

Obsah

Pankreatická insuficience a její léčba 1

PANKREATICKÁ INSUFICIENCE A JEJÍ LÉČBA

Exokrinní pankreatická insuficience vzniká nejčastěji z nedostatku pankreatických enzymů či z nemožnosti jejich uplatnění v důsledku jejich inaktivace, asynchronie pohybu tráveniny a biliopankreatického sekretu, neurohumorální dysbalance či změny střevního prostředí způsobené dysmikrobií či zánětem střevní sliznice. Daleko nejčastější příčinou zevně sekretorické insuficience pankreatu je chronická pankreatitida. Chronická pankreatitida je v zásadě ireverzibilní chronické zánětlivé onemocnění pankreatu s variabilní symptomatologií. Progresivní a tedy ireverzibilní charakter postižení vykazuje jak složka funkční tak morfológická s výjimkou autoimunní etiologie. Morfológické změny zahrnují ztrátu sekrečních acinárních buněk, mononukleární zánětlivou infiltraci, intersticiální fibrózu, fibrotizující změny pankreatických vývodů projevující se jejich různorodou dilatací, intraparenchymové a intraduktální kalcifikace a komplikace, jakou jsou diabetes mellitus, cystoidy a lokální expanze s možností útlaku okolních orgánů. Symptomatologii lze rozdělit do několika subtypů, které do sebe mohou přecházet. Jsou to epizodické bolesti a zánětlivé ataky, chronické bolesti, dyspepsie a projevy malabsorbce a projevy komplikací, jako jsou obstrukční ikterus nebo krvácení do trávicí trubice.

Nejčastější etiologií je chronický alkoholismus, přičemž kritická hladina příjmu není na rozdíl od jaterní cirhózy jednoznačně definovatelná, další příčinou jsou některé hyperlipidemie, hyperkalcemie, vrozené hereditární formy, anomální uspořádání pankreatických vývodů, autoimunní pankreatitida a k projevům pankreatické zevně sekretorické insuficience mohou vést další stavy, jako jsou tumory, stavy po resekcí pankreatu a extrapancreatické choroby a abnormality, které budou vysvětleny dále. Přibližně u 20–30 % se příčinu chronické pankreatitidy nepodaří jednoznačně určit, výrazným rizikovým faktorem je kouření.

V diagnostice chronické pankreatitidy i dalších příčin pankreatické zevně sekretorické insuficience se uplatňují metody zobrazovací a funkční. Kalcifikace jsou patrné na nativním snímku břicha. Výchozí zobrazovací metodou je ultrazvukové vyšetření, kde jsou patrné patologické změny zejména u pokročilých stadií onemocnění a některých komplikací. Senzitivita u méně pokročilých forem je nedostačující. Podstatně komplexnějšími a citlivějšími metodami jsou počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MR). Zejména MR lze využít i ke kontrastnímu zobrazení pankreatických vývodů, což může být důležité zejména při plánování instrumentálních zákroků. Endoskopická ultrasonografie (EUS) je vysoce citlivé vyšetření, výhodou může být simultánní odběr tkáňových či tekutinových vzorků a elastografie. Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP) je nejcitlivější metodou při posuzování změn na pankreatických vývodech a umožňuje simultánní intervenci^{1,2/}.

Zevně sekretorická funkce pankreatu

Pankreatický sekret obsahuje jen 3 % proteinů, z čehož 80 % připadá na proteázy a jen 4 % na lipázu. Normální absorpce předpokládá funkční intestinální epitel, který se dostává do kontaktu s tráveninou promísenou s pankreatickým sekretem a žlučí. Požitá tuky prochází emulzifikací hydrolýzou již v žaludku působením žaludeční kyseliny a dále pankreatickou lipázou a kolipázou, načež se působením žlučí agregují v micely, které se vstřebávají aktivně i pasivně, v střevních buňkách se transformují v chylomikrony a dále se transportují lymfaticky. Stabilita pankreatických enzymů ve střevě není symetrická, takže zatímco téměř veškerá aktivní amyláza dosahuje terminální ileum, u proteáz je tomu jen u 30 % a lipáza je k inaktivaci nejnáchylnější. Pankreatická sekrece probíhá cyklicky a zahrnuje

cefalickou a gastrickou fázi stimulovanou prostřednictvím vagu a sekrečně nejdůležitější intestinální fázi stimulovanou po kontaktu tráveniny s duodenem prostřednictvím sekrece cholecystokininu a sekretinu^{3/}.

