

Dr hab. n. med. Krystian Adrych, prof. nadzw.

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Krystian Adrych, prof. nadzw.

# Stosowanie enzymów trzustkowych w praktyce lekarza rodzinnego

Lekarz rodzinny pracujący w podstawowej opiece zdrowotnej coraz częściej spotyka się z pacjentami z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki (NZT). Podstawą leczenia NZT jest suplementacja enzymów trzustkowych. Najważniejszą funkcją trzustki jest jej udział w trawieniu tłuszczów, białek, węglowodanów oraz zapewnienie równowagi hormonalnej organizmu.

Trzustka w zależności od rodzaju przyjmowanego pokarmu produkuje od 1 do 4 litrów soku na dobę. Jest ona zbudowana z pęcherzyków wydzielniczych oraz przewodów wyprowadzających. Główną funkcją komórek pęcherzykowych trzustki jest synteza i wydzielanie enzymów trawiennych (proteolitycznych, nukleolitycznych, lipolitycznych i glikolitycznych). Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki to zespół objawów pojawiających się z powodu uszkodzenia czynnego miąższu trzustki i/lub zaburzeń doprowadzających do utrudnień w odpływie soku trzustkowego do jelita i/lub zmniejszonej stymulacji trzustki i/lub inaktywacji enzymów trzustkowych<sup>[1,2]</sup>. NZT może być łagodna, umiarkowana lub ciężka. W łagodnej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki obserwujemy zmniejszone wydzielanie jednego lub więcej enzymów trzustkowych przy prawidłowym wydzielaniu dwuwęglanów do dwunastnicy<sup>[3]</sup>. W kale nie stwierdza się zwiększonej zawartości tłuszczu. Umiarkowana postać niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki to stan, w którym stwierdza się obniżone wydzielanie enzymów trzustkowych oraz dwuwęglanów przy prawidłowym wydalaniu tłuszczu z kałem<sup>[3]</sup>. Z kolei w ciężkiej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki występuje zarówno zmniejszone wydzielanie enzymów trzustkowych, jak i dwuwęglanów oraz stwierdza się zwiększone wydalanie tłuszczu w kale. Podstawowym objawem NZT jest biegunka tłuszczowa, czyli zwiększone uwalnianie tłuszczu z kałem z powodu upośledzonego trawienia w wyniku niedoboru lipazy trzustkowej. Ponadto pacjenci zgłaszają nudności, wzdęcia, poboiewania i dys-

komfort w jamie brzusznej oraz utratę masy ciała. NZT prowadzi do niedożywienia oraz postępującego wyniszczenia. Niedobory żywieniowe są także przyczyną niedoboru mikroelementów oraz witamin, zwłaszcza rozpuszczalnych w tłuszczach z grupy ADEK, co może wywołać wybroczyny i zaburzenia krzepnięcia, ataksję, obwodową neuropatię, upośledzenie widzenia w nocy, skurcze mięśniowe, osteomalację lub osteoporozę, a także zaburzenia gospodarki szczawianowej z tworzeniem się w nerkach kamieni szczawianowych sprzyjających upośledzeniu funkcji nerek<sup>[5,6]</sup>. To wszystko prowadzi do znacznego zaburzenia jakości życia u pacjentów z NZT<sup>[5]</sup>. Rozpoznanie NZT nie zawsze jest łatwe. Jest stosunkowo proste, gdy procesy chorobowe powodują zaawansowane uszkodzenie z utratą co najmniej 90% miąższu trzustki. Wówczas dochodzi do znacznego zmniejszenia ilości enzymów trzustkowych wydzielanych do jelita (poniżej 10% normy), a to prowadzi do pojawienia się stolców tłuszczowych (steatorrhea)<sup>[5,6]</sup>. Trzustka posiada wysoką rezerwę czynnościową. Spośród wszystkich enzymów trzustkowych klinicznie najważniejszy jest niedobór lipazy<sup>[5]</sup>. Niestety przy mniej zaawansowanych zmianach trudno jest rozpoznać NZT, bowiem można ją wykryć tylko za pomocą testów czynnościowych. Testy czynnościowe trzustki można podzielić na bezpośrednie, które wymagają zgłębnikowania dwunastnicy (test sekretynowo-pankreozyminowy, test Lundha), i pośrednie, które nie wymagają intubacji dwunastnicy (ocena stężenia elastazy I w kale, test z kwasem p-aminobenzoowym, testy oddechowe)<sup>[5,7]</sup>. Jednak ocena

