

Nejen nemoci pankreatu a jejich terapie pankreatickými enzymy

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.¹, MUDr. Martina Bojková¹, Mgr. Jarmila Šímová², MUDr. Bohuslav Kianička, Ph.D.³, MUDr. Kateřina Kapounková⁴, MUDr. Vladimír Hrabovský, Ph.D.⁴

¹Akademické centrum gastroenterologie, Interní klinika FN a LF Ostrava

²CGB Laboratoř, Výzkumný institut Agel, Ostrava

³II. interní klinika – Gastroenterologické oddělení FN u sv. Anny, LF MU Brno

⁴Katedra podpory zdraví, Fakulta sportovních studií MU Brno

Exokrinní pankreatická nedostatečnost je závažným stavem, který se klinicky projevuje známkami pankreatické malnutrice. Terapie těchto stavů je založena na suplementaci léků s obsahem pankreatických enzymů, z nichž v procesu trávení má stěžejní roli lipáza. Pankreatické enzymy jsou podávány ve formě kapslí, které obsahují množství mikročástic, v nichž jsou obsaženy pankreatické enzymy – amyláza, lipáza a peptidázy. Mikročástice jsou chráněny proti možné inaktivaci žaludeční kyselinou chlorovodíkovou pH senzitivním obalem, který je dezintegrován až při pH 5,0–6,0. Tím je zaručeno uvolnění v mikročásticích obsažených enzymů v době, kdy do horní části duodena vstoupí společně s mikročásticemi žaludeční chymus.

Nejčastější indikací k terapii pankreatickou suplementací je chronická pankreatitida, dále jsou ve vysokém množství lipázy podávány enzymy u osob s cystickou fibrózou abdominálního typu, u nádorů pankreatu, ale mezi možné indikace patří i celiakie, diabetes mellitus nebo stavy po gastrektomiích.

Pro úspěšnou terapii je třeba aplikovat dostatečné množství enzymů – tj. při každém z hlavních jídel 40 000–50 000 j. lipázy, při ostatních menších jídlech 10 000–25 000 j. lipázy – tj. v průběhu jídla podat vždy kapsli s obsahem pankreatických enzymů.

Efekt terapie lze kontrolovat dle klinických dat – změna charakteru a počtu stolic, změna tělesné hmotnosti, nebo např. testem tukové absorpce.

Klíčová slova: exokrinní pankreatická nedostatečnost, pankreatické enzymy, amyláza, lipáza, peptidázy.

Not only diseases of the pancreas and their therapy with pancreatic enzymes

Exocrine pancreatic insufficiency is a serious condition clinically manifested by signs of pancreatic malnutrition. The treatment of these conditions is based on administration of drugs containing pancreatic enzymes of which lipase has the crucial role in the process of digestion. Pancreatic enzymes are delivered in the form of capsules that contain microparticles containing pancreatic enzymes – amylase, lipase, and peptidases. The microparticles are protected from possibly being inactivated by gastric hydrochloric acid by a pH-sensitive coating that is disintegrated only at a pH of 5.0–6.0. This ensures the release of enzymes from the microparticles at the time when chyme along with the microparticles enter the upper part of the duodenum.

The most common indication for treatment with pancreatic supplementation is chronic pancreatitis; in addition, large amounts of lipase are administered in persons with abdominal-type cystic fibrosis, in pancreatic tumours as well as in celiac disease, diabetes mellitus, or post-gastrectomy states.

In order for the treatment to be successful, it is necessary to administer sufficient quantities of enzymes, i.e. with each main meal 40,000–50,000 U of lipase; with other smaller meals 10,000–25,000 U of lipase, i.e. a capsule containing pancreatic enzymes is given during each meal.

The effect of treatment can be estimated by clinical data, i.e. a change in the nature and number of stools, change in body weight, or by using a fat absorption test.

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic enzymes, amylase, lipase, peptidases.

