

LIEČBA EXOKRINNEJ INSUFICIENCIE PANKREASU

Anton Vavrečka

Gastroenterologická klinika SZU a FNŠP, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Bratislava

Exokrinná pankreatická insuficiencia je podmienená nedostatočnou sekréciou pankreatických enzýmov alebo ich predčasnou inaktíváciou alebo ich inadekvátou aktiváciou v čreve. Hlavnou príčinou je chronická pankreatitída a cystická fibróza, iné príčiny sú vzácne. Redukcia pankreatických enzýmov vedie k pankreatickej maldigestcii, zlyhaniu štiepenia potravín, čo má za následok redukciu absorpcie tukov, proteínov a škrobov, v tukoch rozpustných vitamínov (A, D, E, K) a vitamínu B 12. Klinicky sa pankreatická malabsorpcia prejaví poklesom hmotnosti, steatoreou s hnačkami, azotoreou a poklesom sérového albumínu a proteínov. Ostatné malabsorbčné symptómy sú pri exogénnej pankreatickej insuficiencii zriedkavé. Terapiou exokrinnnej pankreatickej insuficiencie je diéta, u niektorých pacientov aj nutričná podpora a substitučná liečba pankreatickými enzýmovými preparátmi. Substitučná enzymatická liečba je potrebná iba, ak denná exkrécia tukov stúpne nad 15 g a/alebo pacientovi klesá hmotnosť a/alebo sú prítomné hnačky a/alebo dyspeptické ťažkosti. Najlepšou formou pankreatických enzýmových preparátov sú acidorezistentné kapsuly s mikročasticami (do 2 mm). Pri väčšine prípadov dávky 25 000 alebo 50 000 j lipázy používané trikrát denne (pri každom jedle) vedú ku klinickému zlepšeniu a redukcii steatorey (zvýšeniu hmotnosti, redukcii hnačiek, brušných bolestí a meteorizmu). Nedostatočný efekt enzýmových preparátov má rôzne príčiny: nesprávnu diagnózu, nesprávnu compliance pacienta (pacient neberie lieky), nesprávnu preskripciu (nedostatočná dávka) a nesprávnu voľbu preparátu. V budúcnosti môžu zlepšiť liečbu steatorey nové bakteriálne a mykotické acidoresistentné lipázy.

Kľúčové slová: exokrinná pankreatická insuficiencia, terapia.

THERAPY OF EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY

The cause of exocrine pancreatic insufficiency is inadequate secretion of pancreatic enzymes or premature inactivation or inadequate activation in the bowel. The main cause is chronic pancreatitis and cystic fibrosis, other causes are rare. Reduction in pancreatic enzymes leads to pancreatic maldigestion – failure to split of nutrition, which is following by reduction of absorption of fat, protein and starch, fat-soluble vitamins (A, D, E, K) and vitamin B 12. Clinical manifestations of pancreatic malabsorption are weight loss, steatorrhea with diarrhea, azotorrhea, loss of serum albumin and proteins. Other symptoms of malabsorption are in exocrine pancreatic insufficiency rare. Treatment of exocrine pancreatic insufficiency consist of diet, nutritional support in some patients and pancreatic enzyme replacement therapy. Enzyme replacement is necessary only when daily fat excretion exceeds 15 g and/or the patients is losing weight and/or has diarrhea and/or dyspeptic symptoms. The best form of pancreatic enzyme preparations are acidoresistant capsules with microspheres (to 2 mm). In majority of cases, doses 25 000 or 50 000 units of lipase taken three times daily (with each meal) lead to clinical improvement and reduction of steatorrhea (improvement of weight and reduction in diarrhea, abdominal pain and bloating). Failure to respond to pancreatic enzymes preparations may have different reasons: incorrect diagnosis, patient's compliance (patient don't take medication), incorrect prescription (inadequate dosis), incorrect choice of pancreatic enzyme preparations (inactivation by gastric acid, nonsimultaneous gastric emptying of pancreatic enzyme preparations with the food). In the future may improve treatment of steatorrhea a novel bacterial and fungal lipases, which are acid resistant.

