

Michał Lipiński¹, Grażyna Rydzewska^{1,2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapalnych Chorób Jelit, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

²Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Zasady postępowania u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki i niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki w praktyce lekarza POZ

Guidelines of treatment in patients with pancreatic exocrine insufficiency and chronic pancreatitis in the general practitioner's office

Streszczenie

Diagnozowanie i skuteczne leczenie niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki wymaga współpracy pomiędzy lekarzem pierwszego kontaktu i specjalistą. W artykule podsumowano stosowane obecnie metody diagnostyki i leczenia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki.

Słowa kluczowe

niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, przewlekłe zapalenie trzustki, substytucyjna terapia enzymatyczna

Abstract

Diagnosing and managing pancreatic exocrine insufficiency effectively is demanding of both primary-care physicians and specialists. This article summarises current methods used in the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis patients.

Key words

pancreatic exocrine insufficiency, chronic pancreatitis, enzyme replacement therapy

Wstęp

Właściwe postępowanie w przewlekłym zapaleniu trzustki (PZT) stanowi wielkie wyzwanie zarówno dla lekarzy specjalistów, jak i lekarzy POZ. Składa się na to wiele problemów, z którymi spotyka się lekarz w trakcie diagnozowania, obserwacji i leczenia tej choroby. Wydaje się jednak, że w perspektywie ostatnich lat świadomość konieczności właściwego postępowania wśród lekarzy leczących chorych z PZT, ale też wśród samych pacjentów jest coraz większa. Złożyło się na to wiele czynników, w tym zrozumienie konsekwencji ewentualnych zaburzeń funkcji endokrynnej, a przede wszystkim niedocenianej dotychczas funkcji zewnątrzwydzielniczej. Wiele opracowań naukowych koncentrowało się na opisywaniu powikłań cukrzycy (czyli dysfunkcji endokrynnej), natomiast jak już wiemy, rokowania tych pacjentów zależą również od wczesnego zdiagnozowania i właściwego leczenia zaburzeń funkcji zewnątrzwydzielniczej [1].

Zrozumienie fizjologii trzustki kluczem do jej kompleksowego leczenia

Funkcja trzustki uzależniona jest od dwóch podstawowych czynności:

- czynności zewnątrzwydzielniczej, czyli egzokrynnej (odpowiednia produkcja enzymów trawiennych),
- czynności wewnątrzwydzielniczej, czyli endokrynnej (związanej z produkcją insuliny).

Do najczęstszych chorób, w których przebiegu może wystąpić niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, należą:

- przewlekłe zapalenie trzustki,
- ostre zapalenie trzustki o ciężkim przebiegu,
- nowotwory trzustki,
- mukowiscydoza,
- stan po resekcyjnej operacji trzustki.

Nadużywanie alkoholu stanowi najczęstszą przyczynę PZT (65–85% przypadków). Alkoholizm z towarzyszącym nikotynizmem jest sytuacją obciążoną szczególnym ryzykiem wystąpienia PZT [2], a także szybszej progresji tej choroby niezależnie od etiologii. Do rzadszych przyczyn można zaliczyć etiologię autoimmunologiczną, a także genetycznie uwarunkowane przewlekłe zapalenie trzustki [3].

Objawy

Wśród typowych objawów PZT należy wymienić ból brzucha (umiejscowiony najczęściej w nadbrzuszu), często promieniujący do kręgosłupa, a także

symptomy wskazujące na niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki – biegunkę tłuszczową, postępującą utratę masy ciała i brak apetytu. Warto zaznaczyć, że dominujący objaw niewydolności egzokrynnej trzustki, jakim jest biegunka tłuszczowa, pojawia się dopiero wtedy, gdy zniszczeniu ulega ponad 90% mięszu trzustki [4, 5]. W początkowej fazie PZT można obserwować uporczywe wzdęcia, skurcze w jamie brzusznej, uczucie pełności w nadbrzuszu, nudności i wymioty, które mogą poprzedzać wystąpienie pełnoobjawowej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki.

