



PORUCHY EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU

SUPPLEMENTUM
K DOPORUČENÉMU POSTUPU
CDP-PL GASTREONTEROLOGIE

Autoři

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

prof. MUDr. Julius Špičák, Dr.Sc.

Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

PORUCHY EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU

Autoři

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

prof. MUDr. Julius Špičák, Dr.Sc.

Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Jana Vojtíšková

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D.

Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha

OBSAH

1. SLINIVKA BŘIŠNÍ.....	3
2. EXOKRINNÍ PANKREATICKÁ NEDOSTATEČNOST A JEJÍ PŘÍČINY	3
3. SYMPTOMATOLOGIE.....	3
4. DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ PANKREATU	3
5. VYŠETŘOVACÍ METODY EXOKRINNÍ FUNKCE	4
6. PŘÍSTUP K NEMOCNÝM S PORUCHOU EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU.	4
7. SUBSTITUCE PANKREATICKÝMI ENZYMY	4
8. LITERATURA.....	6

ÚVOD

Doporučený postup Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP na téma gastroenterologie z roku 2012 zmiňuje poruchy exokrinní funkce slinivky břišní v souvislosti s diferenciální diagnostikou dyspepsie. Tento doplněk doporučeného postupu aktuálně reaguje na potřebu informovat praktického lékaře o dané problematice a poskytnout podporu při rozhodování o indikaci a míře pankreatické substituce.

1. SLINIVKA BŘIŠNÍ

Slinivka břišní je nepárový orgán s jedinečnou schopností exokrinní a endokrinní sekrece. Pankreatické žlázy produkují a vývodný systém odvádí do tenkého střeva 6–20 g trávicích enzymů denně, v průměrném objemu 1,5 litru tekutiny. Sekrece je ovlivňována příjmem potravy. Nejsilnější stimulaci vyvolávají tučná jídla. Pro trávení jsou pankreatické enzymy nezbytné; konkrétně lipáza, amyláza a proteázy. Zdravý pankreas má velkou rezervní kapacitu a může produkovat daleko nad rámec fyziologické potřeby. Endokrinní část pankreatu, Langerhansovy ostrůvky, zaujímá pouze 2 % objemu orgánu, ale je nesmírně důležitá vzhledem k produkci inzulínu, glukagonu a somatostatínu. Obě funkce pankreatu, endokrinní a exokrinní, jsou integrovány a navzájem se ovlivňují.

2. EXOKRINNÍ PANKREATICKÁ NEDOSTATEČNOST A JEJÍ PŘÍČINY

Exokrinní nedostatečnost pankreatu je závažný stav, který vede k poruše trávení a vstřebávání tuků, bílkovin a sacharidů, liposolubilních vitamínů (A, D, E a K) a esenciálních prvků (vápník, železo, hořčík, zinek a selén). Příčinou je nejčastěji chronická pankreatitida. Alkohol je v pozadí 70 % případů v České republice; přičemž za rizikovou se považuje konzumace v příjmu vyšším než 75 g alkoholu denně po dobu 10 let u mužů a 40 g alkoholu denně u žen. Chronická pankreatitida může být též vrozená s počátkem v dětství, vzácně autoimunní, případně se její příčinu nepodaří určit. Výrazným rizikovým faktorem je kouření. Dalšími příčinami nedostatečnosti pankreatické sekrece jsou stavy po těžké akutní pankreatitidě, stavy po resekčních výkonech na pankreatu, cystická fibróza, karcinom pankreatu nebo pouhá stařecká insuficience.

Pro plné uplatnění pankreatických enzymů, zejména labilní lipázy, jsou zapotřebí normální stav žaludku, pankreatické a žlučové sekrece a tenkého střeva. Choroby v této oblasti jsou potenciální příčinou sekundární pankreatické nedostatečnosti.

3. SYMPTOMATOLOGIE

Chronickou pankreatitidu mohou provázet bolesti břicha v atakách nebo chronické bolesti, hubnutí, zvracení, nadýmání a průjmovité stolice. Známkou komplikovaného průběhu je cholestáza či cystoid pankreatu, případně i krvácení do trávicí trubice. Pankreatická nedostatečnost se projevuje průjmy s vyšším obsahem nestrávených tuků a zbytků potravy, únavou, hubnutím, vzácně i manifestovanou deficiencí stopových prvků a vitamínů. Projevem chronické pankreatitidy je sekundární diabetes mellitus.

4. DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ PANKREATU

V diagnostice onemocnění pankreatu se uplatňují zobrazovací metody. Ultrasonografie je málo citlivá vzhledem k překrytí pankreatu střevním plynem. Zlatým standardem je počítačová tomografie, magnetická rezonance či endoskopická ultrasonografie. Nejpřesnější zobrazení pankreatických vývodů důležité k posouzení chronické pankreatitidy poskytuje endoskopická retrográdní cholangio–pankreatografie (ERCP). Jedná se nicméně o vyšetření invazivní a přednost dnes může dostat magneticko rezonanční pankreatikografie.

5. VYŠETŘOVACÍ METODY EXOKRINNÍ FUNKCE

Zvýšení hladin alfa–amylázy a pankreatické lipázy v krvi signalizuje poškození pankreatu (např. akutní pankreatitidu, případně sialoadenitidu v prvním případě), ale z hlediska hodnocení exokrinní funkce nejsou tyto metody přínosné.

Pro vyšetření exokrinní funkce existují testy přímé, kdy se měří koncentrace pankreatických enzymů (chymotrypsin, elastáza) ve stolici, a testy nepřímé, založené na podání substrátů pankreatických enzymů a detekci štěpných produktů vzniklých jejich trávením. Z přímých testů má nejvyšší diagnostický přínos stanovení **elastázy–1** ve vzorku stolice metodou ELISA (FELA). Test je jednoduchý, dostupný a levný. Referenční hodnoty jsou 200–500 µg/g stolice, hraniční pásmo je 100–200 µg/g, závažná pankreatická insuficience je stanovena při

hodnotách < 100 µg/g stolice. Specificita metody je 93 %, senzitivita dosahuje pro těžkou pankreatickou insuficienci hodnoty 100 %, pro střední a lehké formy 87 %. Průkaz pankreatické insuficience tímto testem není dostatečný k úhradě substituce z veřejných prostředků. Falešná snížená hodnota může být způsobena zředěním (obsahem vody) při průjmu.

Zlatým standardem funkční diagnostiky pankreatu, který poskytuje nejpřesnější informace o sekrečních poměrech pankreatu, je sekretin–pankreozyminový test. Pacientovi je třeba zavést žaludeční sondu k odběru duodenálního sekretu před a po intravenózní stimulaci.

Další možností je dechový test. Pacient musí být nalačno a nesmí užívat pankreatickou substituci nejméně 24 hodin. Stimulaci zajišťuje křehký kukuřičný chléb s 50 g tuku, do kterého je přidán značený ¹³C–mixed triglycerid, který je štěpen pankreatickou lipázou. Vzorek vzduchu je odebírán v 30minutových intervalech po dobu 6 hodin. Provádění vyšetření pankreatické funkce v širší klinické praxi je problematické, pro diagnostiku pankreatopatií i funkční nedostatečnosti rozhodně není nezbytné a měl by jej posuzovat v širším kontextu specialista.

6. PŘÍSTUP K NEMOCNÝM S PORUCHOU EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU

U pacientů s dyspeptickými příznaky bez alarmujících příznaků a v případě, že se nejedná o nově vzniklé obtíže po 50. roce věku, postupujeme podle Doporučeného postupu SVL; vyhodnotíme anamnézu a provedeme fyzikální a základní laboratorní vyšetření. U nemocného s podezřením na poruchu exokrinní funkce pankreatu pátráme po etiologii. Nejčastější příčinou je alkoholická chronická pankreatitida.

Doporučíme absolutní vyloučení alkoholu a kouření. Dieta by měla být individuální závislá na toleranci jídel a přítomnosti diabetu, případně se suplementací vitamíny a stopovými prvky. Doporučíme jíst častěji v menších dávkách. Omezení tuků v potravě je nutné jen v těžších případech.

Pro vážnější případy jsou vhodné perorální nutriční suplementy, většinou obsahující kompletní formule živin, podávané formou tzv. sippingu (srkání, upíjení).

