

eGastroenterologiaNews

PISMO PORTALU eGastroenterologia.pl

dr n. med. Piotr Eder

DIAGNOSTYKA I LECZENIE ZABURZEŃ CZYNNOŚCI ZEWNĄTRZWYDZIELNICZEJ TRZUSTKI

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Linke

DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ CZYNNOŚCI EGZOKRYNNEJ TRZUSTKI

Niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki podejrzewa się i diagnozuje głównie na podstawie objawów klinicznych oraz wyników badań dodatkowych, przede wszystkim badań obrazowych i endoskopowych. Nie zawsze jednak problem nieadekwatnej do zapotrzebowania organizmu czynności egzokryennej trzustki objawia się w sposób typowy. Dotyczy to zwłaszcza wczesnych etapów takich chorób, jak przewlekłe zapalenie trzustki. W takich sytuacjach klinicznych mogą być pomocne niektóre testy czynnościowe. Dąbrowski podzielił je na testy bezpośrednie i pośrednie. Wśród testów bezpośrednich należy wymienić m.in.: próbę sekretynowo-pankreozyminową, próbę pokarmową Lunda czy badanie treści trzustkowej po kaniulacji dróg trzustkowych w trakcie endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej. Ogólnie w tej grupie testów podejmuje się próbę bezpośredniej oceny

wydzielania soku trzustkowego po przeprowadzeniu zgębnikowania dwunastnicy. Metody te są stosunkowo dokładne, jednak istotnym ograniczeniem jest ich niewielka dostępność, czasochłonność, kosztochłonność oraz słaba akceptacja ze strony pacjentów z uwagi na inwazyjny charakter. Do grupy testów pośrednich należy natomiast zaliczyć m.in.: ocenę wydalania związków tłuszczowych w stolcu, test z kwasem *p*-aminobenzoesowym, testy oddechowe oraz ocenę stężenia elastazy 1 w kale. Szczególnie ta ostatnia metoda stała się w ostatnim czasie popularna ze względu na prostotę badania. Przyjmuje się, że wartość graniczna ilości elastazy 1 w stolcu wynosi 200 µg w 1 g stolca. Jak podkreślają autorzy, metoda ta wymaga jednak dalszych badań i ostatecznego potwierdzenia jej przydatności klinicznej, zanim na stałe zostanie wpisana do kanonu badań diagnostycznych u chorych z podejrzeniem niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Inną ciekawą grupą badań diagnostycznych o coraz większym

znaczeniu są testy oddechowe. Badanie to polega na spożyciu, wraz z normalnym posiłkiem, trójglicerydów znakowanych izotopem węgla ^{13}C . Następnie w wyniku enzymatycznej hydrolizy w dwunastnicy dochodzi do uwolnienia znakowanego węgla, który wbudowywany jest do cząsteczki dwutlenku węgla i wydalany z wydychanym powietrzem. Ilość wydalanego dwutlenku węgla znakowanego izotopowo oznacza się po spożyciu trójglicerydów co 30 minut aż do 6. godziny. Czułość omawianej metody w diagnozowaniu nieprawidłowości trawienia związków lipidowych przekracza według najnowszych analiz 90%. Podsumowując tę część, należy podkreślić, że dostępne są wiarygodne, nieinwazyjne metody pozwalające w sposób czuły wykazać zaburzenia czynności egzokryennej trzustki. Jak podkreślają badacze tego problemu, metody te nadal jednak w większości krajów nie są powszechnie stosowane w codziennej praktyce. Wynika to m.in. z faktu, że niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki można z bardzo dużym prawdopodobieństwem podejrzewać po wnikliwym zebnaniu wywiadu lekarskiego i analizie badań dodatkowych, w tym przede wszystkim badań obrazowych. W większości przypadków te dane wystarczają do podjęcia decyzji o zastosowaniu terapii enzymami trzustkowymi.

ZABURZENIA FUNKCJI EGZOKRYENNEJ TRZUSTKI A DOUSTNA TERAPIA PREPARATAMI ENZYMÓW TRZUSTKOWYCH

Po omówieniu najistotniejszych metod diagnostycznych pomocnych w wykrywaniu omawianych zaburzeń egzokryennych

trzustki nasuwa się pytanie: czy niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki można leczyć, a jeśli tak, to jakimi metodami?

