

ENTERALNA I PARENTERALNA ISHRANA U AKUTNOM PANKREATITISU

Dragana Mijač, Goran Janković

**S a ` e t a k:** Nutricija bolesnika u toku akutnog pankreatitisa (AP) predstavlja slo`en medicinski problem. AP u blagom do umereno teškom obliku dodatna ishrana nije potrebna jer nutritivni status bolesnika nije kompromitovan za kratko vreme bolesti. Međutim, kod bolesnika sa te`im oblikom AP nutricija ima veliki zna`a zbog prevencije katabolizma, negativnog bilansa azota, pothranjenosti, hipovolemije, i dr. patofiziološki mehanizama koji pogoršavaju prognozu bolesti. Prednost ima enteralna ishrana jer odr`ava integritet mukoze, čime se smanjuje propustljivost creva za endotoksin i druge bakterijske produkte, kao i translokacija bakterija. Pored toga je jeftinija i skopčana sa manje komplikacija, a primenjena putem jejunuma ne dovodi do stimulacije pankreasne sekrecije. Totalna parenteralna ishrana se preporučuje kod bolesnika sa teškim oblikom AP sa komplikacijama kao što su fistule i prolongirani ileus. U toku AP mo`e doći do smanjenja protoka krvi u pankreasu, zbog sekvestracije tečnosti i hipovolemije, stoga je nadoknada tečnosti u ranoj fazi AP od izuzetnog značaja. Od posebnog je značaja sastav i energetska vrednost nutrijenata, obzirom da u toku AP mo`e doći do porasta bazalnog metabolizma, kao i do metaboličkih poremećaja. Smanjena tolerancija glukoze uz oštećenu sekreciju insulina mo`e dobrim delom biti korigovan davanjem insulina, ali je transjejunalna primena glukoze ipak najslabiji stimulus za pankreasnu sekreciju. Obezbeđivanje adekvatnih količina aminokiselina posebno je značajna u prisustvu pothranjenosti zbog pankreasne insuficijencije i alkoholizma. Pored toga, glutamin iz lumena creva je glavni nutritivni sastojak za eterocite. Primena emulzija lipida, bilo putem i.v. infuzija ili putem jejunuma je bezbedna, uz praćenje njihovih vrednosti u krvi.

K l j u č n e r e č i: akutni pankreatitis, enteralna ishrana, infekcije, nadoknada tečnosti, nutrijenti.

A b s t r a c t: Adequate nutritional support can be a major medical problem in acute pancreatitis. Patients with mild to moderate form of AP may resume a normal diet and nutritional support is not required, as they have a disease which is short lived. However, in patients with severe form of AP, nutritional support is mandatory, due to prevention of catabolism, large nitrogen losses, malnutrition hypovolemia and other pathophysiological mechanisms that worsen the prognosis. The enteral nutritional has the advantage here, because it maintains the integrity of mucosa which may diminish intestinal permeability to endotoxin and diminish bacterial translocation. Besides that it's cheaper and associated with less complications and applied via jejunum does not stimulate pancreatic secretion. The total parenteral nutritional (TPN) is recommended in patients with the severe form of AP and complications like

Institut za bolesti digestivnog sistema, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Srbije, Dr Koste Todorovića br. 6, Tel. 011/361-7777/3727, e-mail: dmijac@eunet.yu

fistulas and prolonged ileus. During the course of AP a decrease in pancreatic blood flow may occur due to sequestration of fluid and hypovolemia. Therefore early fluid resuscitation in AP is of vital importance. Substrates and energy value of nutrients are also important, because during the course of AP there may be an increase in the basal metabolism, as well as metabolic changes. Lower glucose tolerance due to decrease in insulin sensitivity and impairment in insulin secretion, can be corrected by exogenous insulin administration. Nevertheless, the transjejunal route of glucose of malnutrition due to pancreatic fistula and alcoholism, providing of adequate quantities of amino acids is essential besides that, glutamine is the major fluid for enterocytes. The administration of lipids either by i.v. route or jejunal route is safe with monitoring of their blood levels.

Key words: acute pancreatitis, enteral nutritional, infections, fluid resuscitation, nutrients.

