Učinkovitost enteralne prehrane u liječenju bolesnika s akutnim pankreatitisom

Poropat, Goran

Doctoral thesis / Disertacija

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:188:682623

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Image not found or type unknown

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

Goran Poropat

UČINKOVITOST ENTERALNE PREHRANE U LIJEČENJU BOLESNIKA S AKUTNIM PANKREATITISOM

Doktorski rad

U Rijeci, 2014.

Mentor rada:

Prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.

Doktorski rad obranjen je dana_____u/na_____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1._____

2._____

3._____

4._____

5._____

Rad ima_____listova.

UDK:_____

Ovaj doktorski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Rijeka u suradnji s Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Disease Group, McMaster University, Hamilton (Ontario), Kanada.

Zahvaljujem se mentoru, prof. dr. sc. Davoru Štimcu, dr. med., na pomoći i usmjeravanju tijekom izrade i oblikovanja ovog doktorskog rada, na otvorenu umu i vjerovanju u uspjeh.

Hvala Nini i Andreju, jer ste moj čitav svijet...

...don't cry or be afraid,

some things only can be made

in the storm...

Sažetak

Cilj istraživanja: usporediti učinkovitost i štetnost pojedinih vrsta pripravaka enteralne prehrane, kao i usporediti enteralnu prehranu u odnosu na totalnu parenteralnu prehranu i pristup liječenja bez nutritivne potpore u bolesnika s akutnim pankreatitisom. Dodatni cilj uključuje i procjenu učinkovitosti i štetnosti enteralne prehrane u ovisnosti o težini bolesti.

Materijali i metode: temeljem opsežne i sustavne pretrage literature, ovaj sustavni pregled obuhvaća sva randomizirana klinička istraživanja u kojima se određeni oblik enteralne prehrane uspoređuje s drugim oblikom nutritivnog pristupa liječenju (druga enteralna formula, totalna parenteralna prehrana ili pristup bez nutritivne potpore) akutnog pankreatitisa kao kontrolom. Iz studija koje ispunjavaju uključne kriterije prikupljeni su podaci o karakteristikama istraživanja te primarnim i sekundarnim ishodima. Primarni ishodi obuhvaćaju mortalitet bilo kojeg uzroka, sindrom sustavnog upalnog odgovora, organsko zatajenje i nuspojave, dok sekundarne ishode čine lokalne septične komplikacije, ostale lokalne komplikacije, ostale infektivne komplikacije, serumska koncentracija C-reaktivnog proteina i duljina trajanja hospitalizacije. Analiza je provedena računalnim programom *Review Manager* inačica 5.2, primjenom *fixed-effect* i *random-effects* modela meta-analize. Rezultati su izraženi kao relativni rizik (RR) za dihotomne podatke i razlika aritmetičkih sredina (MD) za kontinuirane podatke, u oba slučaja s 95% intervalima pouzdanosti. Analiza je provedena po *intention-to-treat* principu.

Rezultati: pretraživanjem literature je ukupno pronađeno 1308 publikacija. Izostavljanjem dvostrukih rezultata i publikacija koje nisu randomizirana istraživanja ili nisu povezane s tematikom sustavnog pregleda, preostala je 41 studija, od kojih je temeljem uključnih kriterija

25 uključeno u sustavni pregled i meta-analizu. Imunonutricija u odnosu na kontrolu značajno smanjuje mortalitet bolesnika (RR 0,49; 95% CI 0,29 do 0,80), dok značajna razlika u ostalim ishodima s obzirom na manjak prikaza podataka u studijama nije dokazana. Sličan je učinak utvrđen i za podgrupu bolesnika s teškim akutnim pankreatitisom. Analiza enteralne prehrane s probioticima ukazala je na značajno manju učestalost organskog zatajenja (RR 0,77; 95% CI 0,62 do 0,97) i lokalnih septičnih komplikacija (RR 0,60; 95% CI 0,41 do 0,89), ali isključivo primjenom *fixed-effect* modela zbog značajne heterogenosti među studijama. Pojavnost ostalih infektivnih komplikacija bila je značajno manja u skupini liječenoj probioticima (RR 0,56; 95% CI 0,32 do 0,98). U jednoj studiji ove analize utvrđen je značajno veći broj ozbiljnih nuspojava, koje su rezultirale značajno većom učestalošću organskog zatajenja i smrtnosti. Zbog visokog rizika pristranosti i manjkavosti u dizajnu studije, provedena je *post hoc* analiza s isključenjem rezultata iste. Time je utvrđen dodatni blagotvorni učinak probiotika na spomenute ishode. Primjena semielementarnih formula značajno je smanjila smrtnost (RR 0,33; 95% CI 0,20 do 0,54), učestalost organskog zatajenja (RR 0,42; 95% CI 0,32 do 0,56), broj lokalnih septičnih komplikacija (RR 0,40; 95% CI 0,30 do 0,55) i ostalih lokalnih komplikacija (RR 0,48; 95% CI 0,34 do 0,67). Ostali su ishodi bili slični u obje grupe ispitanika. Procjenu učinkovitosti polimernih enteralnih formula bilo je moguće provesti na temelju samo dvije studije, bez utvrđenog značajnog učinka na sve analizirane ishode. Slični rezultati na većinu kliničkih ishoda bolesti dobiveni su analizom dvije studije koje su enteralnu prehranu obogaćenu vlaknima uspoređivale s kontrolom, uz statistički značajno kraće vrijeme hospitalizacije (MD -9,28; 95% CI -13,21 do -5,35) i manji broj ostalih lokalnih komplikacija (11/28 naspram 24/32; P=0,008). Samo je jedna studija istraživala imunonutriciju obogaćenu probioticima i vlaknima, zbog čega

meta-analizu nije bilo moguće provesti, a opisuje značajno kraće vrijeme hospitalizacije (P=0,01). Analizom podgrupa utvrđeno je da je primjena bilo kojeg oblika enteralne prehrane značajno učinkovitija od totalne parenteralne prehrane u smanjenju smrtnosti (RR 0,33; 95% CI 0,21 do 0,54) i organskog zatajenja (RR 0,39; 95% CI 0,30 do 0,52), uz podjednak broj nuspojava liječenja. Enteralna prehrana pokazala se boljom od pristupa bez nutritivne potpore u smanjenju mortaliteta (RR 0,50; 95% CI 0,29 do 0,86), dok zbog manjka prikazanih podataka nije bila moguća meta-analiza preostalih primarnih ishoda. Sekvencijskom analizom studija za one analize ishoda mortaliteta koje su pokazale statistički značajan rezultat, utvrđena je dovoljna količina i snaga dokaza u slučaju usporedba semielementarnih formula i kontrole te bilo koje enteralne prehrane i totalne parenteralne prehrane.