Objawy będące wynikiem zaburzeń trawienia i wchłaniania tłuszczów są konsekwencją zmniejszenia produkcji i wydzielania lipazy trzustkowej. Stwierdzany w PZT niedobór innych enzymów trawiennych, np. enzymów proteolitycznych (rozkładających białka) i glikolitycznych (rozkładających węglowodany), jest częściowo kompensowany mechanizmami pozatrzustkowymi. Dlatego też trawienie i wchłanianie tłuszczów stanowi poważny problem kliniczny w tej chorobie.

Warto podkreślić, że choroba będąca konsekwencją niewydolności endokrynnej – cukrzyca – pojawia się najczęściej w późniejszym etapie, gdy cechy PZT mają już zaawansowany charakter.

Diagnostyka przewlekłego zapalenia trzustki

Diagnoza PZT najczęściej stawiana jest w specjalistycznych klinikach i na oddziałach, jednak objawy kliniczne i typowe cechy w badaniach obrazowych pozwalają na ustalenie takiego rozpoznania już w gabinecie lekarza POZ. W sytuacji występowania typowych objawów klinicznych (np. biegunki tłuszczowe, bóle brzucha) nieinwazyjnym, szeroko rozpowszechnionym i dobrze tolerowanym badaniem umożliwiającym rozpoznanie PZT ze znaczną czułością (48–96%) i swoistością (75–90%) jest ultrasonografia (USG) przezbrzuszną. W zaawansowanych postaciach choroby uwidacznia ona poszerzone światło przewodu Wirsunga, zwapnienia oraz torbiele rzekome [6]. Należy zaznaczyć, że badanie USG przezbrzuszne nie umożliwia jednak stwierdzenia wczesnych zmian w PZT [7]. Pośród cech sonograficznych możliwych do oceny w badaniu USG jamy brzusznej tylko zwapnienia w trzustce wydają się pewnym objawem PZT.

Bardzo ciekawych wniosków dostarczyło badanie Caburso i wsp. [8], którzy udowodnili, że częstość występowania PZT z perspektywy lekarza POZ może być nawet większa (do 44/100 000) w porów-

Tabela 1. Przyczyny niewydolności egzokrynnej trzustki

Choroby trzustki	Inne choroby	Przebyte operacje
<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe zapalenie trzustki • martwicze ostre zapalenie trzustki • mukowiscydoza • guzy trzustki • autoimmunologiczne zapalenie trzustki 	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca • nieswoiste choroby zapalne jelit • choroba trzewna • zespół Zollingera-Ellisona 	<ul style="list-style-type: none"> • operacje resekcyjne żołądka • operacje Whipple'a • operacje bariatryczne • resekcje jelit

naniu z wynikami badań przeprowadzanych w szpitalach, co tłumaczy się możliwością wykrywania choroby we wcześniejszych etapach już w gabinecie lekarza POZ.

Gabinety lekarzy POZ powinny być miejscem pierwszego etapu identyfikacji pacjentów z możliwą niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki. Niestety sprawę dodatkowo komplikują niespójne powiązania niewydolności egzokrynnej z różnymi predysponującymi stanami medycznymi (tab. 1) oraz brak wystarczającej wiedzy na temat istniejących już testów diagnostycznych o zadowalającej czułości i swoistości.