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, therapy.

Via pract., 2007, roč. 4 (11): 521–524

Úvod

Pankreas je orgán, ktorý sa vyznačuje zmišanou sekréciou, exokrinnou a endokrinnou. Exokrinná časť pankreasu tvorí približne 84 % žľazy a je tvorená acinárnymi bunkami a pankreatickými vývodmi. Endokrinná časť je reprezentovaná Langerhansovými ostrovcami a tvorí iba 4 % objemu. Zvyšok pankreasu tvorí extracelulárna matrix.

Acinárne bunky pankreasu produkujú do acínov pankreatický sekret, ktorý je odvádzaný vývodným systémom do dvanástnika. Pankreatická šťava obsahuje celý rad tráviacich pôsobkov: amylázu, lipázu, prokarboxypeptidázu A i B, pepsinogén, chymotrypsinogén, kolipázu, proelastázu a ďalšie (8). Okrem toho exokrinná časť pankreasu produkuje rad minerálov, hydroxyuhlíčitany a vodu. Voda a bikarbonáty sú produkované tubulárnymi bunkami. Pankreatická

šťava je priehľadná, bezfarebná tekutina s pH okolo 8,3. Jej množstvo za 24 hodín kolíše medzi 1,0 – 1,5 l. Hlavnými regulátormi sekrécie pankreatickej šťavy sú sekretín a cholecystokinín. Okrem toho sekréciu ovplyvňujú i pankreatický polypeptid, peptid YY, somatostatín, glukagón a pankreastatín (8).

Exokrinná insuficiencia pankreasu (EPI)

Je podmienená vrodeným alebo získaným nedostatkom tráviacich enzýmov. To vedie k tomu, že v čreve nie sú k dispozícii metabolity živín, ktoré sú schopné absorpcie. Ide teda o poruchu intraluminálneho trávenia, ktorá sa označuje pojmom maldigestcia (18). Pankreatická maldigestcia je zvyčajne prejavom pokročilého štádia chorôb pankreasu, pretože funkčná rezerva podžalúdkovej žľazy je značná (11, 8).

Etiopatogenéza exokrinnnej insuficiencie pankreasu

Znížený obsah pankreatických enzýmov v dvanástniku má viacero príčin: 1. **ich nedostatočnú sekréciu pankreasom**, 2. **ich nedostatočnú intraluminálnu aktiváciu** (u vrodeného defektu enterokinázy) alebo 3. **ich zvýšenú intraluminálnu inaktiváciu** (relatívna pankreatická insuficiencia). K zníženej produkcii enzýmov vedie predovšetkým chronická pankreatitída a cystická fibróza, menej často karcinóm pankreasu, veľké resekcie a traumy pankreasu. Relatívna exokrinná nedostatočnosť pankreasu sa môže objaviť i u pacientov s výraznou žalúdočnou hyperaciditou (gastrinóm: Zollingerov-Ellisonov syndróm), po resekcii žalúdka a tenkého čreva (dochádza k rýchlej evakuácii žalúdka a obmedzeniu dostatočného pôsobenia enzýmov na potravu) a u celiakálnej spruce (8, 3).

Deficit vonkajšej pankreatickej sekrécie vedie k **maldigescii všetkých troch druhov živín** (tukov, cukrov, bielkovín), **liposolubilných vitamínov (A, D, E, K), vápnika a vitamínu B 12** (nedostatok proteáz). Klinicky najvýznamnejšou je maldigescia tukov, pretože pankreatická lipáza na rozdiel od amylázy a proteáz je celkom nenahraditeľná z iných zdrojov; podiel žalúdočnej lipázy na trávení tukov nedosahuje ani 20 % (3) a navyše je lipáza viacej ako ostatné enzýmy citlivá na nízke pH v dvanástniku, ktoré je spôsobené nedostatočnou sekréciou bikarbonátov a tiež postprandiálnou hyperaciditou u pacientov s chronickou pankreatitídou (13). Lipáza je inaktivovaná i chymotrypsínom v lúмене tenkého čreva. Maldigescia triglyceridov vedie následne k zvýšenej strate liposolubilných vitamínov a vápnika stolicou (11).