Zaključak: izradom Cochrane sustavnog pregleda i provedbom meta-analize dostupnih literaturnih dokaza prikazani su podatci učinkovitosti i štetnosti primjene različitih oblika enteralne prehrane u bolesnika s akutnim pankreatitisom, s posebnim osvrtom na bolesnike s teškim oblikom bolesti, kao i prednosti, odnosno nedostatci pojedinih nutritivnih terapijskih pristupa. Dodatkom imunomodulatornih tvari enteralnoj prehrani ustanovljeno je značajno smanjenje smrtnosti, ali zbog relativno ograničenog broja uključenih bolesnika potrebna su daljnja istraživanja. Primjena probiotika je kontroverzna i potenijalno povezana s povećanim rizikom razvoja ozbiljnih komplikacija te se njihova rutinska primjena ne može preporučiti. Međutim, zbog heterogenosti i nekonzistentnosti rezultata dodatne strogo kontrolirane i dobro dizajnirane studije su potrebne s ciljem određivanja njihove stvarne štetnosti, odnosno dobrobiti. Semielementarne formule predstavljaju najšire istraživani i primjenjivani oblik enteralne prehrane u akutnom pankreatitisu s jasnom značajnom prednošću u odnosu na

prvenstveno totalnu parenteralnu prehranu u poboljšanju kliničkog ishoda i preživljenja bolesnika. Općenito, enteralna prehrana pokazala se učikovitijom u odnosu na totalnu parenteralnu prehranu, kao i pristup bez nutritivne potpore u bolesnika a akutnim pankreatitisom.

Summary

EFFICACY OF ENTERAL NUTRITION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

Objectives: this thesis aimed to compare the beneficial and harmful effects of specific enteral nutrition formulations, as well as to compare enteral nutrition to total parenteral nutrition and no nutritional intervention in patients with acute pancreatitis. An additional aim was to evaluate the beneficial and harmful effects of enteral nutrition depending on disease severity.

Materials and methods: based on extensive and systematic database searches this systematic review comprises randomized clinical trials comparing a specific type of enteral nutrition formulation to a control consisting of another type of nutritive therapeutical approach (ie, other type of enteral formulation, total parenteral nutrition or no nutritional intervention) in acute pancreatitis. From trials fulfilling the inclusion criteria, characteristics of studies and data regarding primary and secondary outcomes were extracted. Primary outcomes include all-cause mortality, systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and adverse events, while secondary outcomes refer to local septic complications, other local complications, other infective complications, C-reactive protein concentrations, and length of hospital stay. The analysis was carried out using *Review Manager 5.2*, with both the fixed-effect and random-effects model. Results were expressed as risk ratios (RR) for dichotomous data, and mean difference (MD) for continuous data, both with a 95% confidence interval (CI). The analysis was based on an intention-to-treat principle.

Results: searches identified a total of 1308 publications. By eliminating duplicates, as well as non-randomized trials and trials not related to the topic of the review, 41 trials were assessed

for eligibility and eventually 25 were included in the systematic review and meta-analysis. Immunonutrition compared to control significantly decreased mortality (RR 0.49; 95% CI 0.29 to 0.80), while no significant difference was shown for other outcomes due to a smaller number of studies included. A similar effect was determined in the subgroup of patients with severe acute pancreatitis. Analysis of enteral nutrition with probiotics showed a significantly lower incidence of organ failure (RR 0.77; 95% CI 0.62 to 0.97) and local septic complications (RR 0.60; 95% CI 0.41 to 0.89), but only by the fixed-effect model due to significant heterogeneity between studies. The occurrence of other infective complications was significantly lower in the probiotics group (RR 0.56; 95% CI 0.32 to 0.98). One study from this analysis found a significantly higher number of serious adverse events, which resulted in higher mortality and number of organ failure. Because of a high risk of bias and possible study design flaws, a *post-hoc* analysis with exclusion of data from this trial was performed. An additional beneficial effect of probiotics on the above mentioned outcomes was noted. The use of semi-elemental formulas significantly reduced mortality (RR 0.33; 95% CI 0.20 to 0.54), occurrence of organ failure (RR 0.42; 95% CI 0.30 to 0.55) and other local complications (RR 0.48; 95% CI 0.34 to 0.67). Other outcomes were similar in both groups. Efficacy assessment of polymeric enteral formulations was possible for only two trials, with no significant effects regarding all assessed outcomes. Similar results on the majority of clinical outcomes were obtained by the analysis of two trials comparing fiber-enriched enteral nutrition to control, with a significantly shorter length of hospital stay (MD -9.28; 95% CI -13.21 to -5.35) and a lower number of other local complications (11/28 versus 24/32; P=0.008). Only one trial assessed the use of immunonutrition enriched with probiotics and fibers, therefore a meta-analysis was not

plausible, showing a significantly shorter length of hospital stay (P=0.01). Subgroup analysis confirmed that any type of enteral nutrition used is significantly more effective than total parenteral nutrition in reduction of mortality (RR 0.33; 95% CI 0.21 to 0.54) and organ failure (RR 0.39; 95% CI 0.30 to 0.52), with a similar number of adverse events. Enteral nutrition has proven better than no nutritional intervention in reduction of mortality (RR 0.50; 95% CI 0.29 to 0.86), while meta-analysis of other primary outcomes was not possible due to lack of data. Trial sequential analysis for meta-analyses of mortality which showed significant difference, confirmed a sufficient amount and power of evidence in case of comparing semi-elemental formulations to control, and any type of enteral nutrition to total parenteral nutrition.

Conclusion: by conducting a Cochrane systematic review and meta-analysis of available literature data, evidence of the beneficial and harmful effects of different enteral nutrition formulations in patients with acute pancreatitis was analyzed. Addition of immunomodulatory agents to enteral nutrition showed significant decrease in mortality, but because of a relatively limited number of patients included further research is required. The use of probiotics is controversial and potentially associated with an increased risk of developement of serious adverse events, therefore their routine application cannot be recommended. However, due to significant heterogeneity and incosistency of results additional rigorously controlled and well-designed trials are needed to determine their potential efficacy or harms. Semi-elemental formulations represent the most widely researched and used type of enteral nutrition in acute pancreatitis with a clear significant benefit over mainly total parenteral nutrition in improving patients clinical outcome and survival. Generally, results showed that enteral nutrition is more

effective than total parenteral nutrition, as well as no nutritional support in patients with acute pancreatitis.