Terapie chronické pankreatitidy je až na výjimky symptomatická. Při doprovázející bolesti podáme analgetika, opiáty s nejvyšší opatrností po zralé úvaze. V případě autoimunitní formy jsou podávány kortikoidy. Indikace endoskopických nebo chirurgických výkonů je na rozhodnutí specialisty gastroenterologa.

7. SUBSTITUCE PANKREATICKÝMI ENZYMY

Každý pacient s exokrinní pankreatickou nedostatečností by měl být léčen substitucí pankreatickými enzymy. Manifestní steatorea (obvykle ztráta více než 15 g tuků ve stolici za den), progresivní hubnutí, průkaz exokrinní insuficience (např. pozitivní test s elastázou–1 ve stolici) jsou jednoznačnou indikací k podávání pankreatických enzymů. Za úhradu z veřejného zdravotního pojištění lze pankreatické enzymy předepsat u pacientů s cystickou fibrózou a chronickou pankreatitidou, prokázanou pomocí alespoň jednou z následujících metod: ERCP, EUS, CT, NMR–CP, peroperačně, dále u pacientů s karcinomem pankreatu a po resekcích pankreatu. Preskripční omezení pro úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění platí stejně pro všechny přípravky s pankreatickými enzymy na trhu.

Problémem je, že časná stadia poruchy exokrinní funkce nelze prokázat. Za této situace má opodstatnění empirické doporučení časově omezeného užívání volně prodejných pankreatických enzymů, a to v případech, kdy je exokrinní funkce pankreatu zvažovanou příčinou dyspepsie. Na trhu jsou dostupné volně prodejné léky s pankreatickými enzymy, které se navzájem liší lékovou formou. V dalším průběhu je třeba vyhodnocovat s pacientem efekt enzymů, podle dyspeptických příznaků, změn frekvence stolic a změn hmotnosti, případně doplnit vyšetření exokrinní funkce pankreatu.

Indikátory účinné substituční terapie jsou ústup průjmů, vzestup tělesné hmotnosti, úprava biochemických a hematologických hodnot.

První pankreatické enzymy podávané s terapeutickým záměrem byly k dispozici již v roce 1900. Dnešní lékové formy obsahují tři třídy enzymů: lipázu, amylázu a proteázu. Třída proteáz zahrnuje celou řadu specificky působících enzymů, jako např. trypsin, chymotrypsin, elastáza. Dnes jsou preferovány léky podávané v kapslích, které obsahují mikročástice velikosti mezi 1–1,5 mm, ne větší než 2,0 mm. Částice o velikosti 2 mm a větší neprocházejí pylorem synchronně s chymem (tzv. „antrální mlýn“) a zůstávají v žaludku až do následující fáze lačnění, kdy teprve dochází k jejich evakuaci. Digestivní potence minimikropelet je vyšší asi o 25 % ve srovnání s většími částicemi. V žaludku kyselina chlorovodíková rozpustí obal kapsle a dochází k postupnému uvolňování mikročástic. Při pH 5,0–6,0 v horní části tenkého střeva jsou z mikročástic liberalizovány jednotlivé pankreatické enzymy, kde se setkávají s použitou potravou a tento fakt je nesmírně důležitý pro co nejvyšší efekt enzymů.

Kapsle umožňují řízené uvolňování mikročástic v duodenu (do 2 mm), které je podmínkou efektivní léčby steatorey. Steatorea nemusí vždy vymizet i při dobrém efektu enzymů na tukovou absorpci. Mezi substituční dávkou lipázy a steatoreou neexistuje lineární vztah.

Pankreatické enzymy musí být podány v dostatečné dávce, která je definována množstvím lipázy. Obvykle se během hlavního jídla podává 40 000j. lipázy, při dopolední a odpolední svačině 25 000j. Optimální je podávat lék během jídla, nikoliv před jídlem. Podávání enzymů může být provázeno dyspeptickými příznaky včetně bolestí břicha, ale v dávkách více než 100 000 jednotek jednorázově, které obvykle v praxi nepodáváme.

Neposkytnutí pankreatické substituce indikovaným pacientům je větší chybou, než bylo nadužívání méně účinných preparátů v minulosti.

Léky používané k léčbě poruchy exokrinní funkce pankreatu.