Zevně sekretorická insuficience

Zevně sekretorická insuficience pankreatu vyplývá nejčastěji z redukce pankreatické sekrece. Steatorea jako nejtýpější příznak této insuficience se dostavuje až při redukcí sekrece na 5–10 % normálního výdeje, jinými slovy pankreatická sekrece probíhá v nadbytku a s velkou rezervou. Nejběžnější příčinou zevně sekretorické insuficience pankreatu je ztráta sekrečního parenchymu chronickým zánětlivým procesem při chronické pankreatitidě. Podobně tomu může být u stavu po pankreatické resekcí či blokádě pankreatického vývodu nejčastěji nádorem. K projevům pankreatické insuficience může přispět celiakie a nespecifické střevní záněty sníženou kapacitou střevní stimulace i jiné stavy, které vedou k tomu, že se pankreatické enzymy sice dostávají do střeva v dostatečném množství, ale zde se neuplatňují v důsledku zrychlené motility, patologicky změněného epitelu či jejich degradace například při střevní dysmikrobií či hyperaciditě. Jsou jimi například stavy po operacích a Zollinger-Ellisonův syndrom. K významné destrukci lipázy dochází při pH < 4, tato situace nastává v důsledku snížené neutralizace kyselý žaludeční sekrece bikarbonátem. Působení lipázy také nemůže být substituováno extrapancreatickou produkcí na rozdíl od štěpení sacharidů slinnou amylázou a střevními oligosacharidázami nebo od štěpení peptidů pepsinem žaludku^{4/}.

Symptomatologie zevně sekretorické insuficience

Manifestace zahrnuje objemné páchnoucí nehomogenní stolice s rozpoznatelným tukem a nestrávenými součástmi potravy, hubnutí, ztrátu svalové hmoty, flatulenci. Trávení tuků je narušeno nejpříznačněji v důsledku lability lipázy. Jinou méně nápadnou manifestací jsou důsledky deficiencie mikronutrientů a v tucích rozpustných vitamínů jako jsou osteoporóza, ekchymózy v důsledku deficitu vitamínu K, neuropatie v důsledku deficitu vitamínu E a poruchy vidění a xeroftalmus v důsledku deficitu vitamínu A. Na symptomatologii se může zejména v případě etylismu podílet postižení jater a přímé působení etanolu^{5,6/}.

Funkční vyšetření

Nejpřesnější je vyšetření aspirovaného střevního sekretu po stimulaci sekretinem, sekretinem-cholecystokininem či ceruleinem. Po stimulaci se koncentrace pankreatických enzymů a bikarbonátu měří v duodenálním aspirátu. Za patologickou se považuje koncentrace bikarbonátu pod 80 mEq/l, senzitivita a specifita přesahuje 90 %. Toto vyšetření bylo etalonem po desetiletí, avšak v současné době se prakticky neprovádí, neboť je nákladné a u nemocných neoblíbené. Pro vědecké účely je ovšem nenahraditelné. Při Lundhově testu se podával místo enzymu standardizovaný pokrm. Modifikací sekretinového testu je odběr sekretu kanylou zavedenou do Wirsungova vývodu při ERCP. Výhrady k přímým funkčním testům spočívají v tom, že diagnostika onemocnění pankreatu spočívá v zobrazovacích metodách, přímá funkční vyšetření jsou zdlouhavá a nepřijemná a léčba beztoho nevyhnutelně vychází z klinického stavu. Kromě toho pozitivita testů je až u morfológicky pokročilých přeměny žlázy a v takovém případě je už funkční test zbytečný.