Odpowiedź na tak postawione pytanie nie jest prosta. Najistotniejsze okazuje się leczenie przyczynowe, jeżeli takowe jest dostępne, jednostek chorobowych prowadzących do zaburzeń funkcji egzokryennych trzustki. Takie postępowanie w wielu przypadkach jest jednak niezwykle trudne lub wręcz niemożliwe, dlatego istotne znaczenie ma leczenie o charakterze objawowym. Jego celem jest przede wszystkim chociażby częściowa korekcja niewystarczającej czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki i zmniejszenie objawów wynikających z niedoborów enzymatycznych. Jedną z ważnych możliwości terapeutycznych jest stosowanie suplementacji enzymatycznej preparatami enzymów trzustkowych. Jest to o tyle istotne, że właściwie prowadzona terapia enzymatyczna w określonych grupach pacjentów nie tylko daje szansę na poprawę możliwości enzymatycznego trawienia składników pokarmowych, lecz także może odgrywać rolę leczenia zmniejszającego dolegliwości bólowe, np. u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki.

Z teoretycznego punktu widzenia wskazaniem do terapii enzymami trzustkowymi jest wykazanie dobowego ubytku tłuszczów ze stolcem w ilości powyżej 15 g przy stosowaniu diety dostarczającej dobowo co najmniej 100 g związków tłuszczowych, a także obecność biegunek tłuszczowych. Wiele danych wskazuje jednak na to, że mniejsza utrata tłuszczów ze stolcem przy współistnieniu niedoborów pokarmowych powinna również skłaniać do zastosowania tej formy leczenia. Aby właściwie poprowadzić terapię preparatami enzymów trzustkowych, niezwykle ważne

jest przestrzeganie pewnych reguł, wynikających z wiedzy na temat fizjologii i patologii trzustki oraz z informacji na temat samego leku – jego postaci farmaceutycznej, dawki, mechanizmów działania. Ponieważ leczenie to powinno być modyfikowane w trakcie jego prowadzenia, należy także o pewnych najistotniejszych zasadach stosowania tego rodzaju terapii wyczerpująco i zrozumiale poinformować pacjenta. Wynika to z faktu, że dotąd nie ma preparatów enzymów trzustkowych, które idealnie zastępowałyby możliwości trzustki w zakresie produkcji enzymów trawiennych w warunkach fizjologicznych. Całkowita ilość jednostek lipazy wydzielana do dwunastnicy może sięgać 360 000 IU, czego nie skompensuje żaden egzogenny preparat farmaceutyczny. Uważa się jednak, że zachowanie pewnych reguł umożliwia bardzo dobrą korektę nawet głębokich zaburzeń czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki, co wynika z faktu, że zawsze pozostaje jakaś forma szczątkowego wydzielania trzustkowego enzymów trawiennych. Ponadto pewne znaczenie w kompensacji niedoborów enzymatycznych ma lipaza żółądkowa. Zastosowanie egzogennych enzymów w postaci leku może więc w połączeniu z wymienionymi powyżej mechanizmami skutecznie korygować niewydolność egzokrynną trzustki.

SKUTECZNOŚĆ TERAPII

Do elementów, na które należy w szczególności sposób zwrócić uwagę przy prowadzeniu doustnej terapii enzymami trzustkowymi, zalicza się przede wszystkim:

- postać farmaceutyczną leku,
- pH środowiska, w którym działa lek,
- dawkę leku i czas jego przyjmowania,
- współpracę pacjenta (ang. *compliance*).

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA LEKU

Istnieje kilka form farmaceutycznych preparatów enzymów trzustkowych. Przykładami mogą być enzymy niepokryte specjalną osłonką jelitową (ang. *non-enteric coated powders*), a umieszczone w żelatynowej kapsułce; enzymy w postaci tabletek pokrytych osłonką; w postaci mikrosfer pokrytych osłonką; w postaci minitabletek pokrytych osłonką. Nie można stwierdzić, że leki te w różnych postaciach są biorównoważne, pomimo tej samej dawki enzymów. Obecnie uważa się, że postacią o najlepszych profilach uwalniania enzymów trzustkowych w świetle przewodu pokarmowego są kapsułki pokryte osłonką zawierające enzymy trawienne w formie minitabletek lub mikrosfer. Taka formuła leku chroni zwłaszcza lipazy przed inaktywującym wpływem niskiego pH w żołądku, ponadto umożliwia równomierne mieszanie się leku z papką pokarmową i równoczesne przejście z pokarmem do dwunastnicy. Warto podkreślić, że niektóre dostępne preparaty enzymów trzustkowych zawierają składniki dodatkowo poprawiające profil działania (np. simetikon zmniejszający napięcie powierzchniowe pęcherzyków gazu w przewodzie pokarmowym).