Název léku	Složení	Doporučené dávkování
KREON 10 000	tvrdé želatinové tobolky plněné enterosolventními peletami (minimikropeletami) 10 000 j. lipázy 8 000 j. amylázy 600 j. proteázy	Dávkování má být individuální, určené stupněm maldigesce pacienta a obsahem tuku v jídle. Potřebná dávka podávaná s jídlem se pohybuje přibližně od 2–8 tobolek. Se svačinami se podává polovina individuální dávky.
KREON 25 000	tvrdé želatinové tobolky plněné enterosolventními peletami (minimikropeletami) 25 000 j. lipázy 18 000 j. amylázy 1 000 j. proteázy	Dávkování má být individuální, určené stupněm maldigesce pacienta a obsahem tuku v jídle. Potřebná dávka podávaná s jídlem se pohybuje přibližně od 1–4 tobolek. Se svačinami se podává polovina individuální dávky.
KREON 40 000	tvrdé želatinové tobolky plněné enterosolventními peletami (minimikropeletami) 40 000 j. lipázy 25 000 j. amylázy 1 600 j. proteázy	Dávkování má být individuální, určené stupněm maldigesce pacienta a obsahem tuku v jídle. Potřebná dávka podávaná s jídlem se pohybuje přibližně 1–2 tobolky. Se svačinami se podává polovina individuální dávky.
PANCREOLAN FORTE	enterosolventní tableta 6 000 j. lipázy 6 000 j. amylázy 400 j. proteázy	2 tablety po menším jídle, 3–4 tablet po větším jídle.
PANGROL 20000	enterosolventní tableta 20 000 j. lipázy 1 2000 j. amylázy 900 j. proteázy	1–2 tablety na každé jídlo
PANZYNNORM FORTE-N	enterosolventní tableta 20 000 j. lipázy 12 000 j. amylázy 900 j. proteázy	Dávkování 1–2 tablety třikrát denně během hlavních jídel. Je-li to nutné, je možné užívat ještě 1 tabletu během dopolední a odpolední svačiny, tj. pětikrát denně..
PANZYTRAT 10 000	tvrdá tobolka obsahující mikrotablety 10 000 j. lipázy 9 000 j. amylázy 500 j. proteázy	15 tobolek Panzytratu 10 000 Při úplném vyřazení funkce slinivky břišní musí být hrazena celá denní potřeba lipázy dávkou zpravidla až do 400 000 jednotek lipázy denně (což odpovídá 40 tobolkám Panzytratu 10 000).
PANZYTRAT 25 000	tvrdá tobolka obsahující mikrotablety 25 000 j. lipázy 22 500 j. amylázy 1 250 j. proteázy	6 tobolek Panzytratu 25 000 denně. Při úplném vyřazení funkce slinivky břišní musí být hrazena celá denní potřeba lipázy dávkou zpravidla až do 400 000 jednotek lipázy denně (což odpovídá 16 tobolkám Panzytratu 25 000).

8. LITERATURA

1. Tomiška M., Nutriční podpora formou sippingu, Prakt. Lékárenství, 2009; 5(1): 10-15
2. Frič P. Pankreatická maldigesce, Súčasná klinická prax 2010, 2, 39-42
3. Dítě P. Nemoci slinivky břišní (str. 415–423) v Česka R. a kol., Interna, Triton 2010, ISBN 978-80-7387-423-0
4. Dítě P. a kol., Chronická pankreatitida. Galen Praha, 2011
5. Seifert B. et al., Gastroenterologie. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, 2012; ISBN 978-80-86998-55-8, www.svl.cz
6. Kocna, P. – Kohout, P.: Clinical, therapeutical and economical benefit of exocrine pancreatic function tests. Pancreatology, 2012, 25 (dopl.), s. 44
7. Dítě P. et al., Zvláštnosti diagnostiky a terapie exokrinní pankreatické nedostatečnosti. Vnitřní lékařství 2013; 59(1): 65-70

Tisk podpořen společností



Doporučený postup byl vytvořen s podporou Nadačního fondu Praktik

NADAČNÍ FOND
PRAKTIK

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

U Hranic 16, 100 00 Praha 10

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN 978-80-86998-75-6

ISBN 978-80-86998-75-6



© 2014, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP