

# Diagnostika a terapie chronické pankreatitidy dle UEG guidelines

Lumír Kunovský<sup>1,2,3</sup>, Petr Dítě<sup>1,4,5</sup>, Martina Bojková<sup>4,5</sup>, Jiří Dolina<sup>1,3</sup>, Jitka Vaculová<sup>1,3</sup>,  
Hana Kolovratníková<sup>1,3</sup>, Magdalena Uvírová<sup>6</sup>, Pavel Janeček<sup>2,3</sup>, Zdeněk Kala<sup>2,3</sup>, Petr Jabandžiev<sup>3,7,8</sup>

<sup>1</sup>Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno

<sup>3</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>4</sup>Interní klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

<sup>5</sup>Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

<sup>6</sup>CGB Laboratoř Ostrava

<sup>7</sup>Pediatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno

<sup>8</sup>Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

Chronická pankreatitida patří mezi onemocnění, jejichž incidence mírně, ale dlouhodobě vzrůstá. Zřejmě to souvisí s našimi současnými dietními návyky a obecně se způsobem života v průmyslově vyspělých společnostech.

V posledních letech dochází u chronické pankreatitidy k větší diagnostické přesnosti a spolehlivosti, i když časná stadia nemoci stále diagnostikovat neumíme. V diagnostice tak jsou na prvním místě sofistikované metody zobrazovací a méně časté je využití testů, které hodnotí exokrinní funkce žlázy.

Neinvasivní terapeutické přístupy zahrnují opatření dietetická, včetně absolutního zákazu alkoholu. Medikamentózní terapie spočívá v aplikaci léků s obsahem pankreatických trávicích enzymů a léčby pankreatické bolesti. Efektivní je podání kapslí s obsahem mikročástic, obsahujících pankreatické enzymy a chráněných proti inaktivaci enzymů v kyselém žaludečním prostředí.

V léčbě pankreatické bolesti využíváme škálu analgeticky působících léků, ale již samotná abstinence vede k poklesu frekvence pankreatické bolesti. Velmi efektivní je terapie chirurgická. Mezi další léčebné metody patří také léčba endoskopická. Z pohledu diagnostiky a terapie tak chronická pankreatitida patří ke stavům, vyžadujícím multioborový přístup. V tomto přehledovém článku pojednáváme o možnostech diagnostiky a léčby chronické pankreatitidy dle současných doporučení UEG (United European Gastroenterology).

**Klíčová slova:** chronická pankreatitida, TIGAR-O klasifikace, slinivka, exokrinní pankreatická nedostatečnost, pankreatická bolest, United European Gastroenterology.

## Diagnosics and therapy of chronic pancreatitis according to UEG guidelines

Chronic pancreatitis is one of the diseases whose incidence is slightly increasing long-term. Apparently this is related to our current dietary habits and to the way of life in industrialized societies in general.

In recent years, chronic pancreatitis has experienced greater diagnostic accuracy and reliability, although we are still unable to diagnose the early stages of the disease. In diagnostics, sophisticated imaging methods are in the forefront, and less frequent is the use of tests that assess the exocrine function of the gland.

Non-invasive therapeutic approaches include dietary measures, including an absolute ban on alcohol. Drug therapy consists of the application of drugs containing pancreatic digestive enzymes and the treatment of pancreatic pain. The administration of capsules containing microparticles containing pancreatic enzymes, protected against inactivation of enzymes in an acidic

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D., kunovsky.lumir@fnbrno.cz

Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy university, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 85–91

Článek přijat redakcí: 16. 11. 2020

Článek přijat po recenzích: 25. 1. 2021

gastric environment, is effective.

In the treatment of pancreatic pain, we use a range of analgesic drugs, but abstinence from alcohol itself leads to a decrease in the frequency of pancreatic pain. Surgical therapy is very effective. Among other treatment methods include also endoscopic therapy. From the point of view of diagnosis and therapy, chronic pancreatitis is one of the conditions requiring a multidisciplinary approach. In this review article, we discuss the possibilities of diagnosis and treatment of chronic pancreatitis according to the current recommendations of UEG (United European Gastroenterology).