Existuje několik druhů testů nepřímých, jejichž principy, senzitivita i dostupnost jsou různé, avšak spojuje je lepší tolerance nemocnými. Nejrozšířenějším testem je vyšetření fekální 1-elastázy. Elastáza zaujímá jen 6 % všech

PANKREATICKÁ INSUFICIENCE A JEJÍ LÉČBA

pankreatických enzymů, ale její výhodou je mimo jiné velká stabilita. K vyšetření postačuje jeden vzorek stolice a není nutné přerušit léčbu pankreatickou substitucí. Množství elastázy < 200 µg/g stolice se posuzuje jako pankreatická insuficience a množství < 100 µg elastázy/g stolice se posuzuje jako těžká pankreatická insuficience. Při dechových testech se měří koncentrace H₂ nebo značeného 13, 14 CO₂ v exspirovaném vzduchu po požití příslušného substrátu. Senzitivita testů s trioleinem, trioatanionem, tripalmitrinem, cholesteryl 14C octanoátem nebo 13C škrobem je nízká. Při 13C smíšeném triglyceridovém testu se substrát mísí s máslem a podává na toastu. Exspirát se vyhodnocuje každých 30 minut po 6 hodin, což není příliš pohodlné. Test je doporučován k hodnocení optimalizace terapie pankreatickými enzymy. Vantrappen udává senzitivitu 89 % a specifitu 81 %. Test s D-xylozou hodnotí malabsorpci karbohydrátů a malabsorpci proteinů fekální chymotrypsin. Další testy s N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoovou kyselinou (PABA) a pankreolaurylem stanovující PABA či fluorescein dilaurát v moči nejsou v současné době komerčně dostupné. Barvení Sudanovou červení lze použít (pod mikroskopem) k hodnocení počtu a velikosti globulí tuku ve stolici v zorném poli mikroskopu. Steatokrit je kvantitativním stanovením tuku vzhledem k centrifugovanému homogenizovanému vzorku stolice. Van Kamerovou metodou se hodnotí množství tuku ve stolici a normální hodnotou při standardizovaném dietním režimu je < 7 g/24 hodin. Dalšími potenciálně využitelnými nepřímými parametry nutričního stavu jsou magnezium, prealbumin, albumin, protein vážící retinol, ferritin a hemoglobin. Metodiky nejsou validované a postrádají potřebnou senzitivitu i specifitu.

Další možností hodnocení stavu nutriční například u karcinomu pankreatu je bioelektrická impedance. Obecně lze říci, že praktický význam funkčních metod je malý a vlastně se bez nich v praxi obejdeme. Jejich jednoznačná pozitivita se objevuje až v pokročilých stádiích onemocnění. Léčba pankreatickou substitucí se řídí klinickým obrazem a reakcí symptomů dysfunkce na léčbu – ta patrně nemá význam v prevenci a léčbě epizodických atak a vysoce otázný je vztah k bolesti. Jednoduchými klinickými parametry úspěšnosti léčby je počet a charakter stolice a dyspepsie^{7-13/} (tab. 1).

Léčba

Cílem léčby chronické pankreatitidy je snaha o normalizaci trávení obecně, což ovlivní symptomatologii a progresi onemocnění včetně komplikací. Léčba chronické pankreatitidy spočívá v dietních opatřeních (konzultace s nutričním odborníkem je žádoucí), zákazu požívání alkoholu a kouření a pankreatické substitucí. Dieta byla v minulosti založena na sníženém příjmu tuků, ale tento přístup byl opuštěn, neboť se může prohlubovat váhový úbytek a deficiencie mikronutrientů a vitaminů. Optimalizací pankreatické substituce a současným podáváním inhibitorů žaludeční sekrece se docílí u většiny nemocných tolerance běžného příjmu tuků a tak není důvod odklonu od zásad zdravé výživy. Pankreatická dieta ve specifickém slova smyslu neexistuje. U alkoholické etiologie je nezbytností zákaz alkoholu a kouření jako významného rizikového faktoru choroby jako takové, její možné malignizace a přidružených kuřáckých chorob. Nicméně je třeba přiznat, že negativní vliv společenské nedestruktivní konzumace alkoholu nebyl potvrzen. Možná hypovitaminóza