Dosyć często spotykamy się z sytuacją, kiedy wyniki badań obrazowych (USG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) lub endoskopowych (endosonografia) nie dają jednoznacznej odpowiedzi w kwestii pewnych cech PZT [7]. Wówczas w diagnostyce niewydolności zewnątrzwydzielniczej mogą być użyteczne testy czynnościowe. Polskie rekomendacje zalecają pomiar aktywności elastazy 1 w stolcu [9]. Elastaza 1 jest enzymem wydzielanym przez trzustkę, którego zawartość w stolcu dobrze koreluje z wydzielaniem do dwunastnicy. Stosowanie terapii substytucyjnej enzymami trzustki nie zmienia stężenia elastazy 1 w stolcu, a tym samym nie wpływa na wynik. Oznaczenia dokonuje się w próbce stolca, za prawidłowe przyjmuje się stężenie powyżej 200 µg enzymu w 1 g stolca. Stężenie elastazy 1 pomiędzy 100 µg/g a 200 µg/g świadczy o łagodnej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, natomiast wartość poniżej 100 µg/g [10], a tym bardziej poniżej 50 µg/g o ciężkiej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki (tab. 2). Czułość metody w rozpoznawaniu średnio ciężkiej i ciężkiej niewydolności egzokrynnej sięga 100%. Oznaczenie stężenia elastazy 1 w stolcu jest kluczowe z uwagi na fakt, że stwierdzane w badaniach obrazowych zaawansowanie zmian morfologicznych typowych dla PZT nie zawsze koreluje ze stopniem niewydolności zewnątrzwydzielniczej. Dlatego w celu wykluczenia niewydolności egzokrynnej trzustki w przypadkach bezobjawowych

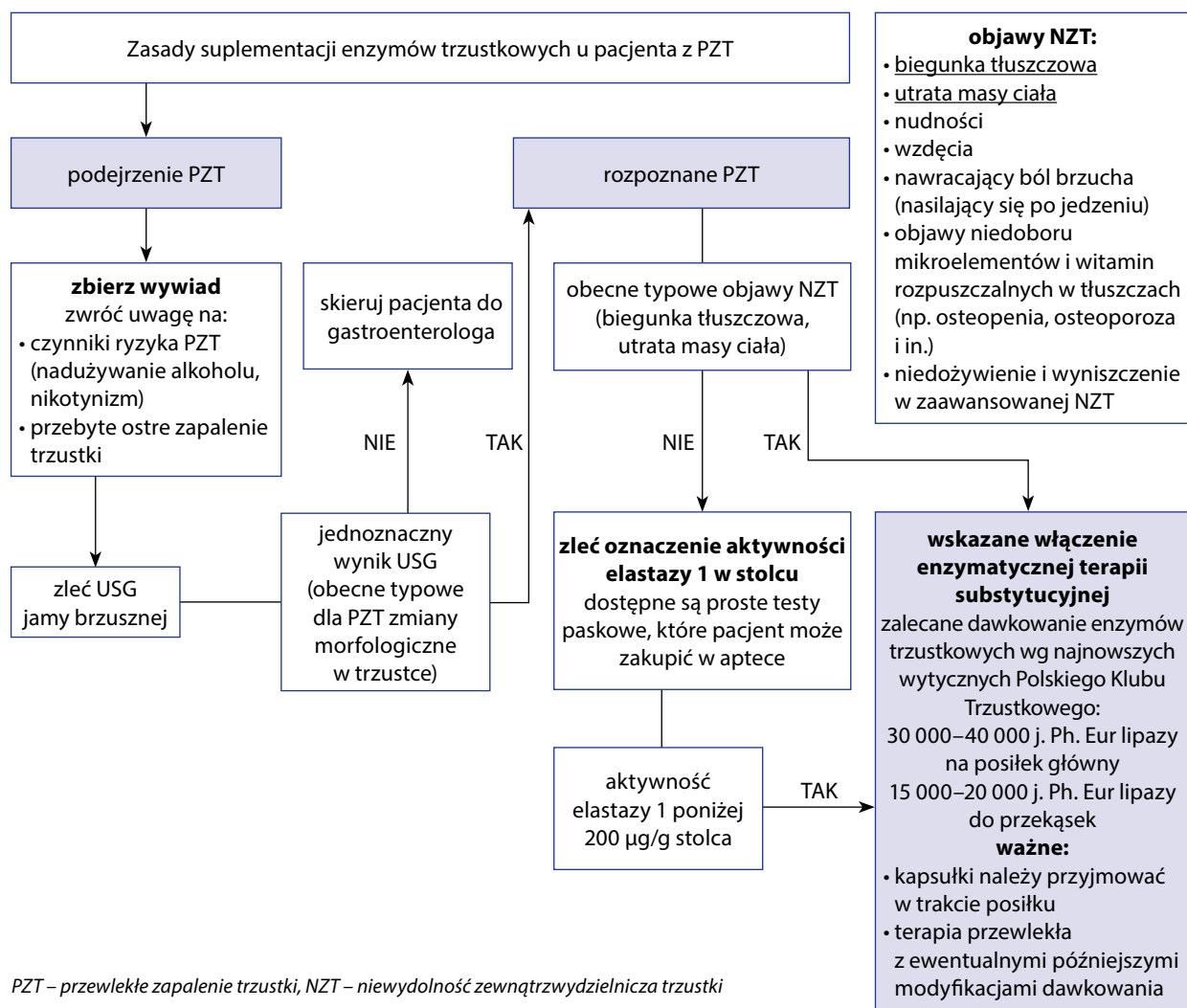
lub skąpoobjawowych, a także w razie niejednoznacznych wyników badań obrazowych zaleca się wykonanie badania stężenia elastazy 1 w stolcu [7]. Ma to szczególne znaczenie w sytuacjach, kiedy nie chcemy narażać pacjenta na dodatkowy i niepotrzebny koszt terapii enzymami trzustki. Weryfikację wskazań do takiej terapii przeprowadza się testem elastazy 1 w stolcu, którego koszt to ok. 130 zł. Podsumowując – pacjent z opisanymi cechami PZT w badaniach obrazowych (USG, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) lub w ultrasonografii endoskopowej (EUS) i z objawami niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki (np. biegunka tłuszczowa, ból brzucha) wymaga włączenia leczenia suplementacyjnego enzymami trzustki bez bezwzględnej konieczności wcześniejszego wykonania testów czynnościowych (ryc. 1) i takie leczenie według najnowszych przepisów jest refundowane przez płatnika.