**Key words:** chronic pancreatitis, TIGAR-O classification, pancreas, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic pain, United European Gastroenterology.

## Úvod a incidence

Chronická pankreatitida patří mezi onemocnění, jejichž incidence mírně, ale trvale vzrůstá. V České republice, dle poslední dostupné publikace (1), je její incidence 7,9/100 000 obyvatel/rok. Tento výsledek nás řadí mezi evropský průměr, který je v rozmezí 7,0–10,0, s výjimkou vyššího výskytu ve Finsku. Celosvětová incidence nemoci je uváděna v rozmezí hodnot 5–14/100 000 obyvatel, s prevalencí 30–50/100 000 obyvatel (2–4). Prevalence chronické pankreatitidy stoupá s věkem, střední věk v době diagnózy je 51–58 let (5). Chronická pankreatitida u dětí a mladistvých je většinou spojena s genetickým rizikem.

## Klasifikace a definice chronické pankreatitidy

Dle etiologických faktorů je na základě klasifikace TIGAR-O nemoc dělena do 6 forem (Tab. 1) (6). Klasifikace je obrazem našich znalostí etiologických, resp. rizikových faktorů chronické pankreatitidy, ale nepřináší její definici. Ještě v roce 1995 bylo onemocnění definováno spíše skepticky, jako proces ne zcela jasně patogeneze, a ne zcela předvídatelného průběhu (7). V současné době je onemocnění popisováno jako chronický, progresivní proces, při kterém je parenchym pankreatu nahrazen vazivem, což je provázeno ztrátou jeho exokrinní funkce, terminálně i funkce endokrinní.

V roce 2016 byla uvedena tzv. mechanistická definice chronické pankreatitidy (8). Tato definice je založena na přítomnosti chronického zánětu, vedoucího ke změnám acinózních buněk a buněk pankreatických vývodů, kdy příčinou mohou být alkohol, kouření, hyperkalcemie, faktory genetické, resp. kombinace všech těchto uvedených faktorů. Tím je tato forma, označovaná jako forma klasické chronické pankreatitidy, odlišná od autoimunitní formy chronické pankreatitidy, pankreatitidy obstrukční i vzácné chronické pankreatitidy infekční etiologie. Klasická forma chronické pankreatitidy je dále rozdělitelná na formu, kde zcela dominuje fibróza žlázy, a na formu atypickou, s dominancí atrofie pankreatického parenchymu. Dle mechanistické teorie a tzv. konsenzuálního modelu chronické pankreatitidy je rozvoj onemocnění rozdělen do celkem 5 fází. První fáze, v trvání několika let, je označena jako fáze asymptomatická, avšak s přítomností faktorů, které mohou vést v dalším průběhu k poškození struktury parenchymu. Následující fáze je charakterizována opakovanými rekurentními atakami akutní pankreatitidy, s aktivací intrapankreatického imunitního systému. Tato fáze trvá několik dnů a následuje ji zřejmě nejvýznamnější fáze, kdy dochází k indukci časných morfologických i funkčních změn, provázejících chronickou pankreatitidu. Tato fáze, trvající až několik měsíců, končí prokazatelnými změnami exokrinní a v poslední fázi i endokrinní pankreatické funkce. Ve žláze jsou markantní fibrotické změny parenchymu, vedoucí

ke změnám jeho textury a stav terminálně může končit objevením se pankreatického karcinomu v terénu chronické pankreatitidy, nebo jiných komplikací nemoci.

Chronická pankreatitida je nemocí, kdy přítomné změny nelze zvrátit do histopatologické nebo funkční normy, na rozdíl od pankreatitidy akutní, i když i zde existují práce o vzniku pankreatitidy chronické po atace pankreatitidy akutní (9–11).