Ključne riječi

Akutni pankreatitis; enteralna prehrana; totalna parenteralna prehrana; komplikacije; mortalitet; meta-analiza; medicina utemeljena na dokazima

Key words

Pancreatitis, Acute; Enteral nutrition; Parenteral Nutrition, Total; Complications; Mortality; Meta-Analysis; Medicine, Evidence-Based

Sadržaj

1 Uvod i pregled područja istraživanja 1
1.1 Što su Cochrane sustavni pregledi? 1
1.2 Meta-analiza kao osnovna metoda Cochrane sustavnih pregleda 4
1.3 Anatomija i fiziologija gušterače 5
1.4 Definicija, epidemiologija i etiopatogeneza akutnog pankreatitisa 6
1.5 Dijagnostika i procjena težine akutnog pankreatitisa 9
1.6 Liječenje akutnog pankreatitisa - uloga enteralne prehrane 14
2 Cilj istraživanja 20
3 Materijali i metode 21
3.1 Kriteriji za uključivanje studija 21
3.2 Kriteriji za uključivanje bolesnika 22
3.3 Vrste intervencije i mjere ishoda 23
3.4 Metode pretraživanja literature 24
3.5 Selekcija studija i prikupljanje podataka iz uključenih studija 25
3.6 Ispitivanje metodološke kvalitete uključenih studija 26
3.7 Statistička obrada podataka 26
3.7.1 Post hoc analiza osjetljivosti 29
3.8 Sekvencijska analiza studija 29
4 Rezultati 32
4.1 Rezultati pretrage literature i karakteristike uključenih studija 32
4.2 Imunonutricija 36
4.3 Probiotici 40
4.3.1 *Post hoc* analiza osjetljivosti 48
4.4 Semielementarne enteralne formule 49
4.5 Polimerne enteralne formule 54
4.6 Vlaknima obogaćene enteralne formule 55
4.7 Imunonutricija obogaćena probioticima i vlaknima 57

4.8 Ostale analize podgrupa 57
4.8.1 Studije koje uspoređuju enteralnu prehranu i totalnu parenteralnu prehranu 57
4.8.2 Studije koje uspoređuju enteralnu prehranu i placebo 59
4.8.3 Studije koje uspoređuju enteralnu prehranu i odsutnost intervencije 59
4.8.4 Studije koje obuhvaćaju bolesnike s teškim akutnim pankreatitisom 60
4.8.5 Nazojejunalni pristup u odnosu na nazogastrični pristup 61
4.8.6 Rani početak (<48 sati) u odnosu na kasni početak (>48 sati) primjene enteralne prehrane 62
4.8.7 Početak peroralnog unosa ≤7 dana u odnosu na početak peroralnog unosa >7 dana nakon prijema u bolnicu 63
4.8.8 Studije s visokim rizikom pristranosti u odnosu na studije s niskim rizikom pristranosti 63
4.9 Sekvencijska analiza studija 63
5 Rasprava 68
6 Zaključci 83
7 Literatura 86
8 Životopis pristupnika 99
9 Prilozi 103

1 Uvod i pregled područja istraživanja

Ovo istraživanje izrađeno je kao Cochrane sustavni pregled svih dostupnih relevantnih istraživanja na području primjene enteralne prehrane u liječenju bolesnika s akutnim pankreatitisom. Istraživanje je provedeno po pravilima Cochrane kolaboracije primjenom standardizirane statističke i znanstvene metodologije.

1.1 Što su Cochrane sustavni pregledi?

Cochrane sustavni pregledi predstavljaju sustavne preglede istraživanja u zdravstvu, koji se sastoje od pronalaženja relevantnih istraživanja iz različitih, uključujući i neobjavljenih izvora, selekcije studija na temelju jasno definiranih kriterija, sistematičnog prikupljanja i analize podataka te njihove adekvatne sinteze. Autori Cochrane sustavnih pregleda vođeni su unaprijed strogo određenim kriterijima, koji se odnose na cjelokupnu metodologiju izrade ovih istraživanja i služe se eksplicitnim i reproducibilnim metodama kako bi stvorili sažeti prikaz pouzdanih rezultata, odnosno informacija, koje mogu utjecati na donošenje specifičnih odluka u zdravstvu. Kako bi navedene informacije bile što vjerodostojnije, striktnim pravilima provedbe ovih istraživanja nastoji se smanjiti potencijalna pristranost te rizik sustavne i slučajne pogreške (1).

Cochrane sustavni pregledi su danas međunarodno prepoznati kao znanstvene publikacije najvišeg standarda u kontekstu medicine utemeljene na dokazima. Pojam medicine utemeljene na dokazima (engl. *evidence based medicine*) predstavlja savjesnu, eksplicitnu i razumnu primjenu najboljih dostupnih medicinskih dokaza u donošenju odluka o liječenju i njezi bolesnika kao pojedinca. Ona se temelji na integraciji individualnog kliničkog iskustva, odnosno vještina i sposobnosti koje kliničar stječe u svakodnevnom radu, želja i potreba pacijenata te

najboljih postojećih dokaza dostupnih sustavnim pretraživanjem literature (2). Medicina utemeljena na dokazima sastoji se od selektivnog, učinkovitog i bolesniku usmjerenog pretraživanja literature, procjene informacija i ugrađivanja istih u svakodnevnu kliničku praksu (1).

Cochrane sustavni pregledi u osnovi obuhvaćaju tri vrste znanstvenih radova: sustavne preglede intervencija, sustavne preglede točnosti dijagnostičkih testova i sustavne metodološke preglede. Tome se pridodaju i tzv. osvrti na sustavne preglede (engl. *overviews of reviews*) koji obuhvaćaju sustavne preglede različitih intervencija za istu bolest odnosno zdravstveni problem. Vjerojatno najznačajnija karakteristika Cochrane sustavnih pregleda je postojanje protokola istraživanja, kojim se unaprijed i na jasan način definiraju kriteriji i pravila provedbe čitavog istraživačkog postupka. Cochrane protokoli, kao i sami sustavni pregledi, jasno su strukturirani te je njihova izrada u unaprijed definiranom formatu omogućena primjenom specifičnog računalnog programa razvijenog od strane Cochrane kolaboracije. Uz osnovne podatke o autorima na samom početku nalazimo i definirane vremenske intervale odnosno datume održavanja i ažuriranja sustavnih pregleda. Na strukturirani sažetak istraživanja nastavlja se sinopsis istraživanja ili laički sažetak pisan jednostavnim jezikom. Glavni dio teksta sastavljen je od uvoda u kojem se na način razumljiv i čitateljima koji nemaju medicinsko obrazovanje objašnjava priroda problematike koja se istražuje. Potom autori navode i razrađuju razloge važnosti provedbe specifičnog istraživanja, prikazuju teoretsku osnovu učinkovitosti ili štetnosti određene intervencije te jasno definiraju ciljeve vlastitog istraživanja. Odjeljak o metodama jasno opisuje čitavu znanstvenu i statističku metodologiju korištenu u sustavnom pregledu, s posebnim osvrtom na kriterije uključivanja relevantnih studija, ispitanika i intervencija,

