenterosolventní

pankreatické enzymy, i když tento postup obecně přijat není. Pacienti s nedilatovaným hlavním pankreatickým vývodem mají omezené možnosti endoskopické a chirurgické léčby. Přítomnost dilatovaného hlavního pankreatického vývodu umožňuje endoskopickou nebo chirurgickou terapii, což může zahrnovat duktální dekompresi nebo pankreatickou resekci, nebo obojí. Malé randomizované studie naznačují, že chirurgická léčba je možná efektivnější a její efekt trvá déle ve srovnání s endoskopickou terapií. Méně často používané přístupy zahrnují EUS-asistovanou blokádu celiakálního plexu, torakoskopickou splanchniectomií nebo totální pankreatektomií s autotransplantací buněk ostrůvků pankreatu.

Literatura

1. Pezilli R, Morselli-Labate AM, Fantini L et al. Assessment of the quality of life in chronic pancreatitis using SF-12 and EORTC QLQ-C30 Q1q-C30 questionnaires. *Dig Liver Dis* 2007; 39(12): 1077–1086.
2. Wehler M, Nichterlein R, Fisher B et al. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(1): 138–46.
3. Witt H, Apte MV, Keim V et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1557–1573.
4. Fasanella KE, Davis B, Lyones J et al. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36(2): 335–364.
5. Lieb II JG, Forsmark CE. Review article: pain chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(7): 706–719.
6. Anaparthi R, Pasricha PJ. Pain and chronic pancreatitis. Is it the plumbing or the wiring? *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10(2): 101–116.
7. Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1546–1556.
8. Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S et al. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic mechanisms. *Gut* 2008; 57(11): 1616–1627.
9. Gleeson FC, Topazian M. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound for diagnosis of chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(2): 123–129.
10. Forsmark CE. The early diagnosis of chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(12): 1291–1293.
11. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(6): 733–750.
12. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(12): 699–708.
13. Strum WB. Abstinence in alcoholic chronic pancreatitis. Effect on pain and outcome. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20(1): 37–41.
14. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R et al. The recurrence of alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 136(3): 848–855.
15. Yadav D, Hawes RH, Brand RE et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009; 169(11): 1035–1045.
16. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U et al. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169(6): 603–609.
17. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W et al. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999; 44(6): 1107–1116.
18. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis – a review. *Pancreatol* 2009; 9(4): 344–350.

19. Warshaw AL, Banks PA, Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115(3): 765–776.
20. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 136(1): 149–159.
21. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML et al. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009; 54(11): 2330–2337.
22. Kaufman M, Singh G, Das S et al. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(2): 127–134.
23. Michaels AJ, Draganov PV. Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13(26): 3575–3580.
24. Buscher HC, Schipper EE, Wilder-Smith OH et al. Limited effect of thoracoscopic splanchnicectomy in the treatment of severe chronic pancreatitis pain: a prospective long-term analysis of 75 cases. *Surgery* 2008; 143(6): 715–722.
25. Baghdadi S, Abbas MH, Albouz F et al. Systematic review of the role of thoracoscopic splanchnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis. *Surg Endosc* 2008; 22(3): 580–588.
26. Rosch T, Daniel S, Scholz H et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy* 2002; 34(10): 765–771.
27. Wilcox CM, Varadarajulu S. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis: an evidence-based review. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8(2): 104–110.
28. Dumoneau JM, Costamagna G, Tringali A et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut* 2007; 56(4): 545–552.
29. Strobel O, Buchler MW, Werner J. Surgical therapy for chronic pancreatitis: indications, techniques and results. *Int J Surg* 2009; 7(4): 305–312.
30. Bachmann ST, Busch P, Mann O et al. Resection vs. drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 134(5): 1406–1411.
31. Buchler MW, Warshaw et al. Resection versus drainage in treatment of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 134(5): 1605–1607.
32. Hill JS, McPhee JT, Whalen GF et al. In-hospital mortality after pancreatic resection for chronic pancreatitis: population-based estimates from the nationwide inpatient sample. *J Am Coll Surg* 2009; 209(4): 468–476.
33. Dite P, Ruzicka M, Zboril V et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35(7): 553–558.
34. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356(7): 676–684.
35. Sakorafas GH, Farnell MB, Farley DR et al. Long-term results after surgery for chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 27(2): 131–142.
36. Anderson DK, Frey CF. The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2010; 251(1): 18–32.
37. Yekebas EF, Bogoevski D, Honarpisheh H et al. Long-term follow-up in small duct chronic pancreatitis: A plea for extended drainage by “V-shaped excision” of the anterior aspect of the pancreas. *Ann Surg* 2006; 244(6): 940–946.
38. Garcea G, Weaver J, Phillips J et al. Total pancreatectomy with and without islet cell transplantation for chronic pancreatitis: a series of 85 consecutive patients. *Pancreas* 2009; 38(1): 1–7.
39. Ahmad SA, Lowy AM, Wray CJ et al. Factors associated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patient with severe chronic pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2005; 201(5): 680–687.
40. Ryska M. Chirurgie pankreatu potvrzuje přínos “evidence-base medicine”. *Gastroent Hepatol* 2006; 60(1): 9–10.

MUDr. Martina Bojková

✉ martina.jelsikova@seznam.cz

Interní klinika LF OU a FN Ostrava

www.fno.cz

Doručeno do redakce dne 9. 10. 2013

Přijato po recenzi dne 20. 11. 2013