Tabulka 1. Pankreatické funkční testy

Pankreatické funkční testy	
Přímé	Sekretin – pankreozyminový test Endoskopický kanyační test
Nepřímé	Dechové 13C 14C H ₂
	Stolice Elastáza 1 Chymotrypsin Obsah tuku
	Serum Pankreolauryl Pankreatické enzymy Aminokyseliny – konsumpční test
	Moč Pankreolauryl PAHA test

zahrnuje vitaminy A, D, E, K a při přetrvávajícím abusu alkoholu vitaminy skupiny B. U některých nemocných je přítomna osteoporóza či osteomalacie, snižuje se absorpce selenu a zinku. Přirozeně se doporučuje suplementace vitaminů a hypoteticky deficientních mikronutrientů, nicméně pokud se nedosáhne úpravy malabsorpcí pankreatickou substitucí, samotná suplementace nemůže být úspěšná. Zde stojí též za zmínku skutečnost, že podstatná část nemocných s chronickou pankreatitidou se krutuje z nízkopříjmových tříd, pro které jsou kvalitní dieta a volně prodejné a tedy nákladné potravinové doplňky obtížně dostupné^{14,15/}.

Historii poznání pankreatické sekrece je možné dokumentovat zprávami z počátku naší civilizace. První zaslíbené zmínky se připisují buď Hippokratovi, Herophilovi nebo Euremovi ve 4. století před naším letopočtem. Eberle v roce 1834 zaznamenal, že pankreatický sekret tráví škrob. Danilewsky a Kuhne popsali inhibiční působení kyseliny chlorovodíkové. Leube podával části pankreatu klysmatem a Ziemssen (1875) orálně. Engesser popsal v roce 1877 ideální pankreatický preparát takto: 1. Trávní proteiny, cukry i tuky. 2. Účinnost není snížena kyselinou. 3. Pacient preparát dobře toleruje. Keller zvýšil odolnost pankreatinu vaporizací a takto vzniklé tablety byly prodávány až do 30. let 20. století. Thomas a Weber dosáhli zvýšené rezistence pankreatinu mísením s taninem a lék nazvali Pankreon. Granulát dosáhl distribuce v roce 1963 a mikropelety v roce 1979^{16/}.

V současné době se k výrobě pankreatických substitučních preparátů užívá výhradně vepřový pankreatin. Již od šedesátých let se hovoří o možném využití extraktu houby *rhizopus arrhizus*, ale k serióznímu klinickému projektu se nikdy nepřistoupilo. Vepřový pankreatin obsahuje v jednom gramu 55 000 j lipázy, 46 000 j amylázy a 2 850 j proteáz. Jednotlivé produkty se liší výší dávky a galenickou úpravou cílenou ve smyslu rezistence proti kyselému prostředí, promísení s tráveninou a uvolnění v místě požadovaného působení. Preparáty jsou obecně dostupné ve formě prášku, tablet a tobolek obsahujících mikropelety. Uvolnění účinné látky probíhá dvojstupňově, kdy se pelety mísí v žaludku s tráveninou. Symetrické evakuace pelet s tráveninou z žaludku se dosahuje při velikosti mikropelet přibližně 3 mm. Podle průkopnické studie byla účinnost menších mikropelet 1,0–1,2 mm jen přibližně 25 %. Kreon a Nutrizym (*Nutrizym není v ČR registrován*) obsahuje přes 90 %, resp. 60 % právě takových částic. Kritickým parametrem je obsah lipázy. Léčba je účinná, jestliže dávka lipázy ve střevě dosahuje 5–10 % pankreatického sekretu. K stabilitě přispívá relativně nízké množství proteáz. Mikropelety jsou uzavřeny v želatinovém obalu, který se v žaludku rychle rozpouští. Při acidorezistentní úpravě mikropelet je žádoucí, aby se v žaludku lipáza neuvolňovala (při pH < 5) a naopak se rychle uvolnila při pH > 6 v duodenu. Mimořádné stability při pH < 5 a naopak rychlého uvolňování při pH > 6 dosáhl ve studii in vitro Kreon. U nemocných s achlorhydrií je dostatečnou dávkou lipázy zabraňují steatoree 30 000 jednotek na jedno jídlo.

U nemocných s chronickou pankreatitidou a sníženou sekrecí bikarbonátů s nefyziologickým sníženým pH v duodenu se léčebného účinku dosahuje zvýšením dávky pankreatinu a blokádu žaludeční sekrece. Pankreatickou substitucí je nejlépe podávat současně s jídlem. Účinek ve smyslu vymizení steatorey a úpravy dyspepsie může být u jednotlivých preparátů individuálně různý a není důvod pacientovi nevyhovět.

V zásadě se postupuje empiricky a hlavním měřítkem je klinický efekt – normalizace stolice. Soudí se, že by jídlo mělo být rozděleno do tří základních pokrmů a dvou menších jídel – přesnídávka a svačina. Základní dávkou by mělo být 40 000–50 000 jednotek lipázy na jeden hlavní pokrm a 25 000 j na přesnídávku/svačinu. Dávku je možné zvyšovat až po dosažení klinického efektu. Při neúspěchu hypoteticky dostatečně dávkované substituce se soudí na synergii příčin, kterými mohou být destrukce lipázy v hyperacidním prostředí, bakteriální přerůstání, stav po operaci trávicí trubice a zánětlivé střevní onemocnění. Obvykle se nabízí první případ a doporučuje se suprese kyseliny žaludeční sekrece. U části nemocných ani maximalizace dávky a podání inhibitorů protonové pumpy ani pátrání po jiné příčině kýžený cíl nedosáhne. Optimální dávkování pankreatické substituce vychází z individuální symptomatologie a obsahu a tím i digestivního potenciálu jednotlivých preparátů (tab. 2, 3).

Pankreatická substituce je indikována u jakýchkoliv symptomů a známek pankreatické insuficience, včetně laboratorních, protože i u bezpříznakových případů může docházet k deficienci mikronutrientů. Srovnávací

PANKREATICKÁ INSUFICIENCE A JEJÍ LÉČBA

studie prokázala účinnost substituce ve smyslu ovlivnění váhy i u pacientů bez manifestní steatorey ale s patologickým steatokritem. Účinnost a bezpečnost zkoumaly čtyři randomizované dvojité zaslepené kontrolované studie. Byla prokázána zlepšená absorpce tuků, snížená steatorea a váha stolice a redukce symptomů. Zlepšení symptomatologie bylo kontinuální s dosažením vrcholu a plateau 13. týden. Tolerance preparátů byla velmi dobrá a vážnější komplikace nebyly zaznamenány^{17–21}/.

Pankreatická substituce a léčba bolesti

Část nemocných s chronickou pankreatitidou trpí bolestivými atakami či bolestí chronickou, jejíž příčina je komplexní. Vedle obstrukce vývodů se na její genezi podílí obecně zánět a specificky zánětlivý infiltrát v perineurálním prostoru. V experimentu bylo prokázáno, že vysoká koncentrace proteáz v duodenu inhibuje pankreatickou sekreci a tedy spekulativně ovlivňuje bolest. V osmdesátých a devadesátých letech koncept pankreatické substituce v léčbě bolesti byl podroben pěti kontrolovaným studiím. Ve dvou se podávaly ne-enterosolventní, ve třech enterosolventní preparáty a úspěch byl zaznamenán v prvních dvou z nich, u nemocných s mírnou insuficiencí a nevýraznými známkami na ERCP. Nicméně kvalita studií není vysoká a skutečnost, že za další desetiletí nenašly následovníka, o čemsi vypovídá. Rozhodně není nejmenší důvod u jakékoliv bolestivé symptomatologie substitucí nepodat^{13,22}/.

Akutní pankreatitida

Nekrotizující pankreatitida může být doprovázena příznaky pankreatické insuficience přetrvávající po řadu měsíců. Příznaky insuficience mohou naznačit, že i po jediné epizodě se jedná již o pankreatitidu chronickou. Medikace vychází z konkrétní symptomatologie a dalších okolností²³/.