Uvod

Varenje i apsorpcija hrane predstavljaju kompleksan proces koji zahteva mnogostruku i interaktivnu gastrointestinalnu sekreciju, kao i apsorptivnu, motornu i cirkulatornu funkciju (1). Humani pankreas sekreduje, više od 10 različitih enzima, zajedno sa vodom i bikarbonatima. Ovi enzimi vrše hidrolizu makronutritijenata (lipida, proteina i uglj. hidrata) u lumenu creva (2).

Postprandijalno, regulacija pankreasne sekrecije predstavlja deo integrisanog motornog sekretornog odgovora. Mada hrana predstavlja najvažniji fiziološki stimulans, pankreasna sekrecija se vrši i u periodu gladovanja (između obroka) i precizno je regulisana i koordinisana (3).

Pankreasna sekrecija zavisi od sastava i fizičkih osobina hrane: raznovrsna, kašasta hrana indukuje dužni odgovor, nego homogena, ili tečna hrana, istog energetskeg sastava. Količina masti, uglj. hidrata i proteina u hrani, takođe utiče na dužinu i enzimski sastav pankreasnog lučenja.

Najvažniji mehanizam koji indukuje postprandijalnu pankreasnu sekreciju je prisustvo hrane u duodenumu, što izaziva vagusni-holenergički refleks i oslobađanje regulatornih peptida, naročito holecistokinina, koji neuralnim i humoralnim putem izaziva pankreasnu sekreciju (4).

Patofiziologija akutnog pankreatitisa i nutriticija

Bez obzira na etiologiju, u AP postoji indukcija autodigestije pankreasa i peripankreasnog tkiva, koja nastaje aktivacijom proteolitičkih enzima pankreasa i njihovim prodorom u tkivo. Stoga, osnovni princip u lečenju AP je koncept 'pankreasnog odmora', što podrazumeva izbegavanje svih bolika stimulacije egzokrine sekrecije

pankreas. Primena enteralne i parenteralne ishrane, kod bolesnika sa AP, mo' e uticati na egzokrinu pankreasnu sekreciju (5). Stoga je put davanja hrane veoma va'an u AP. Parenteralna ishrana ne dovodi do stimulacije egzokrinog pankreasa, što nije slučaj sa enteralnom ishranom, osim ishrana putem jejunuma koja takođe ne stimuliše egzokrinu pankreasnu sekreciju.

U toku AP dolazi do specifičnih i nespecifičnih metaboličkih poremećaja. Pod uticajem zapaljenja, sepse i bola, bazalni metabolizam raste, dovodeći do povećane energetske potrošnje. Ako je AP komplikovan sepsom, oko 80% bolesnika se nalaze u hipermetaboličkom stanju, sa ubrzanim bazalnim metabolizmom za 1,4-1,5 puta, i velikim gubitkom azota od 20-40 g/dn (6). Ovi metabolički poremećaji su veoma slični onim, koji se javljaju u toku traume, gladovanja, itd. Stanje perzistentnog negativnog balansa azota je klinički povezano sa značajno povećanim mortalitetom (7). Obzirom da je obezbeđivanje adekvatnog kalorijskog unosa u cilju postizanja pozitivnog balansa azota i sprečavanja pothranjenosti, od izuzetnog značaja, pristalice PN, zastupaju stav, da je stoga veoma va'no primeniti TPN, rano u toku AP (7, 8). Ali, danas se daje prednost enteralnoj ishrani, i u ranoj fazi kod bolesnika sa teškim oblikom pankreatitisa, jer se time mo' e smanjiti te' ina bolesti, incidenca nazokomijalnih infekcija i du' ina trajanja sistemske zapaljenjske reakcije (9), dok se TPN preporučuje samo kod bolesnika sa komplikacijama kao što su ileus, apscesi, fistule (10).

Infekcije u akutnom pankreatitisu

Kod bolesnika sa AP mo' e doći do razvoja infekcije. One mogu biti prouzrokovane translokacijom bakterija iz gastrointestinalnog trakta (GIT), ili nastaju jatrogeno, u toku primene TPN (intravenskim kateterom).

Beger i saradnici su pronašli crevne bakterije u pankreasu kod 50% bolesnika sa nekrozom pankreasa, nastalom u toku teškog oblika AP, stoga translokacija bakterija iz creva u pankreas mo' e biti put širenja infekcije (11, 12). Primećeno je da i u mnogim drugim teškim stanjima, kao što su teške traume, opekotine, velike abdominalne operacije, GIT mo' e da bude mesto odakle potiče imuno inflamatorni odgovor. U ovim stanjima dolazi do hipoperfuzije u splahnhičnoj cirkulaciji, koja mo' e da dovede do oštećenja funkcije barijere creva i posledičnih infekcija, koje zatim dovede do multiorganske disfunkcije (13, 14).