Interní Med. 2015; 17(5): 227–229

Nejen nemoci pankreatu a jejich terapie pankreatickými enzymy

Slinivka břišní je orgánem s duální sekreční funkcí. Exokrinní pankreatická sekrece, v množství 1 500 ml za 24 hod. obsahuje, kromě bikarbonátů a minerálů, významné trávicí enzymy – amylázu, lipázu a peptidázy. Endokrinní sekrece je především charakterizovaná sekrecí inzulínu.

Základní exokrinní funkcí slinivky břišní je účast v procesu trávení. Zvláště významné je štěpení a emulgace tuků. Tento proces, za součinnosti s v duodenu přítomnou žlučí, zajistí vstřebávání tuků a v tucích rozpustných látek. Za fyziologického stavu je až 95 % v potravě přijatých tuků absorbováno.

Příčiny exokrinní pankreatické nedostatečnosti lze rozdělit do tří skupin.

Významným faktorem je ztráta pankreatického parenchymu, např. fibrózní přestavba žlázy při chronické pankreatitidě, resekční výkony na pankreatu, pankreatický karcinom či abdominální forma cystické fibrózy.

Další příčinou je inhibice nebo inaktivace pankreatické sekrece při obstrukci Vaterovy papily u nedostatečné stimulace žlázy, jak to může být u celiakie, M. Crohn s lokalizací

v tenkém střevě, diabetes mellitus nebo u stavů charakterizovaných vysokou hyperaciditou žaludeční, kdy v duodenu přítomná pankreatická lipáza je kyselým prostředím inaktivována.

Konečně stav může vzniknout v případě, jestliže je přítomna postcibální asynchronie, kdy žaludeční chymus vstoupí do duodena, kde ale ještě nejsou přítomny pankreatické enzymy a/anebo žluč. Podobně je tomu u syndromu krátkého střeva nebo po resekčních výkonů na

a) PRIMÁRNÍ	b) SEKUNDÁRNÍ
■ chronická pankreatitida ■ cystická fibróza ■ karcinom pankreatu ■ diabetes mellitus ■ M. Crohn ■ celiakie	■ stav po resekci pankreatu ■ stav po resekci žaludku ■ stav po resekci duodena ■ syndrom krátkého střeva ■ pankreatektomie
■ Všechny výše uvedené stavy patří mezi indikace, u nichž je doporučováno podání pankreatických enzymů	

žaludku spojených s poruchou jeho evakuace.

Z didaktického pohledu tak lze rozdělit pankreatickou dysfunkci do dvou skupin:

Diagnostika exokrinní pankreatické nedostatečnosti

Exokrinní pankreatickou nedostatečnost lze rozdělit na lehkou a těžkou formu. U lehké formy jsou nejčastějšími příznaky borborygmy, flatulence, distenční břišní bolest. U formy těžké jsou přítomny často neformované, objemné a mastné stolice, kdy v toaletní míse po spláchnutí zůstává zbytek mastnoty. Charakteristickým znakem je obraz pankreatické malabsorpce, s deficitem látek, které jsou rozpustné v tucích, např. liposolubilních vitaminů (2). Pokles exokrinní pankreatické sekrece pod 10 % její normy je vždy provázen pozitivním nálezem tuků ve stolici – steatoreou.

Indikací k diagnostice zevní pankreatické nedostatečnosti je a) diagnostika exokrinní nedostatečnosti u osob s průkazem některého v tabulce uvedených onemocnění, b) jako marker časného stadia pankreatického onemocnění, c) monitorování efektivity stávající terapie pankreatickou suplementací. Přestože se uvádí, že exokrinní pankreatická nedostatečnost je v korelaci se závažností morfologických změn žlázy, toto tvrzení ale neplatí absolutně (3).

V klinice jsou diagnostické testy exokrinní sekrece děleny na testy přímé, kdy žláza je přímo stimulována, např. test s i. v. aplikací enterohormonů, sekretinem a cholecystokininem, a testy nepřímé, kdy je

žláza nepřímo stimulována např. prostřednictvím definované potavy.