Klinický obraz exkretorickej insuficiencie pankreasu

Ku klinickým prejavom pankreatickej maldigescie patrí predovšetkým:

- **postupný úbytok hmotnosti.** Je spôsobený nedostatočnou absorpciou živín, následkom zníženej produkcie pankreatických enzýmov a obmedzeným kalorickým príjmom (obava pacientov z bolesti vyvolanej jedlom.
- Ďalším významným príznakom je **steatorea** (hnačky s objemnou, mastnou stolicou a nestrávenými zvyškami), ktorú spôsobuje nedostatok lipázy.
- **Azotorea** (malabsorbcia proteínov) vzniká nedostatočným štiepením bielkovín a môže sa manifestovať i
- **hypoproteinémiou a hypoalbuminémiou** (periférne opuchy) (1, 11).
- **Ostatné príznaky malabsorbčného syndrómu**, ako je hypokalcémia, tetánia, stomatitída, makrocytová anémia, hemoragické prejavy alebo metabolická osteopatia sa pri exkretorickej insuficiencii pankreasu vyskytujú pomerne zriedka (11).

Diagnostika pankreatickej insuficiencie

K diagnostike exkretorickej nedostatočnosti slúžia testy pankreatickej funkcie. Bohužiaľ v poslednom desaťročí v súvislosti s rozvojom zobrazovacích metód bolo funkčné vyšetrenie pankreasu zatlačené do úzadia. Využívali a čiastočne sa aj na niektorých pracovištiach využívajú funkčné **vyšetrovacie metódy priame a nepriame.**

Priame metódy sú založené na analýze pankreatického sekrétu získaného sondážou dvanástnika alebo kanyláciou d. pancreaticus maior (sekretinový, cholecystokinín-sekretinový a ceruleinový sekretinový test a Lundhov test). K priamym metódam

možno počítať i analýzu krvi po stimulácii pankreatickej sekrécie (12, 14).

Nepriame metódy – zisťujú obsah alebo sekréciu zložiek pankreatického sekrétu s použitím neinvazívnych metód. Patrí sem aminokyselínový konzumpčný test (pokles plazmatickej hladiny aminokyselín po i. v. podaní enterohormónov), lipázový a chymotrypsínový test (ide o perorálne podanie enzýmových substrátov označených biochemickým markerom, sem patril aj predtým na Slovensku používaný PABA test) a stanovenie koncentrácie pankreatických enzýmov v stolici (chymotrypsínový test a dnes stále používané stanovenie elastázy-1 v stolici) (4, 11). Nákladnejšou alternatívou sú dychové testy (17). Vyšetrenie exokrinnej funkcie pankreasu má značný význam predovšetkým k stanoveniu účinnosti a compliance substitučnej liečby a tiež pre diagnostiku niektorých menej pokročilých foriem chronickej pankreatitídy (11, 15). V súčasnosti sa v literatúre uvádzajú ďalšie možné funkčné testy: sekretinom stimulovaná magnetická rezonančná cholangiopankreatikografia (19) a posledná modifikácia tzv. DW-MRI (*diffusion weighted magnetic resonance imaging*) (10).