Ishrana enterocita se obavlja iz crevnog sadr'aja, stoga enteralni put ishrane mo' e da sačuva integritet mukoze, a time i njenu odbrambenu ulogu u prevenciji translokacije bakterija. Kada je integritet mukoze oštećen, dolazi do translokacije bakterija i njihovih produkata, koje pokreću celularni imuni odgovor da oslobađa citokine, što dovodi do infekcije, koja mo' e da rezultira sepsom (15). Randomizirana studija kod bolesnika sa teškim oblikom AP, pokazala je da su bolesnici na enteralnoj

ishrani imali manje septičkih i drugih komplikacija u poređenju sa grupom bolesnika na TPN. Pored toga, troškovi TPN su bili znatno viši (16).

Do sada su rađena brojna klinička ispitivanja primene TPN, čiji rezultati ukazuju da se kod ovih bolesnika mnogo češće javljaju infekcije i septičke komplikacije, koje su povezane sa primenom intravenskih karaktera (17). U randomiziranoj kliničkoj studiji, pokazano je da kod bolesnika koji su u toku preoperativne pripreme primili TPN, incidenca teških septičkih komplikacija je bila 2,5 puta veća u odnosu na grupu bolesnika koji su bili na oralnoj ishrani (18).

Nadoknada tečnosti

AP se u 80% bolesnika javlja u blagom do umerenom teškom obliku, koji prolazi nakon 3-7 dana, stoga dodatna ishrana nije potrebna jer nutritivni status bolesnika nije kompromitovan za tako kratko vreme (tabela 1). Međutim, u 20-25% bolesnika se javlja te'ak oblik AP, koji mo'e da dovede do oštećenja više organa, razvoja nekroznog oblika pankreatitisa i fatalnog ishoda. Pothranjenost mo'e dodatno da doprinese ovakvom progresivnom toku bolesti, zbog čega nutricija ovih bolesnika ima veliki značaj (tabela 2). U toku rane faze AP, postoji veoma tanka granica između blagog oblika njegovog prelaza u te'ak oblik AP. U ovoj fazi se mo'e javiti smanjenje protoka u pankreasu i splanhničnoj mikrocirkulaciji zbog sekvestracije tečnosti, te pankreasi protok mo'e da padne za 73%, dok arterijski krvni pritisak mo'e ostati nepromenjen. Nastala ishemija je najverovatnije odgovorna za dalja oštećenja acinusnih ćelija, sa posledičnom intraćelijskom aktivacijom digestivnog enzima, koji dovode do prelaska blagog oblika pankreatitisa u parenhimsku nekrozu. Pankreasnoj nekrozi i infekciji se pridru'uje imuno inflamatorna reakcija, u najvećem broju letalnih ishoda AP (19, 20), a koja se manifestuje kao spektar poremećaja, počev od sindroma sistemske zapaljenjske reakcije, do sepse i multiorganske insuficijencije (21).

Obzirom da je hipovolemija sa posledičnom splanhničnom ishemijom vrlo važan faktor u patogenezi i prognozi AP, treba odmah otpočeti sa nadoknadom tečnosti u ranoj fazi bolesti: tečnost (fiziološki rastvor i rastvor Ringer laktata) treba davati u količini od 6-10 l/dn, ili više, prema diurezi i CVP. U toku prva tri dana, bolesnici mogu da akumuliraju 6-12 l tečnosti i 600-1200 ml Na (22).