stopnia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki nie jest powszechnie wykonywana. Obecnie polecanym testem, który jest stosunkowo tani, łatwy w użyciu i powszechnie dostępny, jest oznaczanie elastazy I w kale<sup>[8]</sup>. Elastaza I jest enzymem produkowanym przez trzustkę, który uczestniczy w trawieniu białek. Enzym ten jest w postaci niezmienionej wydalany z kałem, dlatego jest bardzo przydatny w ocenie NZT. Wartości poniżej 200 µg na 1 g kału wskazują na NZT, ale im niższe stwierdzamy wartości elastazy w kale, tym bardziej zaawansowana jest niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki<sup>[9]</sup>. Test jest bardzo czuły w ciężkiej NZT, ale w łagodnej i umiarkowanej postaci ZNT jego czułość jest znacznie mniejsza. Do pierwotnej niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki mogą doprowadzić takie schorzenia jak przewlekłe zapalenie trzustki, ciężkie, ostre zapalenie trzustki, rak trzustki, częściowa lub całkowita resekcja trzustki, mukowiscydoza<sup>[9]</sup>. Ponadto niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki może być spowodowana zwężeniem przewodu trzustkowego przez łagodne lub złośliwe nowotwory, a zmniejszona, endogenna stymulacja trzustki prowadząca do NZT może pojawić się w enteropatii trzewnej, nieswoistych zapaleniach jelit, po zabiegach na przewodzie pokarmowym (żołądek, jelita)<sup>[9]</sup>. Ponadto NZT była obserwowana u znaczącej liczby pacjentów z cukrzycą typu I i typu 2<sup>[9]</sup>. Do rzadkich chorób prowadzących do NZT należą: zespół Shwachmana-Diamonda, zespół Johansona-Blizzarda, niedobory wrodzone enzymów (np. trypsyny, lipazy, amylazy, enterokinazy), guz neuroendokryny, somatostatynowy (somatostatinoma) lub leczenie somatostatyną, ponieważ ten neuropeptyd jest jednym z najsilniejszych inhibitorów wydzielania trzustkowego<sup>[9]</sup>. Jednakże najczęstszą przyczyną prowadzącą do niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki jest przewlekłe zapalenie trzustki (PZT).

## Przewlekłe zapalenie trzustki

Jest to choroba po raz pierwszy opisana przez Cawleya w 1788 r. u młodego mężczyzny z cukrzycą i wyniszczeniem<sup>[10]</sup>. Niestety wobec braku w tamtym czasie właściwego leczenia, w tym NZT i cukrzycy, zmarł on w młodym wieku, a w badaniu pośmiertnym stwierdzono zwapnienia w trzustce. PZT charakteryzuje się przewlekłym procesem zapalnym w trzustce, który na ogół prowadzi do nieodwracalnego zaniku mięszu, włóknienia oraz stopniowego rozwoju niewydolności zewnątrzwydzielniczej i wewnątrzwydzielniczej trzustki<sup>[4,6]</sup>. Choroba przebiega przez wiele lat podstępnie, fazami, z okresami