analiziranih mjera ishoda te načina pretraživanja literature i prikupljanja podataka. Cochrane kolaboracija razvila je poseban sustav kritičke analize rizika pristranosti uključenih studija s ciljem smanjenja sustavne pogreške u istraživanju. Uz popis citiranih referenca, tekst protokola završava spomenutim odjeljkom, dok tekst sustavnog pregleda dodatno sadrži strukturirani prikaz rezultata, raspravu i zaključak sustavnog pregleda. Navedeni su protokoli podvrgnuti kritičkoj analizi većeg broja recenzenata te su po eventualno provedenim potrebnim promjenama dodatno evaluirani i validirani od strane uredništva specifične grupe Cochrane kolaboracije. Naposljetku, Cochrane protokol biva objavljen i kao takav javno dostupan u sklopu Cochrane baze podataka sustavnih pregleda (engl. *Cochrane database of systematic reviews*). Objavljeni protokoli su nepromjenjivi i autori su obvezni pridržavati se protokola istraživanja u postupku izrade sustavnog pregleda, kako bi se na adekvatan način minimalizirala mogućnost pristranosti autora i rizik sustavne pogreške (1).

Po objavljivanju protokola autori provode sustavno pretraživanje literature unaprijed definiranom i od strane Cochrane kolaboracije odobrenom strategijom pretraživanja koja je objavljena u protokolu. Pretraživanje osim različitih elektroničkih baza podataka, najčešće obuhvaća pretragu lista referenci pronađenih studija, direktno kontaktiranje autora studija i drugih izvora s ciljem pronalaženja eventualnih neobjavljenih istraživanja i podataka. Slijedi procjena pronađenih istraživanja s obzirom na uključne i isključne kriterije, prikupljanje potrebnih podataka i njihova analiza te prikaz rezultata. Karakteristike uključenih i isključenih studija dodatno su tablično prikazane zbog bolje preglednosti. Završni dio sustavnog pregleda čini rasprava, koja obuhvaća kritičko sagledavanje rezultata i njihovo tumačenje u kliničkom kontekstu te zaključci koji iz dobivenih rezultata proizlaze.

1.2 Meta-analiza kao osnovna metoda Cochrane sustavnih pregleda

Cochrane sustavni pregledi se najčešće, iako ne u potpunosti, zasnivaju na meta-analizi, odnosno statističkom kombiniranju podataka iz različitih pojedinih studija kako bi ostvarili jedan sveobuhvatni rezultat. Adekvatno provedene meta-analize mogu priskrbiti precizniju procjenu učinka neke intervencije u odnosu na pojedine studije. One olakšavaju istraživanje i utvrđivanje konzistencije dokaza kroz studije te omogućavaju uočavanje različitosti ili heterogenosti među studijama. Samim time, meta-analize smanjuju rizik sustavne pogreške i pristranosti.

Sustavno sažimanje dostupnog znanja danas je od iznimne važnosti s obzirom na izrazitu znanstvenu produktivnost i napredak na području medicine, kao i na čestu ograničenost dostupnosti određenim podatcima. Sistematizacijom podataka meta-analizama omogućava se stvaranje konciznih i organiziranih izvora znanja, kojima se smisleno sažimaju i međusobno povezuju podaci većeg broja studija iste tematike. Ujedno se smanjuje potreba provođenja velikih multicentričnih istraživanja, koja s obzirom na veliki broj ispitanika u značajnoj mjeri utječu na percepciju učinka određene intervencije, ali su kao takva s logističke i ekonomske strane gledišta izrazito zahtjevna za provođenje te ukoliko su metodološki neadekvatno provedena predstavljaju potencijalni izvor pristranosti i pogrešan put u pristupu liječenja bolesnika i razumijevanju specifične problematike.

Upravo se zbog ovakvog pristupa sustavnom pretraživanju dostupnih dokaza i primjene suvremene znanstvene i statističke metodologije Cochrane sustavni pregledi svrstavaju na vrh piramide metodološke kvalitete znanstvenih publikacija današnjice i smatraju se osnovom medicine utemeljene na dokazima čiji se rezultati i zaključci mogu generalizirati na širu populaciju i koristiti u donošenju odluka o liječenju i njezi bolesnika kao pojedinca.

1.3 Anatomija i fiziologija gušterače

Gušterača ili pankreas je parenhimatozni, intraabdominalni i retroperitonealni organ, koji se iz područja konkaviteta dvanaesnika pruža lateralno na lijevu stranu do samog hilusa slezene te se u navedenom smjeru anatomski dijeli na četiri segmenta: glava, vrat, tijelo i rep gušterače. Strukturno i funkcionalno se gušterača dijeli na egzokrini i endokrini dio. Dominantni egzokrini dio organa čini oko 85% tkiva organiziranog u acinuse, jedinice građene od kružno postavljenih acinarnih stanica oko sekretornog kanalića. Sekretorni kanalići međusobnim spajanjem stvaraju veće sekretorne kanale, koji se ulijevaju u glavni pankreatični vod ili Wirsungov kanal. Isti se otvara zajedničkim otvorom s glavnim žučnim vodom na medijalnoj strani silaznog odsječka dvanaesnika u području velike duodenalne papile (tzv. velika Vaterova papila) ili zasebnim otvorom u području male duodenalne papile (tzv. mala Vaterova papila). Endokrini dio gušterače čine Langerhansovi otočići, odnosno specifične strukturne i funkcionalne jedinice sastavljene od pet vrsta stanica - alfa, beta, delta, epsilon i PP stanica. Endokrini dio čini svega 2% čitavog tkiva gušterače. Preostali dio sačinjavaju strukturno vezivno tkivo ili stroma, sekretorni kanali te vaskularne i živčane strukture (3).