W sytuacji kiedy badania obrazowe nie wykazują pewnych cech PZT (zjawisko częste w początkowych etapach łagodnych form choroby [11]), natomiast niewydolność zewnątrzwydzielnicza jest prawdopodobna, należy wykonać badanie elastazy 1 w stolcu i w przypadku stwierdzenia obniżenia jej stężenia poniżej 200 µg/g włączyć leczenie suplementacyjne enzymami trzustki (również z możliwością przepisania leku refundowanego).

W każdym przypadku obserwacji pacjenta z PZT, bez względu na występowanie niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, obowiązuje czujna weryfikacja pod kątem potencjalnych zmian nowotworowych w trzustce [12] lub w innych narządach. Jest to szczególnie istotne w sytuacji, gdy pacjent

Tabela 2. Stopnie niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki

Stopnie niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki	Stężenie elastazy 1 w stolcu [µg/g]
norma	> 200
łagodna	100–200
ciężka	< 100



Rycina 1. Zasady suplementacji enzymów trzustkowych u pacjenta z PZT

zgłasza objawy alarmowe, np. utratę masy ciała, która może być tylko objawem niewydolności zewnątrzwydzielniczej w PZT – wówczas będziemy obserwować dobrą reakcję na terapię suplementacyjną enzymami trzustki.

Substytucyjna terapia enzymatyczna

W leczeniu farmakologicznym pacjentów z PZT z towarzyszącą niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki kluczowe znaczenie mają preparaty enzymów trzustkowych (pankreatyna). Głównym celem substytucyjnej terapii enzymatycznej jest zmniejszenie nasilenia biegunki tłuszczowej, a także zahamowanie utraty masy ciała. Początkową dawkę powinno się dostosować do stopnia niedożywienia oraz zawartości tłuszczów w posiłku. Zalecana dawka początkowa do głównych posiłków różni się w zależności od interpretacji dostępnych wyników badań poddanych analizie przy tworzeniu różnych wytycznych [7, 9, 13]. Jednak biorąc pod uwagę wszystkie okoliczności, zalecana dawka

do głównych posiłków powinna wynosić 25 000–40 000 jednostek lipazy na posiłek. Dawka ta może być bezpiecznie zwiększana do maksymalnie 80 000 jednostek lipazy na posiłek [13]. Należy pamiętać o możliwości dołączenia inhibitora pompy protonowej do suplementacyjnej terapii enzymatycznej w sytuacjach z przetrwałą biegunką tłuszczową pomimo przyjmowania optymalnych dawek suplementacyjnych [7].