zaostrzeń oraz remisji klinicznej. Od drugiej połowy XX wieku zauważalny jest znaczny wzrost zapadalności na PZT z jednoczesnym zmniejszaniem się wieku występowania pierwszych objawów tej choroby. Moment ujawnienia się NZT jest uzależniony od przyczyny wywołującej proces patologiczny w trzustce. W alkoholowym i w późnym idiopatycznym PZT niewydolność zewnątrzwydzielnicza rozwija się stosunkowo wcześnie (z reguły po 6 latach od rozpoznania), z kolei w idiopatycznym, wczesnym przewlekłym zapaleniu trzustki na ogół po 20 latach<sup>[11,12]</sup>. W tzw. tropikalnym PZT niewydolność wewnątrz- i zewnątrzwydzielnicza występuje w bardzo wczesnym stadium choroby zapalenia trzustki<sup>[13]</sup>. Najważniejszym i najczęstszym objawem przewlekłego zapalenia trzustki są nawracające bóle brzucha, często nasilają się po jedzeniu, co powoduje, że pacjenci unikają regularnego spożywania posiłków, co prowadzi do postępującego niedożywienia i wyniszczenia<sup>[2,9]</sup>. Utrata masy ciała, przynajmniej w okresach zaostrzeń, pojawia się u wszystkich osób. Kolejne objawy wynikają z niewydolności trzustki. W zaawansowanym stadium choroby dochodzi do NZT, a to prowadzi do zespołu złego wchłaniania z biegunką tłuszczową. Upośledzone trawienie białek jest mniej istotne, gdyż chorzy mogą to kompensować, zwiększając ilość białka w diecie, co nie nasila dolegliwości brzusznych<sup>[7]</sup>. Zaburzenia wchłaniania węglowodanów występują w przebiegu PZT bardzo rzadko, ponieważ zmniejszone wydzielanie amylazy trzustkowej jest kompensowane sekrecją pozatrzustkową tego enzymu. Rozpoznanie przewlekłego zapalenia trzustki we wczesnym stadium choroby jest bardzo trudne, natomiast w postaci zaawansowanej postawienie właściwej diagnozy umożliwia typowy obraz kliniczny oraz stwierdzenie charakterystycznych zmian w badaniach dodatkowych: zdjęcie rentgenowskie jamy brzusznej, USG i/lub TK jamy brzusznej, cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (MRCP), ultrasonografia endoskopowej (EUS) z możliwością pobrania tkanki trzustkowej do badania histopatologicznego oraz testy czynnościowe trzustki<sup>[4,7,14,15]</sup>. Każdy pacjent z podejrzeniem PZT powinien mieć wykonany test czynnościowy już na początku choroby, ponieważ może się zdarzyć, że nie uwidoczniły zmian w badaniach obrazowych, a pojawią się objawy sugerujące NZT<sup>[9]</sup>. Wówczas w celu rozpoznania PZT konieczne jest wykazanie nieprawidłowości w testach czynnościowych trzustki. Rekomendowanym testem jest oznaczanie elastazy I w kale, które powinno być wykonane na początku choroby i powtarzane co 12 miesięcy<sup>[9]</sup>.

## Mukowiscydoza

Mukowiscydoza (cystic fibrosis) to choroba uwarunkowana genetycznie dziedziczona autosomalnie recesywnie. W jej przebiegu dochodzi do zaburzeń wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, co prowadzi do powstania gęstego śluzu i postępującego uszkodzenia zajętych narządów, zwłaszcza płuc i trzustki. NZT występuje u około 90% chorych<sup>[17]</sup>.

## Leczenie za pomocą enzymów trzustkowych

Najważniejszym wskazaniem do leczenia preparatami enzymów trzustkowych (pankreatyna) jest NZT w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki oraz innych chorób opisanych powyżej, zwłaszcza zwężenia dróg żółciowych i przewodu trzustkowego głównego wskutek choroby nowotworowej, mukowiscydozy lub po przebyciu resekcji trzustki<sup>[9,16]</sup>. Ponadto w niektórych schorzeniach przewodu pokarmowego może dochodzić do łagodnego lub umiarkowanego nasilenia NZT, a stosowanie enzymów trzustkowych może zmniejszać dolegliwości<sup>[17,18]</sup>. Do takich schorzeń (niedotyczących trzustki) można zaliczyć przebytą gastrektomię, kamicę żółciową, chorobę trzewną, choroby zapalne jelit, dyspepsję czynnościową, a nawet chorobę wrzodową<sup>[17,18]</sup>. Pamiętać należy, że w tych schorzeniach preparaty enzymów trzustkowych są stosowane pomocniczo, objawowo, w mniejszych dawkach i nie zastępują właściwego leczenia<sup>[17,18]</sup>. Istnieją także doniesienia o korzyściach z leczenia preparatami enzymów trzustkowych u niektórych chorych z cukrzycą, zespołem jelita nadwrażliwego lub nasilonej nadkwasocie, ale wymaga to przeprowadzenia dalszych badań w celu udowodnienia takiego postępowania. Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia substytucyjnego enzymami trzustkowymi jest rozpoznanie NZT oraz zaburzeń trawienia, niezależnie od stopnia biegunki tłuszczowej oraz występowania lub braku innych objawów<sup>[7,19]</sup>. Nadrzędnym celem leczenia jest zapobieganie utracie masy ciała, pojawieniu się objawów NZT, zapobieganie niedoborom witamin, a także poprawa odżywienia pacjentów<sup>[7,19,21]</sup>. Pankreatyna jest wyciągiem pochodzącym z trzustek zwierzęcych, na ogół wieprzowych, który zawiera lipazę, proteazę i amylazę<sup>[7,17]</sup>. Na przełomie ostatnich lat dokonał się postęp wiedzy o substytucji enzymami trzustkowymi, który doprowadził do powstania nowoczesnych leków. Warto podkreślić, że trzustka posiada dużą rezerwę czynnościową i dopiero utrata powyżej 90% miazyszu powoduje występowanie objawów NZT. Ponie-

