

Päť krokov k optimalizácii liečby chronickej exokrinnej pankreatickej insuficiencie

M. Bätovský

Súhrn

Exokrinná insuficiencia pankreasu vzniká najčastejšie v dôsledku chronickej pankreatitídy, ale aj iných pankreatických a extrapancreatických ochorení, ako aj po chirurgických resekcčných výkonoch. Enzymová substitučná liečba je indikovaná u každého pacienta s chronickou pankreatickou insuficienciou s poruchou trávenia tukov, a to nezávisle od závažnosti steatorey a/alebo od prítomnosti asociovaných príznakov. Cieľom substitučnej terapie je totiž prevencia potenciálne závažného nutričného deficitu, ktorý hrozí každému z týchto pacientov. Absorpcia a trávenie tukov sa zvyšujú vtedy, keď sa pankreatické enzýmy podávajú spolu s tukovou stravou. Poťahované minimikrogulôčky v kapsuliach sa v mnohých prípadoch ukazujú ako najvhodnejšia forma enzymovej substitúcie, a to práve vtedy, keď sú podávané spolu s každým jedlom. Pridanie inhibítora protónovej pumpy pomáha zlepšiť trávenie tukov u pacientov neodpovedajúcich na takúto substitučnú liečbu. V blízkej budúcnosti sa do výroby pripravuje izolovaná, vysoko aktívna bakteriálna alebo geneticky spracovaná humánna lipáza, ktorá je rezistentná voči žalúdočkovej kyseline a proteolytickej degradácii.

Kľúčové slová

chronická pankreatitída – exokrinná pankreatická insuficiencia – enzymová substitúcia – steatorea

Summary

Five steps to optimise the therapy of chronic exocrine pancreatic insufficiency. Pancreatic exocrine insufficiency is a major consequence of chronic pancreatitis, other pancreatic diseases, some extrapancreatic diseases, and gastrointestinal and pancreatic surgical resection. Enzyme substitution therapy is indicated in every patient with pancreatic exocrine insufficiency and fat maldigestion, independently of the degree of steatorrhea and the presence or absence of associated symptoms, in order to prevent potentially relevant nutritional deficits. Fat digestion and absorption are higher when enzyme supplements are taken together with a high-fat diet, as opposed to a low-fat diet. Enzymes in the form of enteric-coated minimicrospheres appear to be the most appropriate therapy in most cases. The efficacy of this enzyme substitution therapy appears to be higher when enzymes are administered along with meals. Addition of a proton pump inhibitor can improve fat digestion in patients with incomplete response to enzyme substitution therapy. Development of isolated, highly active lipase of bacterial or bioengineered human origin that is resistant to acid and proteolytic degradation is the most promising approach for the near future.

Keywords

chronic pancreatitis – exocrine pancreatic insufficiency – enzyme substitution – steatorrhea

ÚVOD

Približne 50 % pacientov s chronickou pankreatitídou trpí po 10 – 12 rokoch trvania ochorenia maldigesciou, ktorá sa združuje so život ohrozujúcimi komplikáciami. Takými sú napr. na prvý pohľad nesúvisiace kardiovaskulárne ochorenia s nízkymi plazmatickými koncentraciami vysoko denzitného lipoproteínu C, apolipoproteínu A-I a apolipoproteínu A, ale aj prealbumínu a feritínu.

V klinickej praxi zatiaľ chýbajú dostatočne objektívne ale zároveň ľahko a pohodlne aplikovateľné metódy na

sledovanie individuálnej adekvátnej dávky orálnych pankreatických enzýmov. Gastroenterológ preto väčšinou iba odhaduje dávku podľa klinických príznakov, pričom dbá hlavne na to, aby jeho pacient nemal hnačky a nestrácal na telesnej hmotnosti. Napriek tomu sa takmer u 70 % pacientov s chronickou pankreatitídou vyskytuje nízka sérová hladina vitamínov rozpustných v tukoch. Preto v posledných rokoch vznikla nová koncepcia liečby exokrinnej pankreatickej insuficiencie, podľa ktorej sa enzymová substitúcia uskutočňuje nielen s cieľom dosiahnutia klinickej odpove-

de, ale predovšetkým s cieľom normalizácie absorpcie a trávenia tukov.

Ako merať kvalitu pankreatickej substitúcie?