## Diagnostika chronické pankreatitidy

V 70. letech 20. století převládalo v rámci diagnostiky chronické pankreatitidy hodnocení změn pankreatických funkcí, což bylo hlavním diagnostickým kritériem, a to až do období zavedení metod zobrazujících změny pankreatické morfologie. Nyní jsou hlavním diagnostickým přístupem v diagnostice onemocnění zobrazovací metody, event. doplněné o vyšetření změn histomorfologických, kdy hodnocená tkáň je získána pomocí pankreatické biopsie. Přesto do diagnostického armamentária patří i dnes metody posuzující pankreatickou funkci, ve vybraných indikacích i vyšetření faktorů genetických (12, 13).

V klinické praxi jistě nejrozšířenější a široce dostupnou diagnostickou metodou je břišní sonografie, která má velmi dobrou vypovídací schopnost v identifikaci solidních i cystických změn, kalcifikací pankreatického parenchymu a změn šíře pankreatického vývodu, ale

**Tab. 1.** Rozdělení chronické pankreatitidy dle etiologie (klasifikace TIGAR-O)

<b>Toxicko-metabolická</b>	Alkohol Kouření tabáku Hyperkalcemie Hyperlipidemie Léky Toxiny
<b>Idiopatická</b>	Časná forma Pozdní forma Tropická
<b>Genetická</b>	Mutace v genu <i>PRSS1</i> Mutace v genu <i>SPINK1</i> Mutace v genu <i>CFTR</i> Deficit alfa1-antitrypsinu
<b>Autoimunitní</b>	Typ I – IgG4 Typ II – asociovaná s IBD
<b>Rekurentní či těžká akutní pankreatitida</b>	Postnekrotická Rekurentní akutní pankreatitida Postiradiační
<b>Obstrukční</b>	Pankreas divisum Dysfunkce Oddiho svěrače Cysty a divertikly stěny duodena Posttraumatické jizvy pankreatického ductu Nádory duodena a pankreatu

menší spolehlivost je v diagnostice difuzních parenchymových změn, které jsou ovšem změnami časné fáze chronické pankreatitidy (14, 15). Nepochybnou limitací metody je dependence na osobě vyšetřujícího sonografisty. Použití tzv. contrast-enhanced ultrazvukového vyšetření (contrast-enhanced ultrasound – CEUS) může zvýšit diagnostickou přesnost především v diagnostice cystických a solidních změn, u difuzních procesů větší přesnost nepřináší.

Významnou diagnostickou zobrazovací metodou je počítačová tomografie (computed tomography – CT). Tato neinvazivní metoda, jejíž nevýhodou je radiační zátěž, je velmi cennou v zobrazení šířky pankreatického vývodu, včetně jeho obsahu, zobrazení konkrémentů v parenchymu žlázy, posouzení vztahu pankreatu k velkým cévám a okolním orgánům a zobrazení solidních i cystických lézí. Přes tato konstatování platí, že CT vyšetření má menší senzitivitu i specifitu u lehčích i středně těžkých forem chronické pankreatitidy, ale má vyšší senzitivitu v zobrazení pankreatických kaménků oproti magnetické rezonanci (magnetic resonance imaging – MRI) (16, 17).

MRI umožní identifikaci změn v pankreatickém parenchymu, ale i zobrazení pankreatického a biliárního vývodného systému. S podáním

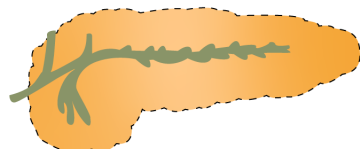
intravenózního sekretinu se výtěžnost zobrazení a hodnocení změn pankreatického vývodného systému ještě zvyšuje (18, 19). V současnosti je jako diagnostická metoda preferována oproti klasické endoskopické retrográdní cholangiopancreatografii (endoscopic retrograde cholangiopancreatography – ERCP), jejíž diagnostické využití je omezeno vzhledem k možným komplikacím. Ovšem tam, kde kromě diagnostiky předpokládáme i terapeutický endoskopický výkon, je ERCP stále nenahraditelné.