Liečba exkretorickej pankreatickej insuficiencie

Nutričná liečba

Väčšina pacientov s EPI si udržiava stabilnú hmotnosť. Dosiahne sa to tým, že majú vysoký kalorický príjem a používajú pankreatické enzýmy a väčšina z nich má dobrú chuť do jedla. Komplikácie pankreatického ochorenia, ako sú exacerbácia chronickej pankreatitídy, pankreatický ascites alebo symptomatické pseudocysty môžu viesť k závažnej malnutričii. V takýchto situáciách je potrebné indikovať enterálnu výživu, sipping alebo podávanie MCT olejov v dávke 80 – 120 g/deň. Dôležitý je i dostatočný prísun vitamínov najmä C a E a stopových prvkoch, predovšetkým selénu (prírodné antioxidantné látky). Pri ťažkých malnutričiách je nutné siahnuť i k parenterálnej nutričnej podpore, ktorá je potrebná najmä u pacientov pripravovaných na operačný výkon a v pooperačnom období.

Všeobecne sa odporúča absolútny zákaz alkoholu najmä u pacientov s EPI, ktorej príčinou je chronická pankreatitída alebo cystická fibróza. Diéta má obsahovať zhruba 1,5 g proteínu na kg telesnej hmotnosti/deň. Obmedzujú sa tuky, predovšetkým živočíšne, pričom ich celkové množstvo by nemalo presiahnuť 60 g/deň (7, 20).

Medikamentózna liečba

Spočívajú v suplementácii pankreatickými enzýmami. Tie sú dodávané buď v kompaktných table-

tách alebo kapsulách, ktoré obsahujú mikropeliety s tzv. riadeným uvoľňovaním enzýmov a sú chránené acidorezistentným obalom, ktorý bráni inaktivácii enzýmov kyselinou chlorovodíkovou. Významným faktorom dostatočnej účinnosti pankreatických preparátov je aj veľkosť mikropeliet 1,0 – 2,0 mm. Táto veľkosť peliet umožňuje synchronizovaný vstup žalúdočného chymu do dvanástnika spolu s časticami nesúcimi enzýmy. V dvanástniku v alkalickom prostredí dochádza k uvoľneniu aktívnych pankreatických enzýmov a ich pôsobeniu na živiny (7, 20).

Indikácie. Liečba pankreatickými extraktmi je indikovaná ak 1. exkrécia tukov v stolici je vyššia ako 15 g/deň, 2. je prítomný trvalý úbytok hmotnosti, 3. sú prítomné frekventné stolice so zvyškami, 4. je prítomná malabsorbcia proteínov a cukrov (vzácné), 5. je prítomná pankreatická bolesť alebo tzv. „brušný diskomfort“ (meteorizmus, dyspepsia, hnačky). Na podávanie enzýmov u pacientov s algickým syndrómom nie je v literatúre doteraz jednotný názor (1, 14).

Kontraindikácie sú veľmi zriedkavé. Keďže ide o bielkoviny, môžu liečbu pankreatickými enzýmami sprevádzať alergické reakcie (kožné alergie, zvýraznenie bolesti brucha) (6).

Spôsob podávania. K dosiahnutiu dostatočného účinku je potrebné podávať enzýmy pacientovi počas jedla. Aplikácia pred alebo po jedle má za následok nedostatočný efekt. Obvyklá denná dávka je 3 x 25 000 j, u ťažších stavov 3 x 50 000 j lipázy. Denná dávka u týchto pacientov je potom 150 000 – 180 000 j lipázy (6). Väčšina pacientov pri tejto liečbe je relatívne bezpríznaková. Ak pri tejto liečbe ostávajú pacienti symptomatickí, je potrebné znížiť príjem tukov, avšak takáto redukcia môže paradoxne viesť k zníženiu efektivity absorpcie tukov (1).

Ďalším opatrením pri nedostatočnej účinnosti enzýmov je antisekrecná liečba, buď blokátormi H₂ receptorov alebo lepšie inhibítormi protónovej pumpy. Zlyhanie liečby môže byť ďalej zapríčinené nedostatočnou dávkou enzýmov alebo ich nevhodnou aplikáciou, alebo nízkym pH v dvanástniku, čo vedie k ich inaktivácii. Pankreatické enzýmy nedokážu pochopiteľne ovplyvniť steatoreu, ktorá nie je spôsobená exkrečnou pankreatickou insuficienciou (6, 7, 20).