Kvantifikácia fekálneho tuku je zatiaľ zlatým štandardom odhadu lipidovej digescie pri chronickej pankreatitíde – je to však metóda prácna a nanajvýš nepríjemná, kvôli čomu sa len ťažko zavádza do laboratórnej praxe. Môže však dobre poslúžiť nielen na hodnotenie absorpcie a digescie tukov, ale i na sledovanie optimalizácie enzymovej substitučnej liečby.

Jednou z možností takejto kvantifikácie je aj **stanovenie koeficientu absorpcie tukov**. Pacient najprv užíva 5 dní štandardizovanú stravu s obsahom 100 g tukov denne. Posledných 72 hodín zbiera stolicu, vo vzorkách ktorej sa stanovuje vylúčený tuk metódou infračervenej škály. Za steatoreu sa považuje exkrécia nad 7,5 g tuku denne a koeficient absorpcie tukov vyšší ako 92,5 % sa považuje za normálny.

Metódy, ktoré poskytujú rovnaké výsledky a nevyžadujú manipuláciu so stolicou, sa opierajú o **dychový test**, pri ktorom sa uhlíkom C¹³ značkujú rôzne substráty – mixované triglyceridy, hioleín, trioleín alebo cholesteryl-oktanoát. Tieto metódy sú však nákladné a náročné na vyšetrovací čas. Napríklad pri dychovom teste so zmiešanými triglyceridmi sa zbierajú vzorky dychu v 15 minútových intervaloch počas 6 hodín s následným spektrometrickým meraním pomeru CO₂ (C¹³) / CO₂ (C¹²) v každej vzorke. Výsledkom testu je celkový 6-hodinový kumulatívny obrat CO¹³. Keď je tento obrat nižší ako 58 %, možno hovoriť o tukovej maldigestii. Senzitivita a špecifita tohto testu je v porovnaní so zlatým štandardom viac ako 90 % [1].

Prečo stojí tuková maldigestia v centre našej pozornosti?

Pre dobrý život a k dobrý pocit zo života potrebujeme adekvátny príjem tukov v potrave. Priemerná západoeurópska strava obsahuje najmenej 100 gramov tukov denne, z ktorých tvoria 92 – 96 % triglyceridy s dlhými reťazcami mastných kyselín. Navyše, každý deň priteká žlčou do duodena 20 gramov fosfolipidov a 1 – 2 gramy cholesterolu. Vyše 95 % z tukov dodaných v potrave sa za normálnych okolností vstrebáva. Ich trávenie začína v žalúdku prostredníctvom účinku gastrickej lipázy, ktorá uvoľňuje 10 – 30 % mastných kyselín ešte predtým, ako sa tukové emulzie dostanú do tenkého čreva. Tam sa zmiešavajú s tukmi obsiahnutými v žlči a s tráviacimi enzýmami pankreasu. Keď táto funkcia pankreasu zlyhá,

objaví sa steatorea, ktorá klinicky predchádza proteínovú a uhl'ohydrátovú malabsorpciu.

Z klinicko-terapeutického hľadiska je tuková maldigestia, ktorá sa vyvíja pri poklese sekrécie pankreatickej lipázy, relevantnejšia ako porucha trávenia proteínov a uhl'ohydrátov. Malabsorpcia tukov často dominuje klinickému obrazu pankreatickej insuficiencie a spôsobuje prevažnú časť nutričnej morbidity v dôsledku zlyhania exokrinného pankreasu.

Pankreas produkuje viacero druhov lipáz, z ktorých najznámejšia a najviac študovaná je **triglyceridová lipáza**. Je to karboxyl-esteráza, ktorá hydrolyzuje acylglyceridy. Neúčinkuje na fosfolipidy, estery cholesterolu alebo galaktolipidy, ktoré ju, naopak, inhibujú, rovnako ako proteíny a uhl'ohydráty v strave. Opätovnú reaktiváciu triglyceridovej lipázy má na starosti ďalší pankreatický exokrinný proteín – **kolipáza**. Tento malý proteín s molekulovou hmotnosťou iba 10 kDa nemá vlastnú enzymatickú aktivitu. Pankreas ho syntetizuje a secernuje ako prokolipázu, pentapeptid, nazývaný aj **enterostatín**. Kolipáza vzniká oddelením aminoterminálnej skupiny od enterostatínu účinkom trypsínu v duodene. Kolipáza sa viaže v pomere 1 : 1 s triglyceridovou lipázou a tak napokon vytvárajú **aktívnu lipázu** [2].

Čo vieme o lipáze?