Osnovna funkcija gušterače kao egzokrinog organa je sudjelovanje u procesu probave hrane izlučivanjem čitavog niza probavnih enzima - amilaze, lipaze i proteaza, koji razgrađuju sva tri osnovna oblika hranjivih tvari - ugljikohidrate, masti i bjelančevine. Amilaza se luči u aktivnom obliku i kao takva razgrađuje veće molekule ugljikohidrata, npr. škrob i glikogen, na manje jedinice poput glukoze, maltoze i maltodekstrina. Ostali se enzimi izlučuju u inaktivnom obliku kako bi se spriječila intrapankreatična aktivnost i samo oštećenje tkiva. Glavni proteolitički enzim tripsinogen prelazi u svoj aktivni oblik tripsin tek u dvanaesniku pod djelovanjem

enterokinaze, koju izlučuju epitelne stanice sluznice dvanaesnika. Tripsin potom aktivira ostale proteolitičke enzime poput kimotripsinogena, elastaze te karboksipeptidaze A i B. Oni razgrađuju složene bjelančevine na dipeptide i slobodne aminokiseline. Hidrolizu masti, odnosno triglicerida na monogliceride i slobodne masne kiseline provode lipaza i fosfolipaza A2, za čije je djelovanje potrebna prisutnost žučnih soli. Egzokrina gušterača luči i veće količine vode, bikarbonata i ostalih elektrolita, koji sačinjavaju sekret gušterače, a prosječni dnevni volumen sekrecije iznosi oko 2,5 l uz brzinu sekrecije od 0,2 do 4,0 ml/min (4).

Oko milijun Langerhansovih otočića obavlja endokrine funkcije gušterače. Alfa stanice izlučivanjem glukagona i beta stanice izlučivanjem inzulina održavaju normalnu vrijednost glikemije, odnosno razinu glukoze u plazmi. Delta stanice luče grelin, a PP-stanice pankreatični polipeptid. Oba su polipeptidni hormoni koji imaju važnu ulogu u regulaciji apetita i unosa hrane (3).

1.4 Definicija, epidemiologija i etiopatogeneza akutnog pankreatitisa

Akutni pankreatitis (AP) predstavlja relativno učestalu i potencijalno po život opasnu akutnu upalnu bolest gušterače. Incidencija akutnog pankreatitisa u razvijenim zemljama iznosi od 4,9 do 73,4 novooboljelih na 100 000 stanovnika godišnje. Posljednjih desetak godina bilježi se progresivni i stabilni porast učestalosti ove bolesti, što se u najvećoj mjeri pripisuje sve većoj učestalosti pretilosti i žučnih kamenaca u općoj populaciji, ali jednako tako i sve dostupnijom primjenom adekvatnijih dijagnostičkih metoda u otkrivanju bolesti. Akutni pankreatitis je u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) odgovoran za više od 220 000 hospitalizacija godišnje i predstavlja najčešću gastroenterološku otpusnu dijagnozu, a godišnji troškovi liječenja premašuju 2,5 milijarde američkih dolara (5, 6). Noviji podatci za Republiku Hrvatsku dostupni

su samo za sjevernu jadransku regiju te desetogodišnja incidencija u razdoblju od 2000. do 2009. godine varira od 24 do 35 novooboljelih na 100 000 stanovnika godišnje (7).

U gotovo više od 2/3 slučajeva akutni pankreatitis je uzrokovan žučnim kamencima (40-70%) ili pretjeranom konzumacijom alkohola (30-40%) (6). U ostale etiološke čimbenike ubrajaju se: hipertrigliceridemija, jatrogeni pankreatitis nastao kao komplikacija endoskopske retrogradne kolepankreatografije (tzv. post-ERCP pankreatitis), autoimuni i hereditarni oblici bolesti, kongenitalne anomalije, virusne infekcije, hiperkalcemija, traumatski pankreatitis, lijekovi i droge, itd. Gotovo 10% slučajeva nerazjašnjenog je uzroka i definira se često kao idiopatski akutni pankreatitis (8).

Različiti etiološki faktori djeluju kao okidači koji dovode do početnog oštećenja tkiva gušterače čime se pokreću daljnji patofiziološki mehanizmi progresije upale. Akutni pankreatitis uzrokovan žučnim kamencima ili bilijarni pankreatitis posljedica je najčešće koledokolitijaze, odnosno prolazne ili trajne impakcije žučnih kamenaca u zajedničkom žučnom vodu. Koledokolitijaza i opstrukcija zajedničkog žučnog voda rezultira nemogućnošću drenaže sekreta gušterače u dvanaesnik i posljedičnim porastom intraduktalnog tlaka, što najvjerojatnije dovodi do oštećenja duktalnog epitela, prodora sekreta u parenhim gušterače i oštećenja tkiva intraglandularnom aktivacijom proteolitičkih enzima (8). Mehanizam štetnog djelovanja alkohola na gušteraču nije u potpunosti poznat. Smatra se da je postojeća genetska predispozicija toksičnom učinku alkohola, uz različite druge okolišne čimbenike, odgovorna za nastanak alkoholnog pankreatitisa. Genetičke studije ukazale su da mutacije SPINK1 gena, gena kationskog tripsinogena i serinske peptidaze, koji djeluju kao inhibitori aktivacije tripsinogena mogu potaknuti razvoj AP u prisutnosti alkohola (9). Intraglandularna aktivacija enzima dovodi

do oštećenja vaskularne stijenke, acinarnih stanica i intersticija. Navedeno potiče aktivaciju endotelnih stanica i izražaj adhezijskih molekula što potiče razvoj upalnog odgovora. Razvija se poremećaj mikrocirkulacije karakteriziran vazokonstrikcijom, kapilarnom stazom i povećanom propusnošću stijenke krvnih žila što dovodi do dodatnog ishemijskog oštećenja posredovanog slobodnim radikalima kisika i nastanka edema same gušterače i peripankreatičnog tkiva. Lokalna agregacija i aktivacija neutrofila, makrofaga i limfocita dovodi do pojačane produkcije proupalnih citokina, poput interleukina 1 (IL-1), IL-6, IL-8 i faktora tumorske nekroze alfa (TNF-α). Neovisno o inicijalnom faktoru koji djeluje kao okidač, opsežnost i težina oštećenja tkiva gušterače ovisi o intenzitetu upalnog odgovora, razini proupalnih čimbenika i njihovu prevladavanju nad protuupalnim čimbenicima (IL-2, IL-10). Patofiziološki tijek teškog oblika akutnog pankreatitisa, a posljedično i klinički tijek, može se podijeliti u dvije faze. U ranoj fazi (1.-2. tjedan) patofiziološki događaji mogu rezultirati razvojem nekroze tkiva gušterače, hiperinflamatornim stanjem i sindromom sustavnog upalnog odgovora (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome* ili *SIRS*) te potencijalno organskim zatajenjem. Klinički znakovi i parametri koji definiraju razvoj SIRS-a prikazani su u Tablici 1. U kasnoj fazi, nakon drugog tjedna bolesti kao patofiziološki odgovor SIRS-u razvija se sindrom kompenzatornog protuupalnog odgovora (engl. *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome* ili *CARS*). Takvo pretjerano hipoinflamatorno stanje karakterizirano je potiskivanjem imunološkog odgovora i povećanim rizikom razvoja septičnih komplikacija, prvenstveno inficirane pankreatične nekroze uz perzistentno organsko zatajenje i visoki mortalitet (10, 11).

