

úrovni (24) dále zpřesňují diagnostiku, i když jejich široké uplatnění se stále teprve očekává.

Diagnostická specifika jsou spojena s diagnózou hereditární pankreatitidy. Je zajímavé, že toto onemocnění s prevalencí 0,3/100 000 obyvatel je popisováno jen v tzv. západních zemích a v Japonsku, ale není známo např. v Africe (25). Pro stanovení diagnózy hereditární pankreatitidy je zásadní průkaz mutace *PRSS1*, genu kódujícího trypsin 1, známý jako kationický trypsinogen. Je známo více než 35 mutací, ale významné jsou čtyři: R122H, R122C, N291 a A16V (26). Zatímco mutace *PRSS1* je označitelná jako samostatný etiologický faktor, další geny jsou zařazovány do skupiny genů podílejících se na vzniku chronické pankreatitidy, ale pouze jen jejich pozitivita bez dalších rizikových faktorů nemoc nezpůsobí. Sem patří např. *SPINK 1* (Serine Protease Inhibitor Kazal type 1) nebo gen *CTRC*, gen kódující chymotrypsin C (27). S cystickou fibrózou je spojen gen *CFTR* (Cystic Transmembrane Conductance Regulator). Jeho mutace je příčinou změny funkce buněk pankreatických ductů, v nichž dochází k sekreci bikarbonátů.

## Exokrinní pankreatická insuficience

Exokrinní pankreatická insuficience (exocrine pancreatic insufficiency – EPI) je definována jako stav nedostatečné pankreatické sekrece, vedoucí k poruše trávení potravy, k čemuž dochází při následujících situacích:

- a) ztráta funkčního parenchymu žlázy (chronická pankreatitida, cystická fibróza, resekce pankreatu, nádorová postižení pankreatu)
- b) inhibice nebo inaktivace pankreatické sekrece (obstrukce pankreatického vývodu, snížená endogenní stimulace, např. celiakie nebo Crohnova nemoc tenkého střeva, intraluminální inaktivace, např. Zollinger-Ellisonův syndrom)
- c) pankreatocitální asynchronie (např. resekce žaludku)

Schéma jednotlivých příčin EPI je přehledně uvedeno na obrázku 1 – upraveno dle Keller et. al. (28).

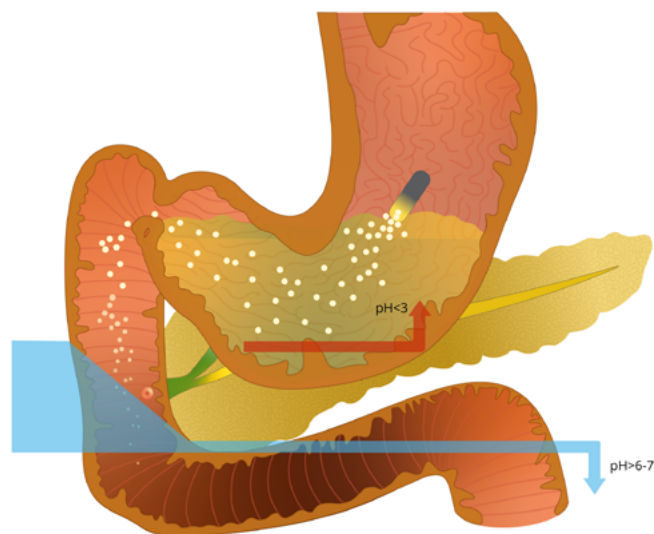
Mezi symptomy pankreatické malabsorpce patří výrazná flatulence, borborygmy, břišní dyskomfort až bolest, průjmovitě, často napěněné nebo mastné, objemné, kópiózní stolice, pokles tělesné hmotnosti, sarkopenie, osteoporóza, snížená množství sérových vitaminů, především v tukách rozpustných nebo hypoproteinemie.

V terapii obecně platí absolutní zákaz alkoholu a kouření, redukce přijímaných tuků na 40–60 g/den, což činí asi 30 % z celkového příjmu kalorií, úprava stravy z pohledu její stravitelnosti, s doporučením jíst častěji, v menších objemech. Vysazení alkoholu vede k zásadním změnám, které průběh nemoci příznivě ovlivní (29). Již v roce 1877 uvedl Engesser při testování tablet s pankreatinem, že pankreatin ovlivňuje trávení tuků, aniž by ovlivnil sekreci žaludeční kyseliny chlorovodíkové. O terapii pankreatickými enzymy bude pojednáno podrobně v dalším textu.

Z praktického hlediska rozlišujeme lehkou, středně těžkou a těžkou formu exokrinní nedostatečnosti:

**a) lehká forma** – snížené je vylučování jednoho nebo dvou pankreatických enzymů (amyláza, lipáza), není změněna sekrece a koncentrace bikarbonátů v pankreatickém sekretu. Normální hodnotu má i množství tuku ve stolici.

**Obř. 2.** Uvolňování pankreatických enzymů při podání substituční léčby. Obal léku se rozpouští v kyselém prostředí žaludku, následně k aktivaci enzymů dochází v duodenu při změně na zásadité pH. Vytvořeno ve spolupráci se Servisním střediskem pro e-learning, Fakulta informatiky Masarykovy univerzity



**b) středně těžká forma** – snížení sekrece pankreatických enzymů i bikarbonátů, množství tuku ve stolici je normální.

**c) těžká forma** – bývá spojena s nálezem steatorey, tj. nálezem signalizujícího, že je snížena exokrinní pankreatická sekrece pod 10 % normy. V krevním séru nacházíme nízké hladiny solubilních vitaminů v tucích jako A, D, E, ale i např. vitaminu C, jež jsme sami prokázali u pacientů s těžkou formou chronické pankreatitidy (30). Dále jsou přítomny známky změny kalcium-fosfátového metabolismu (31). V praxi je terapie pankreatickou substitucí indikována u osob s chronickou pankreatitidou, nebo se známkami pankreatické malabsorpce, spojené např. s laboratorním průkazem 15 g tuku ve stolici/den, nebo s trvalou progredující ztrátou tělesné hmotnosti či i dříve zmíněné změny charakteru stolice (32). Meta-analýza, publikovaná Iglesiasem a spol. nalezla prevalenci pankreatické endokrinní nedostatečnosti u osob s pokročilým karcinomem pankreatu v 72 %, zvláště u osob s lokalizací karcinomu v hlavě pankreatu. Nemocní s pankreatickou suplementací měli prokazatelně vyšší kvalitu života s prodloužením doby přežití o 4 měsíce (33). Nejen pankreatická substituce u osob s karcinomem pankreatu, ale i suplementace pankreatickými enzymy u osob po gastrointestinálních chirurgických výkonech je efektivní (34).

## Efekt terapie pankreatickými enzymy je závislý na:

- lékové formě
- množství podaných pankreatických enzymů, především lipázy
- časové synchronizaci mezi požitím jídla a podáním léku s obsahem pankreatických enzymů

Optimální lékovou formou jsou kapsle s obsahem mikročastic, nejlépe stejně velkých, o průměru menším než 2,0 mm, jako optimální se uvádí 1,5 mm. Mikročastice jsou uzavřeny v kapsli, jejíž povrch je pH dependentní, který přitom mikročastice v kyselém prostředí ochrání proti inaktivaci enzymů. Enzymy jsou z částic uvolňovány až v prostředí alkalickém, které