PH ŚRODOWISKA, W KTÓRYM DZIAŁAJĄ EGZOGENNE ENZYMY TRZUSTKOWE

Kolejnym ważnym zagadnieniem związanym z poruszonym powyżej problemem różnych form preparatów enzymów trzustkowych jest pH, w którym działa lek. Skuteczność terapii preparatami enzymów trzustkowych zmniejsza się w przypadku niskiego żołądkowego i dwunastniczego pH. Wynika to z faktu, że lipaza jest inaktywowana w $\text{pH} < 4$, stąd powstała idea umieszczenia składnika

czynnego leku we wspomnianych osłonkach. Osłonki te są odporne na działanie treści kwaśnej i rozpuszczają się dopiero przy pH około 6. Dlatego leki w takiej formie mogą przebywać dłużej w żołądku i nie są w tym czasie nieczynne. Dopiero po dotarciu do jelita cienkiego, gdzie pH wzrasta, enzymy trzustkowe mogą być uwolnione. Tak więc z jednej strony istotnym ograniczeniem skuteczności stosowania preparatów enzymów trzustkowych może być zbyt niskie pH żołądkowe, natomiast z drugiej – niewystarczająco zasadowe pH dwunastnicze. Ta druga sytuacja może wynikać nie tylko z zarzucania kwaśnej treści żołądka do dwunastnicy, lecz także z obserwowanego u pacjentów z niewydolnością egzokrynną trzustki obniżonego wydzielania do światła dwunastnicy dwuwęglanów. W efekcie enzymy trzustkowe mogą być uwalniane lub aktywowane dopiero w dystalnych częściach jelita cienkiego, co zmniejsza skuteczność leczenia. Stąd u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać należytego efektu terapeutycznego, dość powszechną i uzasadnioną z patofizjologicznego punktu widzenia praktyką jest np. równoległe stosowanie inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora H₂, które podwyższając pH, zmniejszają ryzyko inaktywacji lipazy trzustkowej i zwiększają skuteczność terapii.

DAWKA LEKU I CZAS JEGO PRZYJMOWANIA

Całkowita dobowo dawka enzymów trzustkowych skuteczna terapeutycznie jest osobniczo zmienna. Wiadomo, że leki te dawkuje się w przeliczeniu na ilość tysięcy jednostek lipazy koniecznej do zapewnienia właściwego trawienia tłuszczów. Dawka ta zależy od rodzaju schorzenia

trzustki, nasilenia niewydolności zewnątrzwydzielniczej narządu, masy ciała itd. Uważa się, że minimalna ilość lipazy potrzebna do zmniejszenia utraty tłuszczów ze stolcem do wartości poniżej 15 g na dobę wynosi 25 000–50 000 IU lipazy na posiłek. Kolejnym ważnym elementem jest czas, w którym przyjmuje się lek. Najkorzystniejszy efekt osiąga się, kiedy preparaty te są przyjmowane w trakcie posiłku lub tuż po jego skończeniu. Wtedy uzyskuje się najlepsze trawienie związków lipidowych. Istotne jest także przestrzeganie zaleceń dietetycznych, z właściwą suplementacją białka.

Imrie i wsp. zalecają rozpoczęcie leczenia enzymami trzustkowymi od dawki ok. 40 000–50 000 IU lipazy do głównych posiłków i 10 000–25 000 do drobniejszych przekąsek. Jeżeli taka dawka powoduje ustąpienie lub istotne zmniejszenie objawów (stolców tłuszczowych, bólów brzucha), terapię należy uznać za skuteczną. W przypadku braku zadowalającego efektu klinicznego trzeba zweryfikować dietę stosowaną przez chorego, można też zastosować równoległe inhibitory pompy protonowej. Jeśli i to nie przynosi spodziewanych rezultatów, należy zwiększyć dawkę leku i rozważyć maksymalne rozdzielenie dawek, zależnie od każdego posiłku. Wówczas chory może przyjmować lek nawet wielokrotnie w ciągu dnia. Kolejnym stanem, który może wpływać na skuteczność leczenia egzogennymi preparatami enzymów trzustkowych, jest obecność jelitowego zespołu rozrostu bakteryjnego.