waż ta funkcja trzustki jest trudna do bezpośredniego zmierzenia, to dawkowanie enzymów trzustkowych w NZT opiera się na ogół na efekcie klinicznym, tzn. ustąpieniu objawów klinicznych, zwłaszcza biegunki tłuszczowej, a nie na wynikach badań. W celu skorygowania zespołu złego wchłaniania spowodowanego niewydolnością egzokrynną trzustki potrzebna jest suplementacja odpowiadająca 5-10% dobowego wydzielania enzymów trzustkowych<sup>[21]</sup>. Odpowiada to ok. 30 000 j.m. (IU) lub 90 000 USP lipazy na posiłek. Dla oceny konkretnego preparatu bardzo ważna jest aktywność enzymatyczna dla lipazy, amylazy i proteazy. Aktywność enzymatyczna wyrażana jest w różnych jednostkach, najczęściej w PhEur, FIP i USP<sup>[9]</sup>. Jednostki FIP i PhEur są sobie równe, a jednostki amerykańskie USP mają odpowiednie przeliczniki<sup>[9]</sup>. W przypadku lipazy 1 jednostka IU = 3 jednostkom FIP/USP/PhEur<sup>[9,20]</sup>. Rekomendowane dawki lipazy mieszczą się w przedziale 25 000-75 000 IU do głównego posiłku oraz 10 000-25 000 IU dla przekąsek<sup>[21]</sup>. Nowe randomizowane badania wykazały skuteczność suplementacji enzymami trzustkowymi w NZT z wykorzystaniem preparatów dojelitowych, powlekanych minimikrosfer w dawkach od 40 000 do 80 000 jednostek lipazy do głównych posiłków i połowa tej dawki do przekąsek<sup>[22]</sup>. Z kolei badania nad zastosowaniem dojelitowych, powlekanych mikrosfer wykazały podobną efektywność dla dawek od 10 000 do 40 000 jednostek lipazy na posiłek, co wskazuje na brak korelacji pomiędzy dawką a odpowiedzią na lek dla tych preparatów<sup>[23]</sup>. Według najnowszych, będących w przygotowaniu do druku rekomendacji polskich, minimalna zawartość lipazy w preparacie do głównego posiłku w przypadku chorych na PZT z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki powinna zawierać 30 000-40 000 j. PhEur, a w przypadku przekąsek połowę tej dawki. W przypadku przyjmowania przez pacjenta dużych ilości enzymów trzustkowych zaleca się, aby połowa dawki tego preparatu była polykana na początku jedzenia, a druga połowa w połowie posiłku<sup>[21]</sup>. Umożliwia to najbardziej równomierne rozproszenie enzymów w treści pokarmowej. Zaleca się preparaty zawierające mieszaninę lipazy, proteazy i amylazy rozmieszczonych w mikrokapsułkach o średnicy poniżej 2 mm, co umożliwia dobrą dystrybucję w pokarmie zawartym w żołądku i swobodny pasaż do dwunastnicy. Na ogół przyczyną niepowodzenia leczenia preparatami enzymów trzustkowych jest przyjmowanie za małych dawek. Wówczas należy zwiększyć ilość enzymów trzustkowych, kierując się efektem klinicznym<sup>[21]</sup>. Niezwykle ważne jest także szczegółowe wytłumaczenie pacjentom zasad leczenia. W przypad-

