

PANKREATICKÁ MALDIGESCE

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.

Interní klinika 1. Lékařské fakulty UK a Ústřední vojenské nemocnice, Praha

Pankreatická maldigesce je projevem nedostatečné zevní sekrece břišní slinivky, poruchy synchronizace trávicích procesů v horní části trávicí trubice nebo snížení digestivní účinnosti pankreatických enzymů v tenkém střevě. Klíčovou úlohu v patofyziologii těchto procesů má pankreatická lipáza. Maldigesce postihuje všechny základní živiny, liposolubilní vitaminy, vápník a kobalamin. Hlavními projevy jsou úbytek tělesné hmotnosti, průjemy, steatorea, periferní edémy, snížení sérového albuminu, cholesterolu a triglyceridů. Funkční diagnostika používá v současné době pouze nepřímé testy (stanovení pankreatických enzymů ve stolici a dechový test s ^{13}C -smíšeným triglyceridem). Terapie zahrnuje především dietní opatření a substituční terapii pankreatinem. Všechny dostupné preparáty (minimikropeletyTM, minitablety a tablety běžné velikosti) jsou enterosolventní. Digestivní potence minimikropelet je vyšší ve srovnání s většími částicemi. Substituční terapie je indikována při poklesu tělesné hmotnosti a obtížích spojených se steatoreou. Dostatečná substituční terapie ovlivňuje nejen maldigesce, ale uplatňuje se v určité míře také na tlumení bolesti, syntézu a sekreci některých gastrointestinálních hormonů. Nežádoucí vedlejší účinky pankreatických enzymů jsou vzácné.

Klíčová slova: pankreatická maldigesce, patofyziologie, diagnostika, enzymy, substituční terapie.

PANCREATIC MALDIGESTION

The causes of pancreatic maldigestion include decreased exocrine pancreatic secretion, altered synchronization of digestion in the upper digestive tube, and decreased digestive potency of pancreatic enzymes in the small intestine. Maldigestion affects basic foodstuffs, liposoluble vitamins, calcium, and cobalamin. Functional diagnostics are limited at present to indirect tests (pancreatic enzymes in stools and ^{13}C -breath test with mixed triglyceride). Therapy includes mainly dietary regimen and pancreatin replacement therapy. All available preparations (minimicrospheresTM, minitablets, and usual size tablets) are enterosolvent. The digestive potency of minimicrospheres is higher in comparison with larger particles. Replacement therapy is indicated with decreased body mass and complaints in relation to steatorrhea. Treatment failure requires a systematic approach to find its cause. Adequate replacement therapy improves not only maldigestion, but it may influence to a certain extent pancreatic pain as well as synthesis and secretion of some gastrointestinal hormones. Undesired side effects of pancreatin are infrequent.

Key words: pancreatic maldigestion, pathophysiology, diagnostics, enzymes, replacement therapy.

Interní Med. 2007; 9(7–8): 334–337

Etiologie

Porucha trávení (maldigesce) způsobená pankreatickými enzymy může mít různou příčinu. Hlavní příčinou je kvantitativní deficit zevní pankreatické sekrece při chronické pankreatitidě (CHP), karcinomu pankreatu, cystické fibróze, po resekcích pankreatu a pankreatektomii. U dospělých osob se vyskytuje pankreatická maldigesce nejčastěji při CHP. Patří k základním příznakům vedle bolesti, úbytku tělesné hmotnosti a poruchy glukózové tolerance. Vyvíjí se pozvolna a její klinické projevy jsou pozdní. U alkoholické CHP se většinou klinicky manifestuje v druhé dekádě od začátku symptomů choroby a u idiopatické CHP ještě později (mezi 20.–30. rokem trvání choroby). U nebolestivé formy CHP je pankreatická maldigesce spolu s hubnutím v popředí klinické symptomatologie. Pozdní objevení maldigesce při CHP je způsobeno velkou funkční rezervou pankreatu, která je schopna kompenzovat zánik až 90 % žlázy parenchymu. Nedostatečnost zevní pankreatické sekrece je přítomna také u 75–80 % nemocných s karcinomem pankreatu a s cystickou fibrózou (8).