Jednou z významných diagnostických metod stran spolehlivosti je stanovení koeficientu tukové absorpce. Test spočívá v podání 5denní stravy s obsahem 100 g tuků denně a sběrem stolice po dobu 72 hod. Dle vzorce je hodnocen poměr mezi přijatým a ve stolici vyloučeným množstvím tuku. Neinvasivní dechový test s mixovanými triglyceridy je jedním z testů vhodným, k monitoringu enzymatické terapie (4), ale jeho pomocí nelze stanovit iniciační stadia pankreatické endokrinní nedostatečnosti.

V běžné klinické praxi je nejčastěji používán test stanovení elastázy 1 ve stolici. Test je jednoduchý, specifický, jeho senzitivita stoupá s tíží morfologických změn žlázy, velmi nízká je však senzitivita u forem časných, resp. lehkých.

Obecně lze konstatovat, že senzitivita uvedených testů není dostatečná u lehkých forem pankreatických onemocnění, resp. lehké formy exokrinní nedostatečnosti, což je zvláště významné především z pohledu včasné diagnostiky chronické pankreatitidy (6).

Terapie exokrinní nedostatečnosti slinivky břišní

Terapie exokrinní pankreatické nedostatečnosti spočívá ve specifických opatřeních dle základní diagnózy, např. zákaz alkoholu, dietní režim u chronické pankreatitidy, suplementace liposolubilních vitaminů a mikronutrientů. Základním opatřením je však podávání medikace s obsahem pankreatických enzymů – amylázy, lipázy a peptidáz (7).

Galenickou formou, využitelnou v terapii chronické nedostatečnosti zevní pankreatické sekrece, jsou buď kompaktní tablety, nebo kapsle s obsahem mikročastic. Obě tyto galenické formy léků musí splňovat zásadní požadavek, a tím je tzv. řízené uvolňování enzymů. Z kompaktních tablet s obsahem pankreatických enzymů toto na českém trhu splňuje pouze Pangrol. V terapii exokrinní nedostatečnosti pankreatu jsou však jednoznačně preferovány kapsle s obsahem mikročastic (8). Je žádoucí, aby velikost částic v kapsli byla velikosti optimálně 1,0–1,8 mm a každá z mikročastic měla ochranný obal proti efektu žaludeční kyseliny chlorovodíkové, která jinak promptně inaktivuje v kapsli obsaženou pankreatickou lipázu. Celý proces, po spolknutí kapsle s obsahem pankreatických enzymů, začíná dezintegrací obalu kapsle žaludeční kyselinou chlorovodíkovou. Z kapsle uvolněné mikročastice se díky tzv. žaludečnímu mlýnu mísí s žaludečním chymem a díky své

velikosti (1,0–1,8 mm) společně s chymem vstoupí do horní části duodena. V horní části duodena je pH vyšší 5,5 a právě pH směrem na alkalickou stranu umožní rozpad mikročastic a uvolnění v částicích obsažených enzymů. Tím je naplněn zásadní požadavek fyziologického trávení, jímž je výše zmíněná synchronizace, kdy ve stejnou dobu, kdy chymus ze žaludku vstoupí do duodena, se zde současně uvolní trávicí enzymy.

Druhou podmínkou zajištění optimálního trávení je dávka enzymů v kapsli obsažených. Zatímco pankreatická amyláza se vyznačuje vysokou amylolytickou aktivitou, která je identifikovatelná, kromě duodena, ještě v terminálním ileu, jsou pankreatické proteázy funkční nejdále do oblasti středního jejunum. Nejvýznamnější enzym, z klinického pohledu, pankreatická lipáza, je enzymem pH labilním a jeho aktivita končí mezi duodenem a jejunem.