Pankreatická lipáza je vysoko citlivá na proteolýzu a kyslé pH. Do terminálneho ilea sa dostane až 20 % trypsínu, udrží sa aj vysoká amylázová aktivita, no lipáza sa počas tranzitu tenkým črevom degraduje iba na 1 % svojej pôvodnej aktivity zachytenej v duodene. Pacienti s exokrinnou pankreatickou insuficienciou produkujú málo pankreatického bikarbonátu, v dôsledku čoho vzniká kyslé prostredie v duodene a v jejune. Nízke pH ireverzibilne inaktivuje lipázu, ktorej účinok musí byť nahradený extra-pankreatickými mechanizmami, najmä **pôsobením žalúdovej lipázy**. Jej produkcia sa u pacientov s chronickou pankreatitídou zvyšuje až 3- až 4-násob-

ne. Steatorea sa nevyvinie, kým produkcia pankreatickej lipázy nepoklesne pod 10 % svojej normálnej aktivity. Dlho sa verilo, že sa tak deje vďaka veľkej rezervnej kapacite exokrinného pankreasu. Dnes už vieme, že za neprítomnosťou steatorey aj pri relatívne pokročilej pankreatickej insuficiencii stojí kompenzačne zvýšená produkcia žalúdovej lipázy.

Deficit sekrécie pankreatickej lipázy sa pri chronickej pankreatitíde prejaví skôr ako nedostatočná sekrécia iných pankreatických enzýmov. Preto je tuková maldigestia prvým a najčastejším prejavom exokrinnnej pankreatickej insuficiencie. Abdominálne krče vytvárajú spolu s typickou tukovou stolicou klasický učebnicový klinický obraz chronickej pankreatitídy. Tento sa nie vždy prejaví v celej šírke, pretože pacienti obmedzujú tuk v potrave – a to nielen spontánne, ale často i na radu lekára. Znížený prívod tukov a porucha ich trávenia zodpovedajú aj za ďalší typický klinický príznak chronickej pankreatitídy – za pokles telesnej hmotnosti. Pacienti majú znížené hladiny mikronutrientov, vitamínov rozpustných v tukoch a lipo-proteínov.

PRVÝ KROK: ROZŠÍRENIE INDIKÁCIÍ ENZÝMOVEJ SUBSTITUČNEJ LIEČBY

Za klasické indikácie sa považujú ochorenia, ktoré vedú k strate pankreatického parenchýmu – chronická pankreatitída a cystická fibróza. Sem patria aj pankreatické a ampulárne tumory s obštrukciou hlavného pankreatického vývodu. Najmä s funkčným deficitom sa spája celiakia so zníženou pankreatickou stimuláciou a Zollinger-Ellisonov syndróm s inaktiváciou pankreatických enzýmov pri nadmernej kyslej žalúdovej sekrécii. Ďalšou príčinou exokrinnnej pankreatickej insuficiencie je postcibálna asynchronia, znížená pankreatická stimulácia a strata pankreatického parenchýmu po chirurgických výkonoch na žalúdku a pankrease – napr. po gastrektómii, duodenopancreatektómii alebo po resekcijných výkonoch na

pankreasu. Všetci títo pacienti sa obyčajne vyznačujú steatoreou a typickými klinickými príznakmi nedostatočnosti vonkajšej sekrécie pankreasu.

Mnoho pacientov s exokrinnou pankreatickou insuficienciou má však asymptomatickú steatoreu. Aj u týchto pacientov sa našiel deficit spomínaných mikronutrientov, ako aj ďalších uvedených látok, ktorý sa upravil po enzýmovej substitučnej terapii.

Preskripcia enzýmovej substitučnej liečby sa preto týka každého pacienta s exokrinnou pankreatickou insuficienciou, nezávisle od stupňa steatorey a od prítomnosti alebo neprítomnosti klinickej symptomatológie s cieľom prevencie potencionálne závažného nutričného deficitu.

DRUHÝ KROK: ÚPRAVA DIÉTY

Absolútny zákaz alkoholu vedie nielen k ústupu bolestí. Abstinencia etylu zvyšuje zároveň aj sekréciu žalúdovej lipázy, ktorá zlepšuje trávenie tukov. Klasickým iniciálnym prístupom k pacientovi s exokrinnou pankreatickou insuficienciou je reštrikcia príjmu tukov niekedy až na menej ako 20 g/deň v predstave redukcie steatorey. Novšie štúdie však ukazujú, že **udržanie lipázovej aktivity počas intestinálneho tranzitu je priamo závislé od prítomnosti triglyceridov. Trávenie a absorpcia tukov sa zvyšuje, keď sa enzymatická suplementácia podáva spolu s tukovou diétou.** Odporúča sa častejší príjem menších porcií jedla. Strava bohatá na vlákniny síce stimuluje sekréciu pankreatickej lipázy, ale zároveň znižuje jej aktivitu viac ako o 50 %. Preto sa zvýšený príjem vlákniny nepovažuje za adekvátne odporúčanie pre týchto pacientov. Tukey v strave pacienta s chronickou pankreatickou nedostatočnosťou by mali obsahovať najmä triglyceridy so strednými reťazcami, ktoré sú priamo absorbované črevnou sliznicou. Ich zdrojom sú najmä morské ryby a mliečne výrobky, ale obsahuje ich aj rastlinná strava. Takéto tukey sú zdrojom extra kalórií potrebných na zastavenie chudnutia a tiež redukujú steatoreu

u pacientov, ktorí nedostatočne reagujú na orálne pankreatické enzýmy. Je len samozrejme, že títo pacienti vyžadujú aj **suplementáciu vitamínov rozpustných v tukoch.**

TRETÍ KROK: ÚPRAVA ENZÝMOVEJ SUBSTITUČNEJ LIEČBY

Sekrécia pankreatických enzýmov stúpne postprandiálne až 6-násobne, pričom najvyššiu hladinu dosahuje medzi 20 – 60 minútou po jedle. Ešte aj ďalšie 3 – 4 hodiny sa udržiava na 3- až 4-násobne vyššej úrovni a až potom sa vracia na svoju bežnú interdigestívnu hodnotu. Zdravý subjekt má túto hodnotu medzi 2 000 – 4 000 IU/min lipázy. Bolo by ideálne, keby sa enzýmová substitučná liečba aspoň priblížila k týmto číslam. Žiadny dostupný pankreatický enzýmový preparát nie je schopný uvoľniť vyše 360 000 IU aktívnych lipáz do duodenálneho lúmenu tak, ako to dokáže zdravý pankreas za fyziologických podmienok. Napriek tomu organizmus pacienta s exokrinnou pankreatickou insuficienciou dokáže profitovať aj z bežne dostupných liekov a za pomoci žalúdovej lipázy a reziduálnej pankreatickej sekrécie dokáže zredukovať steatoreu. Je však potrebné, **aby pacient s každým jedlom prijal aspoň 25 000 IU lipáz obsiahnutých v substitučnom preparáte. Ak pacient nereaguje, je niekedy potrebné túto dávku zvýšiť až 3-násobne.**

Pankreatické enzýmy sa bežne vyrábajú v podobe práškov, granúl, tabliet, mikrogulôčok a minimikrogulôčok, a to tak nepoťahovaných, ako aj poťahovaných. Prechod poťahovaných tabliet zo žalúdka do duodena je pomalší než prechod poťahovaných mikrogulôčok. Mikrogulôčky majú priemer medzi 1,8 – 2,0 mm. Novšie minimikrogulôčky s priemerom 1,0 – 1,2 mm (vyrábajú sa dokonca aj s priemerom 0,7 – 1,25 mm) majú ešte o 25 % vyšší terapeutický účinok než enzýmové preparáty s mikrogulôčkami. **Skutočnosť, že moderné enzýmové substitučné preparáty v podobe minimikrogu-**

lôčok s priemerom 1,0 – 1,2 mm majú najvyšší liečebný účinok, čo ich favorizuje v preskripcii pacientom s exokrinnou pankreatickou insuficienciou. Tieto preparáty sú vybavené vysokou lipázovou aktivitou, odolávajú tak inaktivácii lipáz v kyslom prostredí. Ich rozmery zároveň podporujú pasáž účinnej látky do duodena spolu so žalúdočným chýmom. Terapeutický efekt týchto preparátov bol potvrdený aj C¹³-zmiešaným triglyceridovým dychovým testom [3]. Nepovlečené tabletky bývajú preferované u pacientov s nízkou žalúdočnou aciditou alebo po parciálnej či totálnej gastrektómii.