Diabetes mellitus

Snížená sekrece inzulínu jakožto trofického hormonu má za následek mimo jiné hypotrofii pankreatu a známky pankreatické insuficience lze zjistit až u třetiny pacientů s diabetem prvního typu v souvislosti s jeho časným počátkem a délkou trvání. Pankreatická substituce vede k reparaci nutričních parametrů, což může být doprovázeno zlepšenou kontrolou diabetu²⁴/.

Cystická fibróza

Exokrinní pankreatická insuficience je zásadní symptomatologií již po narození a glukózový toleranční test je patologický až u 40 % nemocných. Pankreatická substituce je zásadním předpokladem normálního vývoje dětí. Podávají se obvyklé substituční preparáty v dávce až 10 000 IU/kg váhy denně. U malých dětí může být problém s polykáním tobolek a účinnost

extraktu může být snížena inaktivací v žaludku. Pokud je léčba samotnými substitučními preparáty nedostatečná či přetrvávají-li dyspeptické obtíže, podávají se současně inhibitory protonové pumpy, případně se pátrá po jiné příčině obtíží^{25,26}/.

Autoimunní pankreatitida

Příznaky insuficience nejsou typickou součástí symptomatologie, nicméně jsou možné s podílem jak snížení sekreční kapacity, tak destrukcí pankreatických vývodů a postižením žlučového stromu²⁷/.

Nespecifické střevní záněty

Pankreatická insuficience – snížení fekální elastázy < 200 U/g se může vyskytnout až u 30 % nemocných, více při postižení terminálního ilea. Akutní pankreatitida může vzniknout v důsledku dlouhodobé intenzivní medikace mesalazinem a imunosupresivy. Léčba vychází z individuální situace²⁸/.

Vzácná onemocnění, syndromy

Pankreatická insuficience může doprovázet peritoneální dialýzu. Vyskytuje se také po transplantaci kostní dřeně, kde vzniká atrofie pankreatu v důsledku reakce štetu proti hostiteli²⁹/.

Celiakie

Vyskytuje se u 1–2 % populace a vedle neschopnosti trávit gluten se na chronických průjmech může podílet i pankreatická insuficience. Opakovaně byly prokázány patologické hodnoty sekretinového testu (zejména lipázy) a fekální elastázy u nemocných před nastolením bezlepkové diety, kterážto odchylka se normalizuje s odstupem několika týdnů po zahájení adekvátního dietního režimu. Vedle této insuficience, jejíž příčina není objasněna, se obecně pankreatitida vyskytuje až třikrát častěji. Několik studií prokázalo, že pankreatická substituce zlepšuje symptomy a nutriční stav zejména v prvních třiceti dnech po stanovení diagnózy celiakie a nasazení bezlepkové diety. V případě přetrvávání průjmů není důvod v pankreatické substituci nepokračovat³⁰/.

Karcinom pankreatu

Udává se, že 65 % nemocných s karcinomem pankreatu vykazuje malabsorpci tuků a 50 % malabsorpci proteinů. Příčinou je nahrazení funkční tkáně nádorovou a obstrukce hlavního vývodu. Jak ztráta na váze tak patologické funkční testy (elastáza ve stolici) jsou významným prognostickým markerem³¹/.

Empiricky a zcela logicky, léčba substitučními preparáty by měla odpovídat této léčbě u chronické pankreatitidy.

Resekce žaludku a střeva

Vedlejší účinky resekce žaludku jako je průjem, anorexie, exokrinní pankreatická insuficience a ztráta na váze vedou ke globální malnutrici. K pankreatické insuficienci přispívá alterace pankreatické inervace, snížení sekrece cholecystokininu po resekcii střeva, asynchronie evakuace žaludku a biliopankreatické sekrece a střevní dysmikrobie. Friess popsal výraznou pankreatickou insuficienci u všech nemocných po totální gastrektomii a Búchler patologický pankreatolaurylový test u 47 %–64 % nemocných po resekcii žaludku dle B I a u 64 %–70 % po resekcii dle B II. Po gastrektomii, kdy se předpokládá zásadní změna pH střeva a tedy i farmakokinetiky pankreatické substituce, je logicky účinnější její podávání ve formě granulátu. Dávkování se neliší od jiných nemocných^{32,33}/.