V súčasnosti je k dispozícii viacej preparátov pankreatických enzýmov. Ide o extrakty z bravčového alebo hovädzieho pankreasu vo forme nechránenej prášku, tabletiiek, kapsúl alebo granúl (1).

Nežiaduce účinky liečby pankreatickými enzýmami sú veľmi zriedkavé. Vynikajúca tolerancia pankreatických enzýmov bola dokázaná štúdiami u vyše 28 000 pacientov (1). V uvedených štúdiách boli pozorované tieto nežiaduce účinky: pocit horkos-

ti v ústach, perianálna iritácia, bolesť brucha, hnačka s brušnou distenziou, zápcha u detí, hyperurikémia, alergické reakcie na bravčový proteín, hypersenzitívne reakcie po inhalácii preparátu (bronchospasmus, nosná iritácia a kašeľ u zdravotných sestier, ktoré pracujú s práškovými preparátmi). Fibrotizujúca kolonopatia bola opísaná u pacientov s cystickou fibrózou po vysokých dávkach enzýmov (2). Z tohto dôvodu sa odporúča neprekročiť dávku 10 000 j lipázy na kg a deň alebo 2 500 j lipázy na kg a jednu porciu jedla (1).

Kontrola účinnosti liečby. Jednoduchým ukazovateľom efektivity suplementácie je telesná hmotnosť. Liečba pankreatickými enzýmami by mala znižovať pokles hmotnosti, prípadne viesť k jej vzostupu. Ďalším parametrom je ovplyvnenie počtu a charakteru stolíc. Musí dôjsť k ústupu kreatorey i steatorey (úplné vymiznutie steatorey sa však dosiahne iba výnimočne). K monitorovaniu možno využiť i funkčné testy a dychový test so substrátom trioleinu (6, 17, 20), čo je však ekonomicky veľmi náročné.

Alternatívne lipázy

Štandardne používaná zvieracia lipáza (bravčová alebo hovädzia) je inaktivovaná žalúdočnou kyselinou a proteolytickými enzýmami v čreve. Oproti tomu niektoré druhy baktériových a mykotických lipáz (pripravené z *Rhizopus arrhizus*) sú rezistentné k účinku kyseliny a proteolytickej aktivite v čreve. Acidorezistentná a proteázo-stabilná lipáza mykotického pôvodu je už v niektorých krajinách k dispozícii

(5). Kontrolné klinické štúdie ukázali, že tieto preparáty upravujú steatoreu, avšak nevykázali lepšiu efektivitu ako povlečené mikročastice. Navyše, pri prítomnosti žľočových kyselín sa lipolytická aktivita mykotickej lipázy znižuje (1). Zvýšenú odolnosť ku kyseline chlorovodíkovej vykazujú aj ľudská žľúčková lipáza; jej výroba technikou genetického

inžinierstva by mohla priniesť ďalší pokrok v liečbe pankreatickej insuficiencie (16).

prof. MUDr. Anton Vavrečka, CSc.
Gastroenterologická klinika SZU a FNsP
Nemocnica sv. Cyrila a Metoda
Antolská 11, 851 07 Bratislava
e-mail: vavrecka@npba.sk