Endoskopická ultrasonografie (endoscopic ultrasonography – EUS) je velmi citlivá diagnostická metoda, umožňující zobrazení jak změn parenchymu, tak vývodného systému, včetně např. posouzení tloušťky jeho stěny vývodu. Nevýhodou je, že metoda je dependentní na odborné úrovni a zkušenostech endoskopujícího. Velmi cenná je metoda cílené biopsie pankreatu, provedená pod endosonografickou kontrolou, resp. navedením. V diagnostice chronické pankreatitidy jsou využívána endosonografická kritéria, která tak umožňují standardizaci hodnocení.

Nové technologie, jako je MRI elastografie (22), T1-mapping MRI kvantifikačního hodnocení přítomné fibrózy v parenchymu žlázy (23), nebo hodnocení změn tkáně na mikroskopické či molekulární

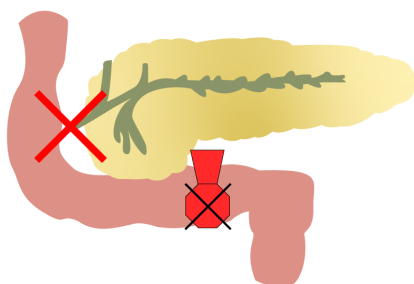
**Obr. 1.** Schéma jednotlivých příčin exokrinní pankreatické insuficience. Upraveno dle Keller et al. (28), vytvořeno ve spolupráci se Servisním střediskem pro e-learning, Fakulta informatiky Masarykovy univerzity

## PŘÍČINY EXOKRINNÍ PANKREATICKÉ INSUFICIENCE



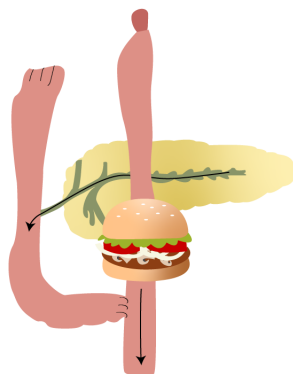
### Ztráta funkčního parenchymu žlázy

- Chronická pankreatitida
- Nádorová onemocnění pankreatu
- Resekce pankreatu
- Cystická fibróza



### Inhibice nebo inaktivace pankreatické sekrece

- Obstrukce pankreatického vývodu (nádor Vaterské papily, karcinom hlavy pankreatu)
- Snížená endogenní stimulace (celiakie, Crohnova nemoc, diabetes mellitus)
- Intraluminální inaktivace (Zollinger-Ellisonův syndrom)



### Pankreatocibální asynchronie

- Resekce žaludku
- Syndrom krátkého střeva
- Crohnova nemoc
- Diabetes mellitus

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).

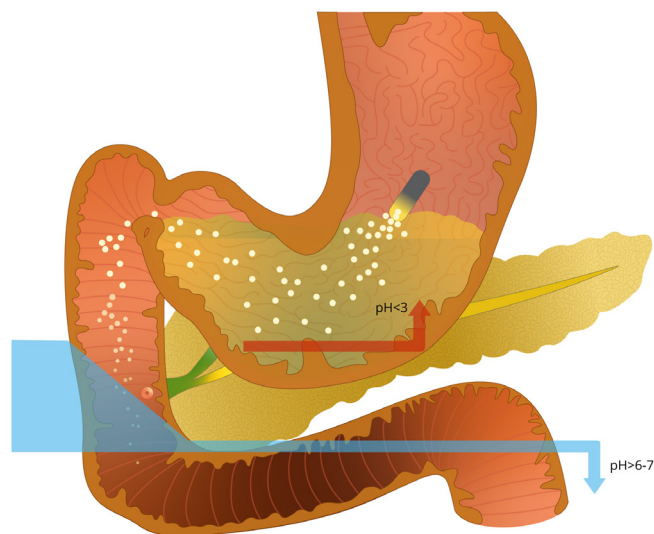
Mezi symptomy pankreatické malabsorpce patří výrazná flatulence, borborygmy, břišní dyskomfort až bolest, průjmovitě, často napěněné nebo mastné, objemné, kopiózní stolice, pokles tělesné hmotnosti, sarkopenie, osteoporóza, snížená množství sérových vitaminů, především v tucích rozpustných nebo hypoproteinemie.