Ugljeni hidrati

U toku AP mo'e doći do poremećaja u metabolizmu glukoze, koji se karakteriše smanjenom tolerancijom glukoze, smanjenom osetljivošću tkiva na insulin i oštećenom sekrecijom insulina, usled oštećenja beta ćelija Langerhansovih ostrvaca. Kom-

TABELA 1. Predlog ishrane kod blagog i umerenog oblika akutnog pankreatitisa

FAZA	ISHRANA
I (2-5 dana)	- ništa per os - velikih količina tečnosti i.v. putem - analgetici
II (3-7 dana)	- ishrana sa ugljenim hidratima, - umereno zastupljeni proteini i masti
III *ako nestaje bol i vrednosti pankreasnih enzima padaju	- normalna ishrana - izbegavanje većih količina masti

TABELA 2. Predlog ishrane u teškom obliku akutnog pankreatitisa

SASTAV	KOLIČINA
proteini ili aminokiseline	1,2-1,5 g (2 g)/kg/dn
ugljeni hidrati	4-6 g/kg/d*
masti	do 2 g/kg/dn*
UKUPNA ENERGETSKA VREDNOST	25-35 kcal/kg/dn*

*treba izbeći prekomerno unošenje
kalorija, posebno kod gojaznih osoba

binacija hepatičke i periferne insulinske rezistencije i primarne insuficijencije beta ćelija (kao posledica pankreasne inflamacije), dovodi do intolerancije glukoze, stimulacije glukoneogeneze, katabolizma proteina i hiperglikemije (22, 23). Ovaj poremećaj može većim delom biti korigovan davanjem egzogenog insulina, ali u ranim fazama bolesti treba biti veoma oprezan sa intravenskom primenom glukoze, čak i sa insulinom. Međutim, pokazano je da davanje glukoze enteralnim putem – u jejunum, predstavlja najslabiji stimulus za egzokrinu pankreasnu sekreciju (24).

Proteini i amino kiseline

Bolesnici sa AP nastalom na terenu hronično pankreatitisa (npr. pankreatitis alkoholne etiologije), mogu da imaju, kao pridruženu komponentu, pothranjenost,

kao posledicu hroničnog alkoholizma i/ili hronične pankreasne insuficijencije. Kod ovih bolesnika, dugotrajna neakdevatna ishrana, dovodi do hipoalbuminemije i niskih intracelularnih vrednosti amino kiselina, koje se javljaju i pre pojave akutnog ataka (25). Posebno je značajan glutamin koji ima centralno mesto u metabolizmu drugih amino kiselina i predstavlja važan substrat u procesu regeneracije tkiva i funkcijama imunog sistema. Pored toga glutamin, resorbovan iz lumena creva, predstavlja osnovni izvor energije za enterocite i limfocite, i ima ulogu u prevenciji povećanja propustljivosti intestinalne mukoze i nastanka njene atrofije (26). Iz ovih razloga, enteralni put ishrane je nezamenljiv i nutritivni status bolesnika ne može biti popravljen primenom isključivo TPN.

Lipidi

Hiperlipidemija se često javlja u toku AP. Visok nivo triglicerida može da bude uzročni faktor u nastanku AP, ali se umereno povećanje triglicerida može javiti i kao posledica AP. Uprkos ovim činjenicama, intravenske infuzije lipida ne stimulišu pankreasnu sekreciju i ne pogoršavaju bolest. Lipidi dati putem operativne jejunostome ili nazojejunalne sonde, izazivaju samo minimalnu stimulaciju egzokrine pankreasne sekrecije (27). Stoga je prihvaćeno da je davanje emulzija lipida u AP (bilo putem i.v. infuzija ili putem jejunuma) bezbedno, uz praćenje njihovih vrednosti u krvi u cilju prevencije hipertrigliceridemije.

Zaključak

Na osnovu izloženog, postavljeni su novi principi u lečenju AP:

- rano otpočeti sa intenzivnom rehidracijom
- smanjiti pankreasnu stimulaciju do minimalnog nivoa
- održati integritet GIT-a
- umanjiti sistemski zapaljenjsku reakciju
- izbeći jatrogene komplikacije (sepsa prouzrokovane kateterom)

Nadoknada tečnosti je neophodna u svim oblicima AP. Agresivna EN ili PN nije neophodna u blagim do umereno teškim oblicima AP. Enteralna ishrana putem endoskopski plasirane jejunalne sonde je prihvatljiva kod lečenja bolesnika sa teškim oblikom AP, doprinosi kliničkom poboljšanju, toku i ishodu bolesti. EN snosi značajno manje troškove od TPN. Postojeće komplikacije (pankreasni ascites, formiranje fistula, kolekcije tečnosti) nisu kontraindikacija za EN. U stanjima kada EN nije moguća (prolongirani paralitički ileus), potrebno je primeniti PN, ali se ona tada treba kombinovati sa malim količinama EN.