ŠTVRTÝ KROK: PRIDANIE SUPRESIE KYSLEJ ŽALÚDKOVEJ SEKRÉCIE

Sekrécia žalúdovej kyseliny a teda aj postprandiálne intragastrické pH varíruje od človeka k človeku. Pacienti s infekciou *Helicobacter pylori* a s antrálnou gastritídou majú súčasne hypergastrinémii so zvýšenou produkciou HCl. Pacienti s chronickou atrofickou pangastritídou sa naopak vyznačujú redukovaným vylučovaním žalúdočných štiav. Keď sa tieto možné rozdiely zoberú do úvahy pri chronickej pankreatickej insuficiencii, ktorá je navyše sprevádzaná nízkym výdajom pankreatických pufrujúcich bikarbonátov, postprandiálne duodenálne pH sa môže pohybovať v rozmedzí 1 – 7. Keďže pankreatická lipáza je inaktivovaná už pri pH menej ako 4, možno touto interindividuálnou variabilitou pH vysvetliť rozdielnu klinickú odpoveď na enzýmovú pankreatickú substitúciu. A navyše, poťahované minimikrogulôčky potrebujú na uvoľnenie aktívnej substancie pH viac ako 5, čo často nastane až v ileu, takže očakávaný terapeutický efekt sa prirodzene zredukuje. **Preto je žiaduce udržiavanie pH > 4 v žalúdku i v duodene, pri ktorom sa lipáza bez prekážky uvoľní a nie je hneď inaktivovaná. Z tohto dôvodu sa odporúča pridanie inhibítorov protónovej pumpy** (niekedy postačujú aj blokátory H₂-receptorov) do terapie pacientov s chronickou

pankreatickou insuficienciou. K tomuto kroku treba pristúpiť najmä vtedy, ak po začatí enzýmovej substitúcie pacienti nereagujú uspokojivo.

PIATY KROK: DETEKCIA A LIEČBA BAKTERIÁLNEHO PRERASTANIA

Asi 40 % pacientov s exokrinnou insuficienciou pankreasu vzniknutou následkom chronickej pankreatitídy je postihnutých prerastaním črevných baktérii. K takémuto prerastaniu dochádza pravdepodobne pre nedostatočnú účinnosť interdigestívnych „strážcov brán“, ktorí sa opierajú najmä o fungujúcu motilitu tráviacej trubice so zachovanou bilio-pankreatickou sekréciou.

A skutočne, **pacienti s chronickou pankreatitídou často vykazujú stratu fyziologickej synchronizácie medzi interdigestívnou gastrointestinálnou motilitou a pankreatickou sekréciou. Táto porucha vedie spolu s nedostatočnou sekréciou pankreatických enzý-**

mov k bakteriálnemu prerastaniu. Za ním sa však môžu skrývať aj ďalšie ochorenia, ktoré treba odhaliť a liečiť, napr. giardiáza, celiakia a iné. Tento postup si vyžaduje prehodnotenie diagnózy chronickej pankreatitídy a nasmerovanie ďalších diagnostických krokov k správne mu záveru.

Perspektívy substitučnej liečby chronickej exokrinnnej pankreatickej insuficiencie

Nové preparáty s pankreatickými enzýmami by mali byť schopné poskytnúť vysokú lipázovú aktivitu, približujúcu sa fyziologickým podmienkam. Vysoký objem aktívnych lipáz by sa mal udržať ešte i 3 – 4 hodiny po jedle, kým dôjde ku kompletnej pasáži žalúdočného chýmu do duodéna. Vývoj nových enzýmových preparátov je založený na báze mikrobiálnej lipázy alebo geneticky upravenej ľudskej lipázy. Takéto enzýmy sa vyznačujú ideálnymi vlastnosťami: majú vysokú špecifickú aktivi-

tu, sú rezistentné voči inaktivácii žalúdočnou kyselinou a voči proteolýze, pôsobia aj v širokom spektre pH a nie sú inhibované žľčovými kyselinami. Zatiaľ bola publikovaná štúdia z mikrobiálnej ríše o bakteriálnej lipáze získanej z *Burkholderia plantarii*, ktorá sa ukazuje účinnejšia ako bravčový pankreatín v snahe o korekciu tukovej malabsorpcie [3].

Literatúra

1. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Vilarno-Insua M et al. C13-Mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 484 – 488.
2. Whitcomb DC, Lowe ME. Human pancreatic digestive enzymes. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1 – 17.
3. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 116 – 122.

h. prof. MUDr. Marian Bátorvský, CSc.
III. interná klinika FNsP Bratislava
Fakultná nemocnica s poliklinikou
akad. L. Dédera