Další možností je porucha synchronizace trávicích procesů v horní části trávicí trubice (pankreatocibální asynchronie) přicházející po rozsáhlých resekcích žaludku a gastrektomii. Příčinou pankrea-

tické maldigesce může být také alterace mikrovilózní zóny enterocytů (např. při celiakální sprue nebo při poškození střeva fyzikálními a chemickými vlivy) a přítomnost abnormální mikrobiální flóry v tenkém střevě (syndrom kontaminovaného tenkého střeva). Funkce pankreatických enzymů ve střevním lumen totiž vyžaduje jejich optimální prostorové uspořádání, jehož se dosahuje vazbou na receptory mikrovilózní zóny enterocytů.

Fyziologie a patofyziologie zevní pankreatické sekrece

Hlavní složky pankreatického sekretu tvoří pankreatické enzymy, bikarbonáty a voda. Acinové buňky syntetizují a secernují pankreatické enzymy, kdežto bikarbonáty a voda jsou produkovány buňkami vývodů. Denní objem pankreatické sekrece činí více než 2000 ml. Její digestivní kapacita převyšuje téměř o řád množství potřebné k normálnímu trávení přijaté potravy. Syntéza a sekrece bílkovin na gram pankreatické tkáně je vyšší než u ostatních lidských tkání a 85 % bílkovinné frakce pankreatického sekretu tvoří enzymy (3). Ty se podílejí v různém rozsahu na štěpení všech tří základních živin. Proteolytické enzymy jsou syntetizovány a secernovány v inaktivní formě proenzymů a k jejich aktivaci dochází za fyziologických pod-

mínek různě složitým procesem v lumen duodena a orálního jejunu.

Klíčovou úlohu v pankreatické maldigesce hraje pankreatická lipáza. Její úlohu v štěpení triacylglycerolů (zejména s mastnými kyselinami o více než 12 atomech uhlíku) není schopen převzít jiný lipolytický enzym horní části trávicí trubice (lipáza serózních žlázek jazyka, žaludeční lipáza, nespecifická esteráza tenkého střeva). Dalším významným faktorem, který ovlivňuje maldigesce lipidů, je intraluminální pH v horní části trávicí trubice. Pankreatická lipáza je ireverzibilně inaktivována při duodenálním pH 4.0 a nižším. U CHP je nízké pH v duodenu postprandiálně časté v důsledku snížení pankreatické sekrece bikarbonátů (2, 4). Při nízkém pH se snižuje také rozpustnost žlučových kyselin a vážne tvorba micelárních komplexů, což rovněž zvyšuje maldigesce lipidů. Lipáza ve střevním lumen je ze všech pankreatických enzymů nejvíce štěpena jinými proteolytickými enzymy, zejm. chymotrypsinem (lipáza > trypsin > chymotrypsin > amyláza) (23).

Příznivější je situace v štěpení sacharidů a bílkovin. Pankreatická amyláza může být nahrazena ve značném rozsahu slinnou amylázou a glukooamylázou enterocytů. Až 80 % přijatého škrobu může být hydrolyzováno těmito amylázami (25). Podobně mohou být pankreatické proteázy nahrazeny do ur-

čité míry žaludečními proteázami a enterocytárními peptidázami.

Snížená digestivní kapacita pankreatického sekretu v časnějších fázích maldigesce vede k tomu, že lokalizace maximální digesce a absorpce se přesunuje do distálního tenkého střeva. To však vyvolává nepříznivé zpětné vazby ovlivňující pankreatickou sekreci: snižuje se výdej vody i enzymů a jejich vzájemný poměr se mění (16).

Maldigesce postihuje všechny tři druhy živin, liposolubilní vitaminy, vápník a kobalamin. Porucha vstřebávání kobalaminu je způsobena deficitem pankreatických proteáz. Kobalamin vázaný na bílkoviny potravy se odštěpuje v kyselém žaludečním prostředí účinkem pepsinu a váže se na tzv. R-bílkoviny (non-intrinsic faktor vazebné proteiny) přítomné ve slinách a žaludeční šťávě. Jejich afinita ke kobalaminu je v kyselém prostředí mnohem vyšší než aktivita intrinsic faktoru (afinita je 50x vyšší při pH 2,0, ale jen 3x při pH 8,0). R-proteiny jsou hydrolyzovány pankreatickými proteázami (chymotrypsin > trypsin > elastáza) v duodenu a jejich afinita ke kobalaminu výrazně klesá. Uvolněný kobalamin se pak váže s intrinsic faktorem (29, 34). Nedostatečná hydrolyza R-proteinů při deficitu proteáz může způsobit poruchu vstřebávání kobalaminu, popř. makrocytovou anemii. Malabsorpce kobalaminu se zjistí asi u 40% nemocných s CHP. Klinicky významný deficit kobalaminu se však vyskytuje při CHP zřídka, neboť zejména při achlorhydrii se vytvářejí komplexy s R-proteiny v podstatně menším rozsahu.

Při pankreatické maldigesci jsou rovněž sníženy plazmatické antiaterogenní faktory (HD-lipoprotein C, apolipoprotein A-1 a lipoprotein A) (31). Vyšší incidence aterosklerózy velkých cév a kardiovaskulární komplikace u těchto nemocných se významně podílejí na jejich nižším průměrném věku (12, 13).

Diagnostika

Klinické příznaky

Hlavním projevem pankreatické maldigesce je úbytek tělesné hmotnosti, na němž se ovšem podílí také provokace bolesti jídlem, anorexie potencovaná abúzem alkoholu a popř. drog, jakož i porucha glukózové tolerance. K dalším příznakům pankreatické maldigesce patří průjemy, steatorea a periferní edémy v důsledku hypoproteinemie a hypoalbuminemie. Ostatní příznaky malasimilačního syndromu, s nimiž se setkáváme u primárních onemocnění tenkého střeva (celiakální sprue, Crohnova choroba, střevní resekce a píštěle, syndrom kontaminovaného tenkého střeva), se vyskytují při pankreatické maldigesci zřídka.

V klinické diferenciaci pankreatické a střevní malasimilace se mohou uplatnit:

1. Paroxysmy bolestí v břiše: provázejí CHP a karcinom pankreatu. Takové bolesti vylučují celiakální sprue, nikoliv však Crohnovu chorobu, Whippleovu chorobu a lymfom, u nichž může být bolest výrazným symptomem.
2. Poruchy glycidové tolerance, popř. klinicky manifestní diabetes mellitus.
3. Nemocní s pokročilou pankreatickou insuficiencí vylučují vzácně tuk odděleně od ostatní stolice jako olejovitou hmotu (tzv. „seepage of oil“). Tento příznak se prakticky nevyskytuje při malasimilaci jiné etiologie.

Laboratorní diagnostika

Pankreatická maldigesce se projevuje při **základním biochemickém vyšetření** snížením celkové bílkoviny, albuminu, cholesterolu a triacylglycerolů. Jednoduchým testem maldigesce je snížení sérového betakarotenu za předpokladu, že můžeme vyloučit jeho nedostatečný přísun potravou. Tyto nálezy se kombinují s dalšími laboratorními projevy malnutrice. Mikroskopické vyšetření stolice na nestrávené zbytky (tuk, svalová vlákna) je neprůkazné a obsolentní. Kvantitativní stanovení tuku ve stolici (tuková bilance – normální hodnota: do 7 g/24 hodin) naráží na technické obtíže (sběr stolice).

Funkční vyšetření pankreatu bylo zatlačeno v posledních 10–15 letech do pozadí v důsledku rozvoje zobrazovacích metod, zejména ERCP, endosonografie, CT a MRCP. Funkční diagnostiku a s ní spojené otázky, jako jsou korelace funkčních a morfologických změn, přítomnost exokrinního deficitu, účinnost a compliance substituční terapie, považuje v současné době většina pracovišť za okrajový problém. K tomu přistupuje skutečnost, že metodika některých funkčních vyšetření nerespektuje poznatky o fyziologii a patofyziologii břišní slinivky, což ovlivňuje citlivost, specifitu i predikční hodnotu těchto metod.

Exokrinní sekrece pankreatu se hodnotí pouze **nepřímými metodami** stanovení koncentrace pankreatických enzymů ve stolici a dechovými testy se substráty značenými izotopem ^{13}C .