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

svým pH je odpovídající pH v horní části duodena. Obrázek 2 ukazuje schematicky, jak k liberaci pankreatických enzymů dochází s tím, že obal kapsle je dezintegrován v žaludku v kyselém pH, uvolněné mikročástice se promíchají s žaludečním chymem, společně vstoupí mikročástice a chymus do duodena a zde se změnou pH z nich uvolní trávicí enzymy (35). Tento postup v podstatě odpovídá fyziologickým poměrům.

Dle doporučení United European Gastroenterology (UEG) je vhodné podat kapsli s pankreatickými enzymy během jídla nebo těsně po skončení jídla. Tabulka 2a (upraveno dle 13) a tabulka 2b ukazuje doporučené dávkování množství enzymů ve vztahu k jídlu. Při neúspěšné klinické odpovědi mohou být dávky enzymů až zdvojnásobeny.

U osob s vysokou žaludeční sekrecí, když není pozorován efekt enzymatické suplementace, je nutno pomýšlet na fakt, že kyselý pH je i v horní části duodena, a dochází tak k inaktivaci enzymů – především lipázy. V takovém případě je indikováno podání léku, blokujícího kyselou žaludeční sekreci, nejlépe některého z blokátorů protonové pumpy.

Zvláštností enzymatické terapie je odlišný přístup v léčbě osob s žaludeční achlorhydrií a zachovalým žaludkem nebo u osob po resekcii žaludku, která vede k nedostatečné sekreci kyseliny chlorovodíkové. V takovém případě je doporučeno podat přímo granulát vysypaný z kapsle.

V současné době je na našem trhu registrován a dostupný lék Kreon® 35 000 s obsahem 35 000 j lipázy, který tak splňuje doporučení UEG stran dávky podané lipázy k hlavnímu jídlu, respektive snižuje počet kapslí v terapii velmi těžké exokrinní pankreatické nedostatečnosti, jak je tomu např. při cystické fibróze, kde je doporučeno až 4000 j lipázy na 1 g tuku v dietě.

## Terapie pankreatické bolesti

Chronická pankreatitida je nejčastěji, v 85–90 %, označena jako bolestivá forma nemoci, pouze zbylých 10–15 % se vyznačuje průběhem nebolestivým. Dle American Gastroenterological Association (AGA), je pankreatická bolest dělena do 5 typů (36):

- 1) epizodická mírná až středně silná bolest
- 2) konstantní mírná až středně silná bolest
- 3) bolest s epizodami bez příznaků mezi epizodami intenzivní bolesti
- 4) trvalá mírná bolest s epizodami bolesti velmi intenzivní
- 5) trvalá velmi intenzivní bolest

Pankreatická bolest je nejčastěji bolestí stálou, střední intenzity, s epizodami bolesti intenzivní (56 %). Bolest konstantní je bolestí častější než bolest intermitentní (52 % vs. 45 %) a pankreatická bolest s bezbolestnými epizodami bývá u 30 % nemocných (37).

Intenzita a charakter bolesti souvisí s vývojem onemocnění, kdy při časně fázi onemocnění bývá bolest periodická s progresí do typu bolesti konstantní (38, 39). U některých osob, obvykle po době delší než 15 let trvání nemoci, může dojít, díky destrukci žlázy, k tzv. fenoménu vyhasnutí bolesti (burn out fenomén).