Pankreatická suplementace má být podávána během jídla, event. po jeho skončení, a má být podávána s každým jídlem. Zásadní roli v terapii exokrinní nedostatečnosti pankreatu hraje množství podané lipázy. Vycházíme-li ze známého faktu, že pankreas fyziologicky ke každému jídlu „dodá“ 30 000 j. lipázy, pak k hlavnímu jídlu by mělo být podáno 40 000 j. lipázy a k menším jídlům 10 000 j.–25 000 j. (tabulka 1). Některé studie s vysokou dávkou

Tabulka 1. Standardní terapie exokrinní pankreatické insuficience

Obsah lipázy v jednotkách	
Snídaně	25 000–40 000
1. svačina	10 000–20 000
Oběd	25 000–40 000
2. svačina	10 000–25 000
Večeře	25 000–40 000
2. večeře	10 000–20 000
J. E. Domínguez-Munoz, et al. 2011; N. Cohen et al. 2010	

pankreatické lipázy prokazují, že tato terapie pozitivně ovlivní koeficient absorpce tuků, ovlivní frekvenci i konzistenci stolic, ale i při této zcela nevymizí steatorhea (9). V současnosti platné tzv. národní standardy terapie exokrinní pankreatické nedostatečnosti (návrh českého standardu je tč. v připomínkovém řízení) vesměs preferují v tabulce 1 uvedená dávkování (10).

U osob s žaludeční hyperaciditou je doporučeno, současně s enzymatickou substitucí, podat blokátory sekrece žaludeční kyseliny, a ovlivnit tak pH horní části duodena, kde je jinak nebezpečí inaktivace podané lipázy. Stále platné schéma postupu při nedostatečné odpovědi

na enzymatickou substituci ukazuje obrázek 1, kde je uvedena jak potřeba dostatečné dávky enzymu, tak ovlivnění kyselosti duodena, protože zde navíc nefunguje efekt sekrece pankreatických bikarbonátů (11, 12).

Mezi kontraindikace terapie pankreatickými enzymy patří přecitlivělost na bílkovinný substrát z vepře, při zvláště vysokých dávkách bylo popsáno ovlivnění absorpce folátů. Zřejmě jako vedlejší efekt pryskyřice, která je součástí povrchu kapsle, byly při vysokých dávkách enzymů popsány fibrotizace střevní stěny, a to v důsledku slizničních mikrotraumat (13).

Pro hodnocení efektu pankreatické suplementace, kromě metod uvedených v části diagnostiky, je vhodné hodnocení tělesné hmotnosti, změna frekvence a charakteru stolic a ovlivnění dyspeptických příznaků (14).

Mezi zvláštnosti terapie pankreatickými patří léčebný postup po resekci žaludku a při žaludeční achlorhydrii. V těchto indikacích podáváme přímo mikročástečky s enzymy, nikoliv celé kapsle, protože díky nepřítomnosti žaludeční kyseliny chlorovodíkové by nedošlo k liberalizaci mikročásteček z kapsle.

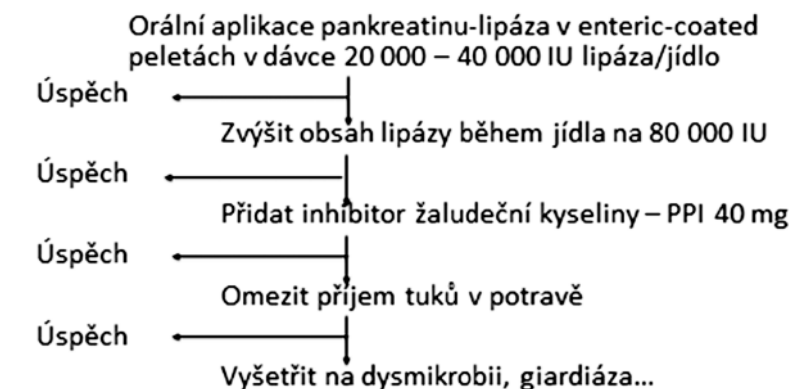
„Netradiční“ a diskutovanou indikací je podávání pankreatické suplementace nemocným s celiakií, diabetem, anebo idiopatickými záněty (15, 16). Z pragmatického pohledu je tato takováto úvaha zdůvodnitelná, především při biochemickém průkazu změn pankreatické malabsorbce a při průkazu exokrinní pankreatické nedostatečnosti. Diskutabilní se však jeví podávání pankreatických enzymů např. osobám s dráždivým tračníkem, a to i při akceptování poznatku, že u tohoto stavu mohou být ovlivněny regulační mechanismy exokrinní pankreatické sekrece.