Enzymy ve stolici

Stanovení koncentrace pankreatických enzymů ve stolici lze považovat za funkční vyšetření pankreatu jen s výhradami, neboť se provádí bez stimulace exokrinní sekrece. Tato skutečnost ovlivňuje citlivost i specifitu těchto testů, jelikož i u kontrolních osob je rozmezí koncentrace pankreatických enzymů v duodenálním obsahu extrémně široké pro jeho komplexní složení (pankreatická a žaludeční šťáva, žluč) a variabilní zastoupení jednotlivých složek. Vzhledem k funkční rezervě břišní slinivky dochází pouze při dostatečné stimulaci břišní slinivky k urči-

tému odlišení hodnot enzymových aktivit v případě normální a chorobně změněné žlázy.

Chymotrypsin

Tento test vychází z předpokladu, že malé množství chymotrypsinu ve stolici (asi 5% secernovaného zymogénu) koreluje s jeho pankreatickou sekrecí. Aktivita se stanoví ve vzorku z 24hodinového množství nebo ve dvou oddělených vzorcích, z nichž se udává průměrná aktivita. Koncentrace enzymu ovšem závisí na konzistenci stolice, přičemž část chymotrypsinu je vázána na pevné součásti stolice. Specifita testu je přijatelná, ale citlivost je nízká (21). Test lze použít k dlouhodobému sledování pankreatické maldigesce u osob s prokázanou exokrinní insuficiencí a k stanovení účinnosti substituční terapie.

Elastáza-1

Stanovení elastázy-1 ve stolici metodou ELISA bylo uvedeno do laboratorní diagnostiky v letech 1995–1996. Elastáza-1 je ve stolici stabilní minimálně po dobu jednoho týdne při pokojové teplotě. Výsledek není významně ovlivněn předchozí resekci žaludku a pankreatickou substituční terapií. Za dolní hranici normy se udává 200 μg elastázy-1/g stolice. Hodnocení tohoto testu v dosud publikovaných pracích je rozporné. Některá sdělení jsou zcela kladná (26). Test je kladně hodnocen u dětí s cystickou fibrózou (11). Další sdělení nejsou jednoznačná. Považují stanovení elastázy-1 ve stolici za citlivější než stanovení chymotrypsinu. Citlivost elastázy-1 klesá u lehké a středně těžké exokrinní nedostatečnosti při CHP i cystické fibróze a nediferencuje mezi chorobami slinivky a tenkého střeva (17). Kritické práce uznávají, že stanovení elastázy-1 ve stolici detekuje spolehlivě těžkou exokrinní pankreatickou insuficienci, ale u lehké a středně těžké formy, jejíž diagnostika je častější a obtížnější klinický problém, se zjistí až 50% normálních hodnot. Naopak falešně pozitivní hodnoty se zjišťují u většiny nepankreatických malasimilací, popř. i u funkčních průjmů. Výsledky tohoto testu nekorelují významně s těžkými morfologickými změnami při CHP. Test je hodnocen jako relativně časově náročný a finančně nákladný (1, 22). Lze tedy uzavřít, že původní jednoznačně kladné hodnocení elastázy-1 doznalo zřetelnou korekci. Srovnávací klinické studie vyžadují jednoznačnou definici jednotlivých skupin probandů. Pravděpodobně bude nutná i revize metodiky vlastního testu, neboť koncentrace elastázy-1 výrazně kolísá v jedné stolici, jakož i ve stolici z různých dnů. Tuto skutečnost lze ovšem předpokládat u tzv. funkčního testu bez stimulace exokrinní sekrece. Doporučuje se proto stanovit tuto aktivitu ve více než jedné stolici z různých dnů a rozmezí hodnot elastázy-1 200 $\mu\text{g} \pm 25\%$ považovat za oblast neurčitých (hraničních) hodnot (14).

Dechový test s ^{13}C -smíšeným triglyceridem

Substrátem je triglycerid se stearátem (C18) v poloze 1 a 3 a s oktanoátem (C8) značeným izotopem ^{13}C v poloze 2. Oktanová kyselina – jako typická mastná kyselina se střední délkou řetězce – nepodléhá reesterifikaci v enterocytech, vstřebává se portálním oběhem, v játrech dochází k její betaoxidaci a množství $^{13}\text{CO}_2$ ve vydechaném vzduchu se považuje za indikátor funkce pankreatické lipázy. Při tomto testu se používá určité stimulační sekrece pokusnou snídaní (100 g kukuřičného chleba a 20 g margarínu), což je jeho výhoda. Není však stanoveno, do jaké míry je tato stimulace srovnatelná se stimulací enterohormony, což bylo známo pro dříve používanou Lundhovu snídani, která odpovídala 2 jednotkám sekretinu na kg tělesné hmotnosti. Není také zřejmé, do jaké míry se na odštěpení kyseliny oktanové v poloze 2 může podílet jak pankreatická lipáza, tak i nespecifická esteráza, jejíž aktivita v epitelu tenkého střeva je vysoká.

Problematickou nepřímých testů zevní pankreatické sekrece se zabývá u nás v poslední době zejména Kocna se spolupracovníky (18, 19). Stanovení imunoreaktivní elastázy ve stolici při CHP hodnotí jako screeningový test pro sledování progresu onemocnění a ^{13}C -MTG test považují za vhodný pro posouzení funkční nedostatečnosti. V jednotlivých skupinách nemocných CHP, definovaných podle morfologických a funkčních změn, však uvádějí pouze průměrné hodnoty bez analýzy rozptylu, což může ovlivňovat jejich výpovědní hodnotu.

Terapie

Dietní režim

Dieta při pankreatické maldigesce má obsahovat 0,8–1 g bílkoviny na kg tělesné hmotnosti. Oproti dřívějším představám o omezení příjmu tuků na 20–25 % celkového energetického příjmu se v současné době doporučuje příjem tuků podle individuální tolerance (5) vzhledem k tomu, že tuky jsou hlavním zdrojem energie (38 kJ/g oproti 17 kJ/g v případě glycidů a bílkovin). Preferovány jsou olej, margarín a máslo a zůstává požadavek maximálního omezení jejich tepelného zpracování. Pokud je celkový energetický příjem nízký, doporučuje se zvýšit glycidy až na 65–70 % jeho hodnoty. U nemocných se steatoreou a průjemem, které se nedaří upravit substituční terapií, zůstává snížení příjmu tuků podle aktuální individuální tolerance oprávněným opatřením. Tuk s mastnými kyselinami o střední délce řetězce (MCT) byly doporučovány jako vhodný energetický doplněk u nemocných se steatoreou, neboť nevyžadují k hydrolyze pankreatickou lipázu a vstřebávají se portálním a nikoliv lymfatickým oběhem. Jejich

použití u CHP bylo v poslední době zpochybněno (6). Bylo zjištěno, že MCT se sice vstřebávají lépe než tuky s mastnými kyselinami o dlouhém řetězci (LCT), ale vyžadují pro optimální absorpci při CHP rovněž substituční terapii pankreatickými enzymy. Při jejich aplikaci nejsou významné rozdíly mezi absorpcí MCT a LCT. To však nevylučuje lepší toleranci MCT než LCT u některých nemocných s přetrvávající steatoreou a průjemem.

Denní příjem potravy má být rozdělen na 5–6 objemově malých dávek v pravidelných intervalech. Příjem vlákniny se nedoporučuje zvyšovat na hodnoty běžné při normální smíšené stravě. Předpokládá se, že některé složky vlákniny mohou vázat pankreatické enzymy, zvyšovat vylučování tuků stolicí a její hmotnost (9).

Substituční terapie

Hlavním lékem pankreatické maldigesce je substituční terapie *pankreatinem*, tj. výtažkem vepřového pankreatu, který je zpracován do aplikační formy různými farmaceutickými technologiemi. V současné době jsou k dispozici dva základní typy těchto preparátů: (1) tzv. konvenční preparáty ve formě tablet nebo dražé, které nemají enterosolventní vrstvu, a (2) enterosolventní preparáty. Tyto mají povrchovou acidorezistentní vrstvu tvořenou derivátem metylcelulózy, akrylátovou pryskyřicí (Eudragit L), popř. kombinací obou látek. Rozpustnost těchto substancí je pH-dependentní a dochází k ní rychle při hodnotách pH 5,0–6,0. To znamená, že pankreatin je chráněn před účinkem žaludeční kyseliny chlorovodíkové a kyselých žaludečních proteáz (acidorezistence) a uvolňuje se rychle při hodnotách pH očekávaných v duodenu a proximálním jejunu (enterosolvence).

Všechny preparáty k pankreatické substituční terapii dostupné u nás v současné době jsou enterosolventní, ale liší se použitými farmaceutickými technologiemi. Jsou ve formě tablet běžné velikosti, minitabliet a tzv. minimikropeletTM. Minitablety o velikosti kolem 2 mm a minimikropelety o průměru 1,0–1,2 mm jsou aplikovány v želatinových kapslích, které se rozpouštějí v žaludečním obsahu. Ze žaludku se vyprazdňují synchronně s chymem pouze pevné součásti o velikosti $1,4 \pm 0,3$ mm (30). Částice o velikosti 2 mm a větší neprocházejí pylórem synchronně s chymem (tzv. „antrální mlýn“) a zůstávají v žaludku až do následující fáze lačnění, kdy teprve dochází k jejich evakuaci. Minimikropelety a minitablety se považují pro úpravu pankreatické maldigesce za vhodnější, neboť více lipázové aktivity se dostává do duodena (24). Digestivní potence minimikropelet je vyšší asi o 25 % ve srovnání s většími částicemi (20). Preparáty připravené touto farmaceutickou technologií se považují za optimální k léčení pankreatické maldigesce. K uvolňování en-

zymů z minimikropelet dochází během několika minut po jejich vstupu do duodena a pokračuje až do středního jejunu, což může posunout trávení a vstřebávání lipidů do distálnějších oddílů tenkého střeva (25). Fyzikálně-chemické vlastnosti enterosolventní vrstvy rovněž významně ovlivňují účinnost preparátu a toto je jedním z možných vysvětlení jeho případné neúčinnosti u individuálního nemocného (15). U nemocných po operacích žaludku je třeba podávat minimikropelety a minitablety vyjmuté z želatinové kapsle. V minulosti bylo možno pro tento účel použít enterosolventní preparát ve formě granulátu. Tablety s enterosolventní vrstvou jsou pro terapii pankreatické maldigesce z uvedených důvodů méně vhodné.

Indikací substituční terapie je ztráta váhy a/nebo obtíže spojené se steatoreou, jakož i steatorea se ztrátou 15–20 g tuků stolicí/den bez dalších obtíží. Mezi aplikovanou dávkou lipázy a ztrátou tuků ve stolici však neexistuje lineární vztah. Asimilace lipidů vyžaduje, aby aktivita pankreatické lipázy v duodenu činila 40–60 jednotek/ml chymu během celé digestivní fáze (7). Běžné jídlo vyžaduje pro trávení lipidů lipázovou aktivitu v duodenu v rozmezí 25 000–50 000 jednotek. Toto je průměrná potřebná dávka lipázové aktivity aplikovaná během každého jídla (při celkovém počtu 5 jídel za den), ale někteří udávají až 75 000 jednotek lipázy. Antisekreční léky (inhibitory protonové pumpy nebo antagonisté H_2 -receptorů) aplikované s enterosolventními preparáty ovlivňují příznivě terapeutickou účinnost, neboť zvýšení duodenálního pH zajišťuje časnou rozpustnost enterosolventní vrstvy. Při aplikaci více dávek substitučního preparátu během jednoho jídla se doporučuje brát je jednotlivě a nikoliv najednou.

Účinek léčby lze posuzovat podle tělesné hmotnosti, průjmů, objemu a barvy stolice, jakož i úpravy biochemických ukazatelů nutričního stavu. Jejich zlepšení je dokladem účinné substituční terapie. Často k tomu dochází, třebaže u některých nemocných může steatorea v určitém rozsahu přetrvávat. Pokud se nedostaví příznivý efekt, doporučuje se postupovat systematicky v tomto pořadí: (1) zvýšení dávky substitučního preparátu, (2) rozdělení denní stravy do většího počtu jídel menšího objemu, popř. včetně snížení příjmu tuků, (3) zhodnocení compliance pacienta stanovením chymotrypsinu ve stolici; nejlepší výsledky jsou u spolupracujících pacientů, kteří jsou schopni upravit si sami substituční dávku podle kvality a objemu jídla (32), (4) podání antisekrečních léků, (5) revize diagnózy a vyloučení komplikujícího onemocnění (celiakální spruce, lambliáza, syndrom kontaminovaného tenkého střeva, onemocnění žlučového systému, tuberkulóza u alkoholiků, diabetes mellitus).