Resekce pankreatu

Rozsah pankreatické insuficience po resekcii pankreatu je v podstatě úměrný rozsahu resekce a případně základnímu onemocnění. Podílet se mohou i výše zmíněné principy spočívající v narušení integrity trávicí trubice,

Tabulka 2. Přehled běžných pankreatických substitučních preparátů

Preparát	Lipáza/j	Amyláza/j	Proteáza/j
Cotazym 30 000*	30 000	18 750	1 125
Kreon 25 000	25 000	18 000	1 000
Kreon 10 000	10 000	8 000	600
Kreon 40 000	40 000	25 000	1 600
Pangrol 20 000	20 000	12 000	900
Pangrol 25 000*	25 000	22 500	1 250
Panzynorm forte N	20 000	12 000	800
Panzytrat 25 000	25 000	22 500	1 250
Pancreolan forte	6 000	6 000	400

*Není v ČR registrován

Tabulka 3. Aktivity enzymů, množství vody a rezistence ke kyselině chlorovodíkové, ve vztahu k údajům výrobce, v jednotlivých tabletách v balení příslušného preparátu

Preparát	Lipáza (%)	Amyláza (%)	Proteázy (%)	Obsah vody (%)	Rezistence ke kyselině (%)
Kreon 25 000	101–112	109–124	154–169	4,0–4,4	95–100
Panzytrat 25 000	104–112	116–134	147–185	3,0–3,2	91–103
Pangrol 25 000*	100–107	97–114	120–127	4,5–5,4	90–105
Cotazym 30 000*	93–115	101–111	133–146	4,8–5,5	95–103

*Není v ČR registrován

regulačních mechanismů a dysmikrobie. Léčba substitučními preparáty by měla být standardem a dávkování stejné jako v jiných indikacích^{34,35}.

Nežádoucí účinky

Léčba pankreatickými substitučními preparáty je extrémně bezpečná a komplikace a intolerance jsou vzácné. Rozžvýkání tablet v ústech může být vedle účinnosti doprovázeno iritací sliznice a v případě alergie dechovými obtížemi. Vysoké dávky mohou být spojeny s hyperurikemií a specificky u dětí s cystickou fibrózou se submukózními stenózami proximálního colon (fibrosing colonopathy)³⁶.

Závěr

Je možné uzavřít, že zevně sekretorická insuficience pankreatu je nedílnou složkou klinického obrazu onemocnění tohoto orgánu vyplývající z jeho přímého poškození i součástí klinického stavu u jiných onemocnění vyplývajících z inaktivace pankreatických enzymů, poruch regulací jejich sekrece, synchronizace trávení a změn gastrointestinální morfologie a prostředí. Principy substituční léčby jsou známy po desetiletí a tato je účinná u naprosté většiny nemocných. V případě neúspěchu je třeba pátrat po jeho příčině a léčbu adekvátně doplnit. Přibližně u 5–10 % indikovaných nemocných stávající i korektní substituční léčba selhává. Příčiny selhání nejsou jednotné a jiné substituční preparáty nejsou reálné.