WSPÓŁPRACA Z CHORYM

W każdym przypadku trzeba także skontrolować przestrzeganie zasad stosowania leków z omawianej grupy przez chorych. Jedną z najczęstszych przyczyn nie-

skuteczności terapii jest niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich. Dotyczy to zwłaszcza chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki – są to bowiem często pacjenci z wywiadem alkoholowym, z którymi nawiązanie współpracy nierzadko jest trudne. Drugą grupą „trudną” terapeutycznie, głównie ze względów psychologicznych i socjologicznych, są młodzi ludzie chorujący na mukowiscydozę.

W celu zapewnienia właściwego dawkowania leku oraz zadowolającej współpracy z pacjentem należy stosować preparat enzymów trzustkowych charakteryzujący się przede wszystkim odpowiednio dużą ilością jednostek lipazy w jednej kapsułce. Dzięki temu chory może przyjmować mniejszą liczbę kapsułek, dostarczając właściwą ilość leku do światła przewodu pokarmowego. Mniejsza liczba przyjmowanych kapsułek i wynikająca z tego prostota dawkowania zwiększa z kolei szansę, że chory będzie stosował się do zaleceń lekarskich i nie będzie otrzymywał suboptymalnych dawek enzymów trawiennych. Na polskim rynku dostępne są cztery preparaty enzymów trzustkowych, w tym dwa w postaci kapsułek zawierających 25 000 IU lipazy. Przed wyborem odpowiedniego preparatu należy zawsze uwzględnić preferencje pacjenta. Trzeba także przewidywać ewentualny brak lub ograniczenie współpracy. Umożliwia to wdrożenie już na początku terapii skutecznej, przynoszącej istotną poprawę symptomatologiczną u chorych z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki. To natomiast dodatkowo będzie bodźcem dla chorego do dalszego leczenia, co w przypadku schorzeń przewlekłych, często nieuleczalnych i obniżających istotnie jakość życia, jest szczególnie ważne.

Jak wskazano powyżej, o skuteczności terapii preparatami enzymów trzustkowych decyduje wiele elementów. Podstawową miarą skuteczności tej formy leczenia jest poprawa kliniczna u chorych z niewydolnością egzokrynną trzustki, obejmująca poprawę stanu odżywienia oraz ustąpienie biegunek. Niektóre analizy i badania pokazują jednak, że często u pacjentów, u których osiągnięto poprawę symptomatologiczną, nadal stwierdza się szereg zaburzeń stanu odżywienia, zwłaszcza jakościowych (mierzonych np. stężeniem rozpuszczalnych w tłuszczach witamin w surowicy). W większości badań wykazano, że preparaty enzymów trzustkowych przede wszystkim redukują nadmierne wydalanie tłuszczów ze stolcem, zmniejszając takie dolegliwości, jak wzdęcie brzucha czy bóle brzucha, poprawiają konsystencję stolca. Uważa się ponadto, że w celu całościowej oceny efektywności leczenia enzymami trzustkowymi zasadne jest wykonywanie nieinwazyjnych testów obiektywizujących ewentualną poprawę czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki. Dobrym przykładem mogą być chociażby testy oddechowe, omówione w pierwszej części opracowania. Z uwagi jednak na ograniczoną dostępność tych metod badawczych nadal w codziennej praktyce klinicznej należy opierać się na danych pochodzących z badania podmiotowego i przedmiotowego.

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII

Enzymy trzustkowe stosowane w terapii niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki są bezpieczne i rzadko powodują jakiegokolwiek działania niepożądane. W jednym z największych badań obejmujących około 15 000 chorych częstość zgłaszania

działań niepożądanych nie przekraczała 1%. Najczęściej chorzy zgłaszali nudności, niekiedy wymioty, zaparcie, wzdęcie brzucha. Sugeruje się, że część ze wspomnianych objawów może być spowodowana nie tyle samymi enzymami trawiennymi zawartymi w leku, ile obecnością substancji dodatkowych. Związkami o takim potencjalnym wpływie mogą być ftalany. Związki te są używane do produkcji niektórych farb, lakierów, tworzyw sztucznych. Rzadko opisywano także przypadki zmian o charakterze włóknienia w jelicie grubym – dotyczyło to w głównej mierze dzieci z mukowiscydozą, które leczono dużymi dawkami enzymów trzustkowych. Wydaje się jednak, że w świetle aktualnej wiedzy oraz z uwagi na wieloletnie już stosowanie preparatów enzymów trzustkowych w codziennej praktyce lekarskiej można stwierdzić, że leki te są bezpieczne nawet u osób przyjmujących je przewlekle.