## LITERATURA

1. Dítě P, Starý K, Novotný I et al. The incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13(6): 749–750.
2. Yadav D, Timmons L, Benson JT et al. Incidence, prevalence and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. Am J Gastroenterol 2011; 106: 2192–2199.
3. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. United European Gastroenterol J 2014; 2(5): 345–354.

**Tab. 2a.** Standardní terapie exokrinní pankreatické insuficience dle UEG

Snídaně	40 000–50 000 IU
1. Svačina	20 000–25 000 IU
Oběd	40 000–50 000 IU
2. Svačina	20 000–25 000 IU
Večeře	40 000–50 000 IU

**Tab. 2b.** Nová alternativa terapie exokrinní pankreatické insuficience dle UEG

Snídaně	70 000 IU
1. Svačina	35 000 IU
Oběd	70 000 IU
2. Svačina	35 000 IU
Večeře	70 000 IU

## V terapii bolesti existuje řada léčebných modalit:

- odstranění rizikových faktorů – alkohol, kouření
- nastavení diety, substituce pankreatických enzymů
- ovlivnění intraduktálního pankreatického tlaku (přenáší se i do parenchymu)
- analgetika – jako lék první volby bývá doporučován paracetamol, dále esteroidní antiflogistika v kombinaci s blokátorem protonové pumpy, opioidy a efektivní mohou být tzv. adjuvantní analgetika, např. gabapentin, tricyklická antidepresiva, anxiolytika
- endoskopická terapie
- chirurgická léčba
- neuromodulace – akupunktura, transkutánní elektrická stimulace nervu apod.
- experimentální terapie, např. kanabinoidy, ketamin, inhibitory nervového růstového faktoru apod.

U některých osob byl popisován efekt antioxidantů a aplikace pankreatických enzymů (40, 41). Výsledky jsou však stále nepřesvědčivé, pouze starší studie s tzv. non-enteric coated tabletami přinesly příznivý výsledek (42). Vysvětlení možného efektu podaných pankreatických enzymů spočívá ve zpětné vazbě, podílející se na regulaci pankreatické zevní sekrece ve vztahu k hladině pankreatických enzymů v duodenu. Není však jasné, proč jsou popsány jako účinné kompaktní tablety, oproti lékové formě kapslí s mikročásticemi.

## Závěr

Mimo rozsah této práce je uvedených invazivních a velmi efektivních způsobů terapie – terapie endoskopické a terapie chirurgické. Naše práce je tak soustředěna na postupy neinvazivní. Přesto si na základě uvedeného dovoluujeme uzavřít, že diagnostika a terapie chronické pankreatitidy je záležitostí multioborovou, a proto i velmi komplikovanou.

4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology 2013; 144: 1252–1261.
5. Kleeff J, Whitcomb D, Shimosegawa T et al. Chronic pancreatitis. Nature Rev Dis Primers 2017; 3: 17060.
6. Etamad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682–707.

7. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1482-1490.
8. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P et al. An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol*. 2016; 16: 218-224.
9. Bojková M, Dítě P, Kunovský L, et al. The role of metabolic syndrome in the induction of chronic pancreatitis after a first attack of acute pancreatitis - multicenter trial. *Vnitř Lék* 2020; 66(8): e12-e16.
10. Bertilsson S, Sward P, Kalaitzakis E. Factors that affect disease progression after first attack of acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015; 13: 1662-1669.
11. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenars JC et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14(5): 738-746.
12. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C et al. Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 2015; 53: 1443-1495.
13. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J et al. United European Gastroenterology evidence - based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol Journal* 2017; 5(2): 153-199.
14. Shmulewitz A, Teeffey SA, Robinson BS et al. Factor affecting image quality and diagnostic efficacy in abdominal sonography: a prospective study of 140 patients. *J Clin Ultrasound* 1993; 21: 623-630.
15. Perez-Johnston R, Sainani NI, Sahani DV. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis). *Radiol Clin North Am* 2012; 50: 447-466.
16. Anderson SW, Sato JA. Pancreatic duct evaluation: accuracy of portal venous phase 64 MDCT. *Abdominal Imaging* 2009; 34: 55-64.
17. Dimastromatteo J, Brentnall T, Kelly K. Imaging in pancreatic disease *Nature Reviews Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 97-109.
18. Sandrasegaran K, Lin C, Akisik FM, et al. State - of-the-art pancreatic MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: 42-53.
19. Kim T, Murakami T, Takamura M et al. Pancreatic mass due to chronic pancreatitis: correlation of CT and MR imaging features with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 177(2): 367-371.
20. Catalano MF, Sahai A, Levy M et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis. The Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1251-1261.
21. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Lindkvist B et al. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107(4): 221-228.
22. Shi Y, Glaser KJ, Venkatesh SK et al. Feasibility using 3D MR elastography to determine pancreatic stiffness in healthy volunteers. *J Magn Reson Imaging*. 2015; 41: 369-375.
23. Tirkes T, Lin C, Fogel EL et al. T1 mapping for the diagnosis of mild chronic pancreatitis. *J Magn Reson Imaging*. 2017; 45: 1171-1176.
24. Akisik MF, Aisen AM, Sandrasegaran K, Jennings SG, Lin C, Sherman S, Lin JA, Rydberg M. Assessment of chronic pancreatitis: utility of diffusion-weighted MR imaging with secretin enhancement. *Radiology* 2009; 250(1): 103-109.
25. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009; 58: 97-103.
26. Németh BC, Sahin-Tóth M. Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; 306: 466-473.
27. Masson E, Chen JM, Scotet V et al. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Human Genetics* 2008; 123: 83-91.
28. Keller J, Luyer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005; 54Suppl 6: vi1-vi28.
29. Löhr JM. *Exocrine pancreatic insufficiency*. Uni-Med Verlag AG 2010. ISBN: 978-3895992025.
30. Přecechtělová M, Dítě P, Soška V et al. Změny plazmatických hladin vitaminů C a E a volných kyslíkových radikálů u nemocných s chronickou pankreatitidou. *Čes a Slov Gastroent* 1994; 48 (2): 47-51.
31. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *World J Gastroenterol* 2013; 19(44): 7930-7946.
32. Domínguez-Muñoz JE, Drewes AM, Lindkvist B et al. Recommendations from United European Gastroenterology evidence-based guidelines for diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2018; 18: 847-854.
33. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol Journal* 2020; 8(9): 1115-1125.
34. Chaudhary A, Domínguez-Muñoz JE, Luyer P et al. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis* 2020; 38: 53-68.
35. Dutta SK, Rubin J, Harvey J. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology* 1983; 84: 476-482.
36. Warshaw AL, Banks PA, Fernández-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115: 765-776.
37. Hobbs PM, Johnson WG, Graham DY. Management of pain in chronic pancreatitis with emphasis on exogenous pancreatic enzymes. *World J Gastrointest Pharmacol and Ther* 2016; 7(3): 370-386.
38. Pitchumoni CS. Chronic pancreatitis: pathogenesis and management of pain. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 101-107.
39. Enweluoz C, Tlhabano L. Pain management in chronic pancreatitis: taming the beast. *Clin Exp Gastroenterol* 2013; 6: 167-171.
40. Talukdar R, Murthy HM, Reddy DN. Role of methionine containing antioxidant combination in the management of pain in chronic pancreatitis: a systematic review. *Pancreatol*. 2015; 15: 136-144.
41. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis--a review. *Pancreatol* 2009; 9: 344-350.
42. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 97-102.