Literatura

- Dominguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26, Suppl 2: 12–16.
- Balci NC, SWmith A, Momtahan AJ et al. MRI and S-MRCP findings in patients with suspected chronic pancreatitis: correlation with endoscopic pancreatic function testing (ePFT). *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 601–606.
- Black DD. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G519–G524.
- Pezzilli R. Chronic pancreatitis: Maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1673–1676.
- 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. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7930–7946.
- Dujšková H, Dítě P, Tomandl J et al. *Pancreatology* 2008; 8: 583–586.
- Mohr A, Drewes A. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7258–7266.
- Sziegoleit A, Krause E, Klör HU et al. Elastase 1 and chymotrypsin B in pancreatic juice and feces. *Clin Biochem* 1989; 22: 85–89.
- Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7258–7266.
- Vantrappen GR, Rutgeerts PJ, Ghos YF et al. Mixed triglyceride breath test: a noninvasive test of pancreatic lipase activity in the duodenum. *Gastroenterology* 1989; 96: 1126–1134.
- Keller J, Brückel S, Jahr C et al. A modified 13C mixed triglyceride breath test detects moderate pancreatic insufficiency. *Pancreas* 2011; 40: 1201–1205.
- Amann ST, Josephson SA, Toskes PP. Acid steatorrhea: a simple, rapid gravimetric method to determine steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2280–2284.
- Bojčková M, Klvaňa P, Svoboda P et al. Bolest u chronické pankreatitidy a karcinomu pankreatu. *Vnitř Lék* 2014; 60: 205–2011.
- Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: 238–242.
- Masonneuve P, Lowenfelds AB, Müllhaupt B et al. Cigarette smoking accelerates progression of chronic pancreatitis. *Gut* 2005; 54: 510–514.
- Löhr JM. History of pancreatic enzymes and enzyme substitution. In: *Exocrine pancreatic insufficiency*, UNI-MED Verlag, Bremen, 2007: 26–28.
- Czakó L, Takács T, Hegyi P et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 597–603.
- Ramesh H, Reddy N, Bhatia S et al. A 51-week, open label clinical trial in India to assess the efficiency and safety of pancreatin 40000 enterocoated microcapsules in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: 133–139.
- Löhr JM, Hunnmmel FM, Pirlis KT et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1024–1031.
- Safdi M, Bekal PK, Martin S et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10000 capsules) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 156–162.
- Toskes PP, Secci A, Thieroff-Ekerdt R. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas* 2011; 42: 376–382.
- Toskes PP. Treatment of pain in chronic pancreatitis. Inhibition of enzyme secretion. In: *Chronic pancreatitis*. Büchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P. Blackwell Publishing, 2002: 389–394.
- Migliori M, Pezzilli E, Gaiani S et al. Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28: 359–363.
- Creutzfeldt W, Gleichmann D. Follow-up of exocrine pancreatic function in type-1 diabetes mellitus. *Digestion* 2005; 42: 71–75.
- Littlewood JM. Dosage requirements of pancreatic enzymes in patients with CF. In: *Anonymous progress and prospects in the treatment of cystic fibrosis*. Hannover: Solvey, 1993: 57–74.
- FitzSimmons SC, Burkhardt GA, Borowitz D et al. High-dose pancreatic enzymes supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1283–1289.
- Kamisawa T, Yoshiike M. Treating the patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatology* 2005; 5: 234–238.
- Maconi G, Dominici R, Molteni M et al. Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fial elastase-1. *DEig Dis Sci* 2008; 53: 262–270.
- Grigg AP, Angus PW. The incidence, diagnosis and natural history of steatorrhea after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 701–703.
- 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.
- Papadoniou N, Kosmas C, Gennatas K et al. Prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Anticancer Res* 2008; 28: 543–549.
- Friess H, Böhm J, Müller MW et al. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 341–347.
- Büchler M, Malfertheiner P, Glasbrenner B et al. Secondary pancreatic insufficiency following distal stomach resection. *Langenbecks Arch Chir* 1985; 367: 41–50.
- Neoptolemos J, Ghaneh P, Andrén-Sandberg A et al. Treatment of pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic resection. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of high vs. standard dose pancreatin. *Int J Pancreatol* 1999; 25: 171–180.
- Dítě P, Novotný I, Kocna P et al. Specificity v diagnostice a terapii exokrinní pankreatické insuficience. *Vnitř Lék* 2013; 59: 65–70.
- Gullo L, Pezzilli R, Gaiani S. Tolerability and safety of the long-term administration of pancreatic extracts. *Pancreas* 1997; 14: 210–212.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a AM Review.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce, doc. MUDr. F. Málek, PhD.; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