Tablica 1. Klinički znakovi i parametri sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS).

SIRS definiran prisutnošću ≥ 2 kriterija:
• srčana frekvencija > 90/min
• tjelesna temperatura < 36˚C ili > 38˚C
• leukociti < 4000/mm^3 ili > 12000/mm^3
• disanje > 20/min ili pCO_2^* < 32 mmHg

*parcijalni tlak ugljičnog dioksida

Rizik infektivnih komplikacija dodatno može biti povećan narušavanjem integriteta sluznice probavnog sustava, odnosno crijeva, što je dijelom potencirano terapijskim pristupom prekida peroralnog unosa s ciljem mirovanja gušterače i smirivanja upalnog odgovora. Deprivacija nutrijenata i ishemijsko-reperfuzijsko oštećenje uslijed dinamičkih hemodinamskih promjena u sklopu akutnog pankreatitisa dovode do atrofije epitela i disrupcije integriteta intestinalne sluznice, što može rezultirati narušavanjem fiziološke enteralne flore i povećanom propusnošću intestinalne barijere. Posljedica takvih promjena je pojačana translokacija bakterija i endotoksina, odnosno njihov pojačani transfer iz crijevnog lumena u krvotok i pretjerano stvaranje proinflamatornih citokina i drugih medijatora upale, što pogoršava tijek SIRS-a i povećava rizik razvoja septičnih komplikacija (10, 12).

1.5 Dijagnostika i procjena težine akutnog pankreatitisa

Dijagnoza akutnog pankreatitisa temelji se na prisutnosti najmanje dva od tri sljedeća klinička kriterija: odgovarajućoj kliničkoj slici, koja uključuje bol u trbuhu najčešće praćenu mučninom i povraćanjem; najmanje trostrukom povećanju serumske aktivnosti amilaze i/ili lipaze; morfološkim promjenama tipičnim za AP detektiranim kontrasnom kompjutoriziranom tomografijom (CT) abdomena (13). U oko 80-85% bolesnika AP se klinički prezentira kao blaga i

samoograničavajuća bolest, dok se u 15-20% slučajeva razvija teški oblik karakteriziran lokalnim i sustavnim komplikacijama (8, 14). Detaljna anamneza i fizikalni pregled bolesnika predstavljaju prvi korak u postavljanju točne dijagnoze. Uz navedene simptome, posebno u bolesnika s težim oblikom bolesti, mogu se utvrditi znakovi koji su posljedica sustavnog upalnog odgovora i hemodinamske nestabilnosti u vidu tahikardije, tahipneje, hipotenzije i povišene tjelesne temperature. Teži oblici AP javljaju se češće u osoba starijih od 55 godina, pretilih i onih s višestrukim komorbiditetima (6). Biokemijskom analizom utvrđuju se značajno povišene vrijednosti serumske amilaze i/ili lipaze, čije koncentracije gotovo odmah rastu, ali vršne vrijednosti ne koreliraju s težinom bolesti (3). Određivanje vrijednosti jetrenih enzima nije specifično za bolest, ali može ukazivati na etiologiju, dok parametri bubrežne funkcije ukazuju na stupanj hidracije i hemokoncentracije organizma i predstavljaju važan čimbenik procjene težine bolesti i učinkovitosti liječenja (15, 16). Reaktant akutne faze C-reaktivni protein (CRP) je rutinski dostupan, nespecifični upalni marker, koji se najčešće koristi u pokušaju predikcije težine akutnog pankreatitisa. Osnovni je nedostatak što se značajan porast serumske koncentracije, koji korelira s teškim oblicima bolesti bilježi tek 48 sati nakon početka bolesti s osjetljivošću između 83-100% i pozitivnom prediktivnom vrijednošću između 37-77% (17, 18). Brojna istraživanja evaluirala su niz potencijalnih biokemijskih prognostičkih čimbenika poput prokalcitonina, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α, topljivog TNF-α receptora, alfa-2 makroglobulina, fosfolipaze A2, polimorfonuklearne neutrofilne elastaze, itd. Njihovo određivanje, međutim, zbog nedostupnosti i ekonomske neisplativosti nije implementirano u rutinsku primjenu.

S obzirom na postojanje širokog spektra rizičnih čimbenika i biokemijskih markera koji ukazuju na klinički aspekt akutnog pankreatitisa, kao i na ključnu važnost ranog određivanja

težine istog, tijekom godina razvijen je veliki broj bodovnih sustava, kojima se nastojalo kvantificirati i numerički odrediti težinu bolesti. Tri najčešće korištena sustava su APACHE II (engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), Ranson i Glasgow (tzv. Imrie) sustav. Dok je APACHE II općeniti sustav klasifikacije težine i smrtnosti kritičnih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja, Ranson i Glasgow sustavi razvijeni su specifično za bolesnike s akutnim pankreatitisom. Najčešće se kao granična vrijednost koja definira visoki rizik razvoja teškog oblika akutnog pankreatitisa uzima APACHE II ≥8, Ranson ≥3 i Glasgow ≥2 (19). Više vrijednosti navedenih bodovnih sustava povezane su s većim rizikom mortaliteta. Unatoč tome što su ovi sustavi u brojnim istraživanjima ostvarili značajnu diskriminatornu vrijednost predviđanja teškog oblika bolesti i mortaliteta definiranu ROC analizom i površinom ispod krivulje od oko 0,8 te na taj način olakšali kliničarima prepoznavanje visokorizičnih bolesnika, činjenica je da isti ne ukazuju na razvoj pojedinih potencijalno preventabilnih komplikacija. Dodatni nedostatak Ranson i Glasgow kriterija je mogućnost njihova određivanja tek nakon 48 sati od prijema u bolnicu. To su osnovni razlozi zbog čega su navedeni sustavi korišteni prvenstveno u općoj procjeni kritičnih bolesnika te kao uključni kriteriji u kliničkim istraživanjima (19, 20). Od drugih evaluiranih, ali nešto rijeđe primjenjivanih bodovnih sustava navode se APACHE-O sustav, koji je zapravo APACHE II sustav modificiran uključivanjem pretilosti (engl. *obesity*) kao rizičnog faktora, te SOFA (engl. S*equential Organ Failure Assessment*) i BISAP (engl. *Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*) sustavi.