Literatúra

1. Arendt Th, Folsch UR. Treatment of pancreatic exocrine dysfunction. In: Buchler MW, Friess H, Uhl W et al. Chronic Pancreatitis. Blackwell Publishing 2002; Oxford: 395–402.
2. Bansal DS, Price A, Russel C et al. Fibrosing colonopathy in an adult owing to overuse enzyme supplements. Gut 2000; 46 (2): 283–285.
3. Bortlík M, Lukáš M. Medikamentózná liečba chronické pankreatitídy a zevne sekretorické insuficiencie pankreatu. Remedia 2003; 13 (Supplementum 1): 98–103.
4. Dasty M jr, Přecechtělová M, Žáková A et al. Elastáza 1 ve stolici – ukazatel exokrinní funkce pankreasu a její diagnostické využití u chronické pankreatitídy. Česká a slov. Gastroenterol. 2000; 54, 1: 20–23.
5. DiMaggio EP. Exocrine pancreatic insufficiency. Current and future treatment. In: Buchler MW, Friess H, Uhl W et al. Chronic pPancreatitis. Blackwell Publishing 2002; Oxford: 403–408.
6. Dítě P. Konzervativní terapie. In: Dítě P et al. Chronická pankreatitída. Praha: Galén 2002: 225–231.
7. Dítě P. Chronická pankreatitída – diagnostika a nechirurgická terapie. Gastroenterol. prax 2004; 3 (1): 21–26.
8. Dítě P. Fyziologie pankreatické funkce. In: Dítě P et al. Chronická pankreatitída. Praha: Galén 2002: 47–53.
9. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M et al. Effect of the administration Schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized three – way crossover study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 993–1000
10. Erturk SM, Ichikawa T, Motosugi U et al. Diffusion – weighted MR imaging in the evaluation of pancreatic exocrine function before and after secretion stimulation. Am J Gastroenterol 2006; 101: 133–136.
11. Frič P. Pankreatická maldigece. In: Dítě P et al. Chronická pankreatitída. Praha: Galén 2002: 135–137.
12. Frič P. Testy pankreatické funkce. In: Dítě P et al. Chronická pankreatitída. Praha: Galén 2002: 203–211.
13. Geus WP, Eddes EH, Gielkens HAJ et al. Postprandial intragastric and duodenal acidity are increased in patients with chronic pancreatitis. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 937–943.
14. Lankisch PG, Banks PA. Pancreatitis. Berlin: Springer 1998: 314–325.
15. Lankisch PG. Function tests in the diagnosis of chronic pancreatitis. Clinical evaluation. Int J Pancreatol 1993; 14: 9–20.
16. Laver P, Keller J. Enzyme therapy in chronic pancreatitis. In: Johnson CD, Imrie CW. (eds). Pancreatic Disease – towards the year 2000: Springer 1999: 189–198.
17. Lembeck B, Braden B, Caspary WF. Exocrine pancreatic insufficiency: accuracy and clinical value of the uniformly labelled ¹³C-Triolein breath test. Gut 1996; 39: 668–674.
18. Mařatka Z. Klinická gastroenterologie. Praha: Avicenum 1988: 309–326.
19. Punwani S, Gillams AR, Lees WR. Noninvasive quantification of pancreatic exocrine function using secretin-stimulated MRCP. Eur Radiol 2003; 13: 273–276.
20. Vavrečka A. Chronická pankreatitída. In: Jurgoš L, Kužela L, Hrušovský Š et al: Gastroenterológia. Bratislava 2006: 543–555.

Mária Belovičová, Jozef Holomáň DIÉTA PRI CHOROBÁCH PEČENE

Publikácia „Diéta pri chorobách pečene“ aktuálne reaguje na častú požiadavku pacientov s chorobami pečene o vysvetlenie spôsobu stravovania. Prehľadným spôsobom poskytuje pacientovi základné informácie o fyziologickej úlohe pečene a o metabolických pochodoch. Racionálne, vedecky, ale pre laickú verejnosť vhodným spôsobom vysvetľuje základné princípy dietickej stravovania pri chorobách pečene. V druhej časti obsahovo vyváženej publikácie dávajú autori konkrétne rady na správny spôsob prípravy jedál, ale sú v nej uvedené aj vzorové recepty na prípravu výživných a zároveň chutných jedál.

Publikácia je vhodná pre rôznorodú skupinu pacientov, lebo medicínsko-dietetické fakty sú podané zrozumiteľne pre širokú laickú verejnosť. Aktuálne informácie tu nájdu aj lekári, ktorí denne komunikujú s pacientmi s chorobami pečene o vhodnom spôsobe stravovania a racionálnej výžive. Po formálnej aj jazykovej stránke spĺňa publikácia tie najvyššie kritériá.