PODSUMOWANIE

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki jest istotnym problemem klinicznym, spotykanym w wielu coraz częściej występujących jednostkach chorobowych. Jedną z możliwości terapeutycznych, które znajdują szerokie zastosowanie praktyczne w tej grupie pacjentów, jest stosowanie doustnych preparatów enzymów trzustkowych. Taka terapia powinna być prowadzona według ściśle określonych zasad, w odniesieniu do poszczególnych chorób oraz z uwzględnieniem indywidualnego zapotrzebowania pacjenta. To natomiast nie jest możliwe bez znajomości podstaw fizjologii w zakresie regulacji czynności egzokrynnej trzustki. Skuteczność omawianej formy terapii może być

duża, jednak istotnym warunkiem jest właściwa współpraca pacjenta z lekarzem. Leki te są uważane za bezpieczne i mogą być stosowane przewlekle. Jest to istotne z uwagi na fakt, że wskazania do leczenia preparatami enzymów trzustkowych obejmują przede wszystkim schorzenia nieuleczalne, właśnie o przewlekłym charakterze. Innym ważnym, a często niedocenianym problemem jest wczesna postać niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, którą można diagnozować, stosując nieinwazyjne i wiarygodne metody badawcze.

PIŚMIENNICTWO

1. Imrie CW, Connett G, Hall RI, et al. Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis and periampullary cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (Suppl. 1): 1-25.
2. Dąbrowski A. Budowa i czynność trzustki. W: *Wielka interna – gastroenterologia (część I)*. A. Dąbrowski (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2010.
3. Choroby wewnętrzne. A. Szczeklik (red.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005.
4. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 2: 12-6.
5. Śmigiel R, Iwańczak F. Objawy gastroenterologiczne w mukowiscydozie. *Gastroenterol Pol* 2003; 10: 435-40.
6. Jurkowska G, Smoczyński M. Przewlekłe zapalenie trzustki. W: *Wielka interna – gastroenterologia (część I)*. A. Dąbrowski (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2010.
7. Keller J, Layer PP. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005; 54 (Suppl VI): vi1-28.
8. Petersen JM, Forsmark CE. Chronic pancreatitis and maldigestion. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 191-9.
9. Dominguez-Munoz JE. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 541-6.
10. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for exocrine pancreatic insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 116-22.
11. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1673-6.
12. Damerla V, Gotlieb V, Larson H, et al. Pancreatic enzyme supplementation in pancreatic cancer. *J Support Oncol* 2008; 6: 393-6.
13. Von Meyenfeldt MF. Nutritional support during treatment of biliopancreatic malignancy. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl 4): S272-7.
14. Nakakura EK, Warren RS. Palliative care for patients with advanced pancreatic and biliary cancers. *Surg Oncol* 2007; 16: 293-7.
15. Shafiq N, Rana S, Bhasin D, et al. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006302.
16. Gachago C, Draganov PV. Pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3137-48.
17. Ferrone M, Raimondo M, Scolapio JS. Pancreatic enzyme pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 910-20.
18. Layer P, Keller J, Lankisch PG, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 101-8.
19. Guarner L, Rodriguez R, Guarner F, et al. Fate of oral enzymes in pancreatic insufficiency. *Gut* 1993; 34: 708-12.
20. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis – a review. *Pancreatology* 2009; 9: 344-50.
21. Czako L, Takacs T, Hegyi P, et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 597-603.
22. Kobelska-Dubiel N, Cichy W. Czynność zewnętrznydzielnicza trzustki. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żyw Dziecka* 2003; 5: 35-41.
23. Webster PD, Singh M, Tucker PC, et al. Effect of fasting and feeding on the pancreas. *Gastroenterology* 1972; 62: 600-5.
24. Sandhu BS, Hackworth WA, Stevens S, et al. Recurrent flares of pancreatitis predict development of exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1085-91.
25. Munck A, Duhamel JF, Lamireau T, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy for young cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 14-8.
26. Layer P, Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives. *Pancreas* 2003; 26: 1-7.