K *zvýšení účinnosti* substitučních preparátů se někdy přidávají k pankreatinu některé další, tzv.

obohacovací substance. Takto byly použity zejména proteázy původu rostlinného (bromelin) a plísňového (proteáza z *Aspergillus oryzae*), žlučové kyseliny, enterokináza, kolipáza a methylpolysiloxan. Doklady pro zvýšenou účinnost těchto obohacených preparátů nejsou dostatečně přesvědčivé. Naopak použití žlučových kyselin vedlo in vitro k snížení aktivity proteáz (28). Na tomto se může podílet snížení povrchového napětí způsobené žlučovými kyselinami a v jeho důsledku změny konformace aktivního centra enzymů. Zdá se proto, že racionální je pouze snaha o zvýšení lipázové aktivity substitučních preparátů. V tomto směru jsou předmětem zájmu lipolytické enzymy některých mikroorganismů. Mikrobiální lipáza izolovaná z *Burkholderia plantarii* (*Pseudomonas glumae*) zůstává postprandiálně aktivní ve více kyselém prostředí (pH 3-4) než vepřová lipáza a při fyziologických koncentracích žlučových kyselin (8). Podobně lipáza plísně *Rhizopus arrhizus* je acido-

rezistentní a částečně rezistentní k proteolytickým enzymům. Její aktivita však klesá v přítomnosti žlučových kyselin (3).

Dostatečná substituce pankreatickými enzymy u nemocných CHP však není významná jen pro úpravu maldigesce a popř. k tlumení bolesti. Pankreatin v duodenu ovlivňuje tvorbu nebo sekreci některých gastrointestinálních hormonů (žaludečního inhibičního peptidu, inzulínu, motilinu a pankreatického polypeptidu) (27), a tím může významně ovlivňovat řadu metabolických procesů v trávicím ústrojí i mimo ně.

Nežádoucí vedlejší účinky pankreatinu se objevují zřídka. Patří k nim bezprostřední alergické projevy nesnášenlivosti vepřové bílkoviny při zahájení terapie a zvýšené vylučování urátů močí při vysokém dávkování. U nemocných s CHP nebyla popsána fibrotizující kolonopatie – tato byla diagnostikována pouze u dětí mladších 12 let s mukoviscidózou, které užívaly

substituční terapii v dávce vyšší než 24 000 jednotek lipázy/kg/den (10, 33). Jako možná příčina byla označena akrylátová složka krycí vrstvy, proto se doporučuje maximální dávka lipázy 10 000 j/kg/den nebo 2500 j/kg/jedno jídlo (3). Pankreatin tvoří nerozpustné komplexy s foláty a inhibuje jejich vstřebávání. Deficit kyseliny listové je však u nemocných CHP vzácný.

Vzhledem k tomu, že obraz pankreatické maldigesce je méně pestrý než malabsorpace při primárních onemocněních tenkého střeva, přichází jen zřídka při CHP v úvahu substituce dalších deficitů a terapie kalciovými preparáty, vitamínem D a hemopoetickými faktory.