Warto podkreślić, że preparaty enzymów trzustkowych powinny być przyjmowane w trakcie posiłków i przekąsek, a jeśli ich dawkowanie wymaga przyjęcia kilku kapsułek w czasie jednego posiłku, należy je rozdzielić na początek i w trakcie posiłku [7].

Inne aspekty zaburzonego trawienia w niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki

W grupie chorych z PZT i towarzyszącą niewydolnością egzokrynną trzustki obserwuje się obniżony poziom witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K), nierzadko pomimo braku klinicznej

manifestacji awitaminozy. Warto podkreślić, że niedobór witaminy D często wyprzedza pojawienie się biegunki tłuszczowej. W celu uniknięcia powikłań (osteopenii i osteoporozy) decyzja o rozpoczęciu suplementacji witaminami przy braku manifestacji klinicznej niedoborów powinna być uzależniona od ich stężenia w surowicy [9]. Suplementację witaminą D należy rozważyć (niezależnie od substytucyjnej terapii enzymatycznej) we wszystkich stopniach ciężkości niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki.

Podsumowanie

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki [14]. Substytucyjna terapia enzymatyczna powoduje zmniejszenie nasilenia biegunki tłuszczowej, a także zahamowanie utraty masy ciała, co przekłada się na poprawę stanu odżywienia pacjentów. Substytucyjna terapia enzymatyczna oraz ewentualna suplementacja witaminą D u pacjentów z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki zmniejsza ryzyko osteoporozy. Zalecana dawka początkowa do głównych posiłków powinna wynosić 25 000–40 000 jednostek lipazy na posiłek i w przypadku braku skuteczności może być bezpiecznie zwiększana do maksymalnie 80 000 jednostek lipazy na posiłek. Do przekąsek zalecana jest połowa dawki rekomendowanej do głównych posiłków.

Cennym narzędziem w diagnostyce niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki jest oznaczenie elastazy 1 w stolcu, jednak to badanie nie jest konieczne przed włączeniem substytucyjnej terapii enzymatycznej u pacjentów z cechami PZT w badaniach obrazowych i z towarzyszącymi objawami, takimi jak biegunka tłuszczowa czy utrata masy ciała.

Piśmiennictwo

1. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; doi: 10.1097/MOG.0000000000000459.
2. Barry K. Chronic pancreatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2018; 97: 385-393.
3. Weiss FU, Skube ME, Lerch MM. Chronic pancreatitis: an update on genetic risk factors. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; doi: 10.1097/MOG.0000000000000461.

4. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Eng J Med* 1973; 288: 813-815.
5. Benini L, Amodio A, Campagnola P i wsp. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatol* 2013; 13: 38-42.
6. Fry LC, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Am J Surgery* 2007; 94 (Suppl): S45-52.
7. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J i wsp. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 153-199.
8. Capurso G, Archibugi L, Pasquali P i wsp. Prevalence of chronic pancreatitis: Results of a primary care physician-based population study. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 535-539.
9. Zuk K, Czkwianianc E, Degowska M i wsp. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Pancreatic Club. *Przegl Gastroenterol* 2011; 6: 339-352.
10. Kumar M, Wilkinson M i wsp. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Prescriber* 2013; 5: 39-42.
11. Whitcomb DC, Shimosogawa T, Chari ST i wsp. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatol* 2018; pii: S1424-3903(18)30113-3.
12. Bartel MJ, Asbun H, Stauffer J i wsp. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: A review of the literature. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 1013-1020.
13. Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC i wsp. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust* 2017; 207: 161-165.
14. de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Sendra N, Iglesias-Garcia J i wsp. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2017; doi: 10.1097/MCG.0000000000000917.

Adres do korespondencji:

Michał Lipiński
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii
Centralny Szpital Kliniczny MSWiA
02-507 Warszawa
ul. Wołoska 137
e-mail: michal7lipinski@yahoo.com