Velika važnost u procjeni težine akutnog pankreatitisa pridaje se primjeni CT-a abdomena temeljem detekcije lokalnih morfoloških promjena gušterače. Na osnovi CT analize razvijena su dva međusobno usko povezana prognostička kriterija. Balthazar kriterijima

analiziraju se lokalne promjene u smislu edema gušterače i okolnog tkiva te prisutnost peripankreatičnih tekućih kolekcija, kao lokalnih komplikacija. Zbrajanjem rezultata Balthazar sustava i procjene prisutnosti i opsega nekroze parenhima gušterače dobija se vrijednost CTSI klasifikacije (engl. *Computed Tomography Severity Index*), čiji raspon iznosi od 0 do 10, pri čemu 0 označava izostanak morfoloških promjena gušterače na CT-u, a 10 ukazuje na najteži oblik bolesti s nekrozom koja obuhvaća više od 50% tkiva gušterače uz prisutnost višestrukih peripankreatičnih tekućih kolekcija (21, 22). Međutim, zbog tehničkih ograničenja otkrivanja nekroze parenhima u ranoj fazi bolesti, primjena CT dijagnostike tijekom prvih 24 sata nije uobičajena. Veća osjetljivost postiže se primjenom metode nakon prvih 48 do 72 sata (19).

Prisutnost brojnih prediktivnih sustava i različiti načini definiranja težine akutnog pankreatitisa doveli su 1992. godine do izrade klasifikacijskih kriterija težine AP nazvanih Atlanta kriteriji. Prema navedenim kriterijima teški oblik AP definiran je jednim od sljedećih parametara: APACHE II ≥8, Ranson ≥3, prisutnost najmanje jedne lokalne komplikacije (nekroza, apsces i/ili pseudocista gušterače) ili sustavne komplikacije (šok, respiratorna insuficijencija, bubrežno zatajenje, gastrointestinalno krvarenje, diseminirana intravaskularna koagulacija i/ili teška hipokalcemija)(23). Izostanak svih navedenih kriterija definira bolest kao blagu. Nove spoznaje o akutnom pankreatitisu kao dinamičnu stanju čiji je klinički tijek promjenjiv, potreba adekvatnijeg morfološkog opisa strukturnih promjena gušterače i okolnog tkiva te dosadašnje definiranje granice težine na temelju surogatnih bodovnih sustava rezultirali su potrebom revizije navedenih Atlanta kriterija, što je učinjeno 2012. godine. Prema revidiranoj Atlanta klasifikaciji postoje dva osnovna oblika AP: intersticijski, koji je karakteriziran edemom bez razvoja nekroze, i nekrotizirajući oblik. S obzirom na težinu bolesti uvedena je nova kategorija umjerenog

pankreatitisa, koja je definirana prisutnošću lokalnih i sistemnih komplikacija i/ili prolaznim organskim zatajenjem trajanja kraćeg od 48 sati. Sistemne komplikacije, međutim, obuhvaćaju pogoršanje postojećih komorbiditeta poput kronične opstruktivne plućne bolesti ili ishemijske bolest srca. Lokalne komplikacije obuhvaćaju: akutnu peripankreatičnu tekuću kolekciju, pseudocistu, akutnu nekrotičnu kolekciju i inkapsuliranu nekrozu (13).

Teški oblik pankreatitisa odnosi se isključivo na oblik bolesti kompliciran perzistentnim organskim zatajenjem, bez obzira na lokalne i sustavne komplikacije. Organsko zatajenje definira se modificiranim Marshallovim bodovnim sustavom za organsko zatajenje (Tablica 2). Procjenjuju se tri organska sustava - kardiovaskularni, respiratorni i bubrežni. Ukoliko je ukupni broj bodova u bilo kojem organskom sustavu ≥2 zadovoljeni su kriteriji organskog zatajenja, koje se kod trajanja duljeg od 48 sati definira kao perzistentno. Ukoliko su navedeni kriteriji prisutni u dva ili više sustava, riječ je o multiorganskom zatajenju (13, 24).

Tablica 2. Modificirani Marshallov bodovni sustav za organsko zatajenje

Organski sustav	Ukupno bodova				
	1	2	3	4	5
Respiratorni (PaO_2/FiO_2)*	> 400	301-400	201-300	101-200	< 101
Renalni (serumski kreatinin, µmol/L)	< 134	134-169	170-310	311-439	> 439
Kardiovaskularni (sistolički tlak, mmHg)	> 90	< 90, reaktivan na nadoknadu volumena	< 90, nereaktivan na nadoknadu volumena	< 90 pH < 7.3	< 90 pH < 7.2

Ukupni zbroj bodova ≥2 u bilo kojem organskom sustavu definira postojanje organskog zatajenja
*omjer parcijalnog tlaka kisika arterijske krvi i postotka kisika u udahnutom zraku

Inficirana nekroza jedna je od najtežih komplikacija AP, koja se javlja isključivo u prisutnosti akutnih nekrotičnih kolekcija ili inkapsulirane nekroze. Sumnja na postojanje inficirane nekroze postavlja se na temelju kliničkih znakova i pogoršanja bolesnikova stanja, kao i prisutnosti intraabdominalnog plina u nekrotičnim područjima na CT-u abdomena. Dodatnu potvrdu moguće je postići iglenom punkcijom nekrotičnog materijala i mikrobiološkom analizom dobivenog uzorka.