Závěr

Terapie exokrinní pankreatické nedostatečnosti je založena na podávání léků s obsahem pankreatických enzymů, z nichž zásadní význam má pankreatická lipáza.

Optimální galenickou formou jsou kapsle, obsahující mikročástečky s pankreatickými enzymy. Mikročástečky jsou kryty acidorezistentním obalem.

Obrázek 1. Schéma terapie významné exokrinní nedostatečnosti pankreatu (potvrzena steatorhea); (dle Friess H. a spol. 1996)



Zásadní důraz je kladen na správné dávkování enzymů, především na množství pankreatické lipázy. Léky podáváme při každém jídle.

Efekt terapie je třeba hodnotit dle klinických znaků a jejich změn, nebo některými testy, mezi kterými jsou nejpřesnější dechový test s mixovanými triglyceridy a stanovení indexu absorpce tuků.

Při selhání enzymatické suplementace je vhodné doplnit terapii přidáním blokátorů žaludeční kyseliny chlorovodíkové a podáním maximální dávky léku, event. ověřit správnost diagnózy.

Literatura

1. Mohr A, Drewes A. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *WJG* 2013; 19: 7258–7266.
2. Sickens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and decrease of bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13: 238–242.
3. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *WJG* 2013; 19: 7258–7266.
4. Trang T, Chan J, Graham D Y. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century. *WJG*, 2014; 7, 20(33): 11467–11483.
5. Keller J, Bruckel S, Jahr C, et al. A modified 13C-breath test detects moderate pancreatic insufficiency. *Pancreas* 2011; 40: 1201–1205.
6. Hart PA, Conwell DE. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr. Treat Options Gastro* 2015; 13: 347–353.
7. Berry AM. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency. *Nutrition in Clinical Practice*. 2014; 29(3): 312–321.
8. Meyer JH, Elshoff J, Porter-Fink V, et al. Human postprandial gastric emptying of 1–3 millimeter spheres. *Gastroenterology*

1988; 94: 1315–1325.

9. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres/Creon 40 000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to the chronic pancreatitis – a double blind, placebo controlled study. *Aliment Pharm Ther* 2012; 36: 426–436.

10. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C, et al. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A sharp position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *WJG* 2013; 19: 7930–7946.

11. Graham DY. Pancreatic enzyme replacement: the effect of antacids or cimetidine. *Dig Dis Sci* 1982; 94: 485–490.

12. Bruno MJ, Rauws EA, Hock FJ, et al. Comparative effect of adjuvant of cimetidine and omeprazole during pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 988–992.

13. Fitz-simmons SC, Buerkhardt GA, Borowitz D, et al. High-dose of pancreatic enzyme supplements and fibrosis of colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1283–1289.

14. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia S. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *JOP* 2010; 11: 158–162.

15. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, et al. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 1136–1142.

16. Maconi G, Dominici R, Molteni M. Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel disease. Assessment by fat elastase 1. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 262–270.

Článek přijat redakcí: 1. 10. 2015

Článek přijat k publikaci: 4. 11. 2015

prof. MUDr. Petr Dítě DrSc.

Akademické centrum gastroenterologie,
Interní klinika FN a Lékařská fakulta Ostrava
tř. 17. listopadu 1 709, Ostrava – Poruba
pdite.epc@gmail.com