Literatura

1. Isenman R., Berger H. G.: Natural history of acute pancreatitis and the role of infection. *Clinical Gastroenterology J.* 28; 291–301, 1999.
2. Soeters B., Sobotka L.: Malnutrition and the reaction to acute illness or trauma. U: *Basics in clinical nutrition*, Sobotka L., House galen, Praha, 27–9, 2000.
3. Glišić Lj.: Poremećaji pankreasa. U: *Specijalna klinička patologija*, Stefanović S., Medicinska knjiga Beograd-Zagreb; 541–62, 1990.
4. Allison S. P.: Malnutrition, disease and outcome. *Nutrition*, 16; 590–6, 2000.
5. Lobo D. N., Memon E. A., Allison S. et al.: Evolution of nutritional support in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2000; 695, 2000.
6. Guillou P. J., Sedman P. C., Monson J. R. et al.: Modifications of lymphocyte function by fatty acids-biological and clinical implications. U: *Nutritional modulation on the immune response*, Brennan T. G., Cunningham-Randles, Marcel Dekker, Inc., New York, 369–91, 1992.
7. Sitzman J. V., Steinborn P. A., Zinner M. J.: Total parenteral nutrition and alterate energy substrates in treatment of severe acute pancreatitis. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 136; 311–17, 1989.
8. Kalfarentzos F. E., Karavias D. D., Karatzas T. M. et al: Total parental nutrition in severe acute pancreatitis. *J. of the American College of nutrition* 10; 156–62, 1991.
9. Meier R., Sobotka L.: Nutritional support in acute and chronic pancreatitis. U: *Basics in clinical nutrition*, Sobotka L., Allison S. P., House Galen, Prague, 189–97, 2000.
10. Beger H. G., Bittner R., Bucher M.: Bacterial contamination of pancreatic necrosis – a prospective clinical study. *Gastroenterology* 103; 1902–8, 1986.
11. Gianotti L., Munda R., Alexander J. W. et al: Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis. *Pancreas* 5; 551–8, 1993.
12. Runkel N. S., Moody F. G., Smith G. S. et al: The Role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J. of Surg. Research* 51; 18–23, 1991.
13. Ryan C. M., Schmidt J., Lewandowski K. et al: Gut macromolecular permeability in pancreatitis correlates with severity of disease in rats. *Gastroenterology* 104; 890–5, 1993.
14. Wels F. K., Farmery S. M., MacLennan K. et al: Gut barrier function in malnourished patients. *Gut* 42; 396–401, 1998.
15. Kalfarentzos F. E., Kehagias J., Mead N., et al: Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of randomized prospective trial. *J. Surg.* 1665; 84–95, 1997.
16. Studygroup VATPN: Perioperative total parental nutrition in surgical patient. *New Engl. J. of Med.* 325; 525–32, 1991.

17. Widdson A. L., Karanjia N. D.: Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *British J. of Surg.* 80; 148–54, 1993.
18. Isenman R., Bucher M. W.: Infection and acute pancreatitis. *British J. of Surg.* 81; 69–4, 1994.
19. Goris R. J.: Multiple organ failure: whole body inflammation? *Schweiz Medizinische Wochenschrift* 119; 347–53, 1989.
20. Shaw J. H., Wolfe R. R.: Glucose, fatty acid and urea kinetics in patients with acute pancreatitis. The response to substrate infusion, and, total, parenteral nutrition. *Annals of Surgery* 204; 665–72, 1986.
21. Pitchumoni C. S., Agarwal N., Jain N. K.: Systemic complications of acute pancreatitis. *American J. of Gastroenterol.* 83; 597–606, 1988.
22. Lobo D. N., Memon M. A., Allison S. P. et al: Evolution of nutritional support in acute pancreatitis. *J. Surg.* 87; 695–713, 2000.
23. Blackburn G. L., Williams L. F., Bistram B., et al: New approaches to the management of acute pancreatitis. *Amer. J. of Surg.* 131; 114–24, 1976.
24. Tesinsky P.: Nutritional care of pancreatitis and complications. *Cur. Op. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2; 295–301, 1999.
25. Marulendra S., Kirby D. F.: Nutritional support in pancreatitis. *U: Nutrition in Clinical Practice*, Marulendra S. Dervenis, Prague, 45–53, 1995.