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN

U vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6-Střešovice

e-mail: fricprem@uvn.cz

Literatura

1. Ammann ST, Bishop M, Curington C, Toskes PP. Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 226–230.
2. Andersen JR, Bendtsen F, Ovesen L, et al. Pancreatic insufficiency. Duodenal and jejunal pH, bile acid activity, and micellar lipid solubilization. *Int J Pancreatol* 1990; 6: 263–270.
3. Arendt T, Fölsch UR. Treatment of pancreatic exocrine dysfunction. In: Büchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P: *Chronic pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy*. Blackwell, Oxford, 2002: 395–402.
4. Bovo P, Cataudella G, DiFrancesco V, et al. Intraluminal gastric pH in chronic pancreatitis. *Gut* 1995; 36: 294–298.
5. Bruno MJ. Treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. In: Lankisch PG, DiMaggio EP (vyd): *Pancreatic Disease. State of the Art and Future Aspects of Research*. Springer, Berlin, 1998: 121–131.
6. Calari S, Benini L, Sembenini C, et al. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 90–94.
7. Carriere F, Barrowman JA, Verger R, Laugier R. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology* 1993; 105: 876–888.
8. DiMaggio EP. Exocrine pancreatic insufficiency: current and future treatment. In: Büchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P: *Chronic pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy*. Blackwell, Oxford, 2002: 403–408.
9. Dutta SK, Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 517–525.
10. FitzSimmons SC, Burkhardt GA, Borowitz D, et al. High-dose pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1283–1289.
11. Gullo L, Graziano L, Rabbini S, Battistini A. Fecal elastase in children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 770–772.
12. Gullo L, Stella A, Labriola E, et al. Cardiovascular lesions in chronic pancreatitis: a prospective study. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 716–722.
13. Gullo L, Tassoni U, Mazzoni G, Stefanini F. Increased prevalence of aortic calcification in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 759–761.
14. Hamwi A, Veitl M, Maenner G, et al. Pancreatic elastase 1 in stool; variations with one stool passage and individual changes from day to day. *Wien Klin Wschr* 2000; 112: 32–35.
15. Hendeles L, Dorf A, Stecenko A, Weiberger M. Treatment failure after substitution of generic pancreolipase capsules. Correlation with *in vitro* lipase activity. *JAMA* 1990; 263: 2459–2461.
16. Jain NK, Boivin M, Zinsmeister AR, DiMaggio EP. The ileum and carbohydrate mediated feedback regulation of postprandial pancreatobiliary secretion in normal humans. *Pancreas* 1991; 6: 495–505.
17. Katschinski M, Schirra J, Bross A, et al. Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase 1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997; 15: 191–200.
18. Kocna P: Dechové testy – moderní neinvazivní diagnostika. *Interní Med* 2006; 7: 336–341.
19. Kocna P, Vaničková Z, Krechler T, et al. Testy exokrinní funkce pankreatu – elastáza-1 a dechový test s ¹³C-MTG. *Bulletin HPB* 2006; 14: 97–99.
20. Kühnelt P, Mundlos S, Adler G. Einfluss der Pelletgröße eines Pankreasenzympräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität. *Z Gastroenterol* 1991; 29: 417–421.
21. Lankisch PG, Ehrhardt-Schmelzer S: Die Chymotrypsinbestimmung im Stuhl: ein indirekter Pankreasfunktionstest. *Dtsch Med Wschr* 1984; 109: 1527–1529.
22. Lankisch PG, Schmidt I, König H, et al. Fecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998; 42: 551–554.
23. Layer P, Go VLW, DiMaggio EP. Fate of pancreatic enzymes during aboral small intestinal transit in humans. *Am J Physiol* 1986; 251: G475–480.
24. Layer P, von der Ohe MR, Holst JJ, et al. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of R proteins in the human intestine. *J clin Invest* 1980; 66: 430–440.
25. Layer P, Zinsmeister AR, DiMaggio EP. Effects of decreasing intraluminal amylase activity on starch digestion and postprandial gastrointestinal function in humans. *Gastroenterology* 1986; 91: 41–48.
26. Löser C, Mollgaard A, Fölsch UR. Fecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996; 39: 580–586.
27. Malfertheiner P, Dominguez-Muñoz JE. Effect of exogenous pancreatic enzymes on gastrointestinal and pancreatic hormone release and gastrointestinal motility. *Digestion* 1993; 54 (Suppl 2): 15–20.
28. Mališ F, Frič P. In-vitro-Analyse der zur Pankreasenzym-Substitutionstherapie angewandten Substanzen. *Arzneim-Forsch (Drug Research)* 1974; 24: 499–504.
29. Marcoullis G, Parmentier Y, Nicolas J-P, et al. Cobalamin malabsorption due to nondegradation of R proteins in the human intestine. *J clin Invest* 1980; 66: 430–440.
30. Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, et al. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988; 94: 1315–1325.
31. Montalto G, Soresi M, Carroccio A, et al. Lipoproteins and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1994; 9: 137–138.
32. Rämö OJ, Puolakkainen PA, Seppälä K, Schröder TM. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 688–692.
33. Smyth RL, van Velzen D, Smyth AR, et al. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high-strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343: 85–86.
34. Toskes PP. Current concepts of cobalamin (vitamin B12) absorption and malabsorption. *J Clin Gastroenterol* 1980; 2: 287–297.