ku dalszego niepowodzenia leczenia można spróbować dodania do terapii leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego (IPP lub H<sub>2</sub>-bloker) oraz wykluczenie innych przyczyn bólów i biegunki, a dopiero na koniec ograniczenie w diecie przyjmowanych tłuszczów<sup>[21,24]</sup>. Ponadto preparaty enzymów trzustkowych mogą być stosowane w leczeniu objawowym u wybranych chorych z bólami brzucha w przebiegu PZT. Leczenie to opiera się na hipotezie występowania ujemnego sprzężenia zwrotnego w osi dwunastniczo-trzustkowej. Zakłada ona, że po suplementacji wraz z posiłkiem enzymów trzustkowych dojdzie do zmniejszonego wydzielania cholecystokininy, a następnie do obniżenia ciśnienia w przewodach trzustkowych i ostatecznie do zmniejszenia dolegliwości bólowych. Jednak dowody wpływu tych preparatów na zmniejszenie dolegliwości bólowych uzyskane z dostępnych badań są niejednoznaczne. Do końca nie wiadomo, którzy pacjenci uzyskają najlepszą korzyść z tego typu leczenia. Uważa się, że najwięcej zyskują pacjenci z mniej zaawansowaną chorobą, tzw. „chorobą małego przewodu”, zwłaszcza kobiety z idiopatyczną przyczyną choroby<sup>[24]</sup>. Istotnej korzyści nie osiągają osoby z tzw. „chorobą dużego przewodu” o etiologii alkoholowej<sup>[24]</sup>. Niemniej warto u wybranych chorych z PZT spróbować leczenia tymi preparatami w celu uzyskania efektu przeciwbólowego. Preparaty enzymów trzustkowych są uważane za bezpieczne i rzadko są przyczyną objawów niepożądanych (ból brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia, nieprawidłowe stolce, biegunka, zaparcia, reakcje nadwrażliwości, inne)<sup>[17,25]</sup>. Uważam, że mogą być z powodzeniem stosowane przez lekarzy rodzinnych, przy okresowej kontroli chorych przez specjalistów. Umiejętne ich podawanie może istotnie zmniejszyć dolegliwości i poprawić jakość życia dużej liczby pacjentów z powyżej opisanymi dolegliwościami, a zwłaszcza z NZT. Na polskim rynku powszechnie dostępne są nowoczesne preparaty, np. Lipancrea i Kreon. W dawkowaniu tych preparatów należy brać pod uwagę wyżej wymienione rekomendacje, jednakże w praktyce klinicznej z uwagi na koszty terapii zaczyna się na ogół leczenie od dawek niższych, zwiększając dawkę w zależności od potrzeb klinicznych.

#### Piśmiennictwo:

1. Sarles H.: Definitions and classifications of pancreatitis. *Pancreas* 1991, 6: 470-474.
2. DiMagno M.J., DiMagno E.P.: Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006, 22: 487-497.
3. Lankisch P.G., Schmidt I., König H. i wsp.: Not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1998, 42, 551-554.
4. Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C. i wsp.: English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis. Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 2015, 53, 1447-1495.
5. Pezzilli R., Andriulli A., Bassi C. i wsp.: Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2013, 13, 38-42.
6. Etemad B., Whitcomb D.C.: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001, 120, 682-707.
7. Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk: Wielka Interna. Gastroenterologia cz. I pod red. Dąbrowski A.
8. Lohr J., Oliver M., Frulloni L.: Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J* 2013, 1, 79-83.
9. Lohr J., 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* 2016, 1-72.
10. O'Reilly D.A., Kingsnorth A.N.: A brief history of pancreatitis. *J. R. Soc. Med.* 2001, 94, 130-132.
11. Mullhaupt B., Truninger K., Ammann R.: Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study. *Z. Gastroenterol.* 2005, 43, 1293-1301.
12. Balakrishnan V., Nair P., Radhakrishnan L., Narayanan V.A.: Tropical pancreatitis- a distinct entity, or merely a type of chronic pancreatitis? *Indian J. Gastroenterol.* 2006, 25, 74-81.
13. Okazaki K.: Autoimmune-related pancreatitis. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2001, 4, 369-375.
14. Mayerle J., Hoffmeister A., Werner J. i wsp.: Chronic pancreatitis- definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2013, 110(22): 387-93.
15. Catalano M.F., Sahai A., Levy M. i wsp.: EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest. Endosc.* 2009, 69, 1251-1261.
16. Gong S., Shen W.W., Guo Q. i wsp.: Pancreatic enzymes for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Surg Pract* 2013, 17:134-139.
17. Pietrzak J.: Aktualne poglądy na leczenie wyciągami enzymów trzustkowych na przykładzie preparatu Lipancrea. *Terapia I Leky* 2000, XXVI-II/L/1, 43-46.
18. Gullo L.: Indication for pancreatic enzyme treatment in non-pancreatic digestive diseases. *Digestion* 1993, 54(suppl.2), 43-47.
19. Safdi M., Bekal A., Martin S. i wsp.: The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006, 33, 156-162.
20. Żuk K., Czkwianiec E., Dębowska M. i wsp.: Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2011, 6(6): 339-352.
21. Sikkens E.C., Cahen D.L., Kuipers E.J. i wsp.: Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Practice & Research Clin Gastroenterology* 2010, 24: 337-347.
22. Thorat V., Reddy N., Bhatia S. i wsp.: Randomised clinical trial: The efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 4000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 36, 426-436.
23. Vecht J., Symersky T., Lamers C. i wsp.: Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *J Clin Gastroenterol* 2006, 40, 721-725.
24. Enwelu C., Thabano L.: Pain management in chronic pancreatitis: taming the beast. *Clin Exp Gastroenterol* 2013, 6: 167-171.
25. De la Iglesia D., Huang W., Szatmary P. i wsp.: Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2016, 0, 1-13.