1.6 Liječenje akutnog pankreatitisa - uloga enteralne prehrane

U terapijskom pristupu bolesnicima s akutnim pankreatitisom, unatoč napretku intenzivnog liječenja, nema sepecifične terapije. Liječenje blagih oblika bolesti se u osnovi svodi na primjenu konzervativne simptomatske terapije, koja uključuje parenteralnu nadoknadu tekućine uz primjenu analgetika, antiemetika i kisika. Bolesnici s teškim oblikom bolesti zahtjevaju multidisciplinarni pristup i smještaj u jedinicama intenzivnog liječenja te pomno praćenje vitalnih parametara uz pravovremenu intervenciju s ciljem prevencije i liječenja komplikacija. Jedina specifična terapija odnosi se na liječenje bilijarnog pankreatitisa primjenom ERCP-a i ekstrakcije konkremenata iz zajedničkog žučnog voda u ranoj fazi bolesti, odnosno unutar prvih 72 sata od prijema u bolnicu. Međutim, prema dostupnim podatcima, ovaj način liječenja rezultirao je značajnim smanjenjem mortaliteta te učestalosti lokalnih i sistemskih komplikacija isključivo u bolesnika s pratećom bilijarnom opstrukcijom i bolesnicima sa znakovima infekcije bilijarnog trakta, odnosno akutnim kolangitisom. U ostalih bolesnika navedeni učinak nije potvrđen (25).

Profilaktička primjena antimikrobne terapije s ciljem prevencije infektivnih komplikacija, prvenstveno inficirane nekroze, predstavlja jednu od većih terapijskih dilema u akutnom

pankreatitisu posljednjih godina. Početna istraživanja ukazivala su na učinkovitost antibiotika u smanjenju učestalosti inficirane nekroze. Prednost se prvenstveno pridavala karbapenemima, kinolonima i visokim dozama cefalosporina, kao jedinim skupinama koje su pokazale zadovoljavajući prodor u nekrotično tkivo gušterače (26, 27). Međutim, novija bolje dizajnirana i metodološki adekvatnija istraživanja nisu potvrdila navedene prednosti profilaktičke primjene antibiotika. Cochrane sustavni pregled randomiziranih studija primjene antibiotika u akutnom pankreatitisu ukazuje na postojanje trenda smanjenja mortaliteta, ali bez dosezanja statističke značajnosti. Takav je trend prvenstveno posljedica smanjenja učestalosti nepankreatičnih infekcija, dok je utjecaj na prevenciju razvoja inficirane nekroze gušterače manje izražen. Jedini specifični antibiotik koji statistički značajno smanjuje rizik inficirane nekroze je imipenem, iako navedena meta-analiza uključuje samo tri randomizirane studije i ukupno 160 bolesnika (28). Iako profilaktička primjena antibiotika prema trenutnim smjernicama nije opravdana, nekonzistentnost postojećih dokaza ostavlja ovo pitanje otvorenim. Dokazana inficirana nekroza ili druga vrsta infekcije indikacija je primjene empirijske, odnosno ciljane antimikrobne terapije. U slučaju inficirane nekroze indicirana je perkutana drenaža inficiranog nekrotičnog materijala ili eventualna kirurška nekrektomija, dok je sterilnu nekrozu potrebno liječiti konzervativno (29, 30).

Uloga nutritivne potpore kao jedne od terapijskih sastavnica u pristupu bolesnicima s akutnim pankreatitisom predstavlja jednu od najistraživanijih i najdebatiranijih tema današnje gastroenterologije. Blagi AP nije praćen razvojem lokalnih i sustavnih komplikacija te ne predstavlja energetski zahtjevno stanje za organizam. S obzirom na relativno niski morbiditet i mortalitet, blagi oblici bolesti ne zahtjevaju specifične nutritivne intervencije, osim u slučaju već

postojeće malnutricije. Prekid peroralnog unosa nužan je samo u slučaju intolerancije hrane zbog abdominalnih bolova, mučnine ili povraćanja, ali u trajanju ne duljem od pet dana. Ukoliko kliničko stanje dopušta moguće je odmah započeti primjenu lagane dijete sa smanjenom količinom masti (31, 32). U slučaju dugotrajne perzistencije simptoma i nemogućnosti peroralnog unosa hrane indicirana je primjena enteralne prehrane (6, 33).

Teški akutni pankreatitis predstavlja hipermetaboličko stanje koje uzrokuje metabolički distres s posljedičnom pretjeranom razgradnjom bjelančevina te povećanim bazalnim metabolizmom i ukupnom potrošnjom energije. Unatoč tome, desetljećima je osnovni princip liječenja AP obuhvaćao prekid peroralnog unosa hrane s ili bez prateće primjene totalne parenteralne prehrane (TPP), a s ciljem poštede i mirovanja egzokrinog dijela gušterače kako bi se inhibiralo samo oštećenje žlijezde posredovano enzimima. Međutim, nove spoznaje patofiziologije akutnog pankreatitisa i potencijalna objašnjenja nastanka infektivnih komplikacija utemeljnih uglavnom na eksperimentalnim, a manjim dijelom i na kliničkim istraživanjima rezultirala su postepenom promjenom paradigme nutritivnog pristupa liječenju bolesnika s akutnim pankreatitisom (26, 34-36). Adekvatna nutritivna potpora ovih bolesnika je stoga indicirana i predstavlja esencijalni dio terapije. Tijekom posljednjih desetak godina proveden je veći broj istraživanja usporedbe enteralne i totalne parenteralne prehrane u liječenju AP s ciljem dokaza prednosti pojedinih oblika nutritivnog pristupa. Cochrane sustavni pregled i druge meta-analize istraživanja usporedbe navedenih oblika liječenja ukazuju na statistički značajnu prednost i učinkovitost enteralne prehrane (EP) na smanjenje sustavnih infekcija, potrebe za kirurškom intervencijom i smrtnosti ovih bolesnika, uz određeni trend smanjenja učestalosti organskog zatajenja (37, 38). Izravna primjena nutrijenata u tanko crijevo i stimulacija

metaboličke aktivnosti pomaže održavanju strukturnog i funkcionalnog integriteta intestinalne sluznice te na taj način potencijalno može utjecati na redukciju septičnih komplikacija (39). EP može ublažiti odgovor akutne faze očuvanjem metabolizma bjelančevina visceralnih organa i inhibicijom citokinskog odgovora (40). Na temelju postojećih dokaza enteralnu prehranu se preporuča primjeniti u svih bolesnika s teškim AP, a s ciljem prevencije infektivnih komplikacija, dok čvrstih dokaza o učinkovitosti EP na smanjenje učestalosti organskog zatajenja i smrtnosti u ranoj fazi bolesti nema (6).

Primjena enteralne prehrane trebala bi biti započeta što ranije u tijeku bolesti, obično unutar prvih 48 sati od prijema u bolnicu. Prednost se u većini slučajeva daje nazojejunalnom pristupu primjene, pri čemu se nutritivni pripravak otpušta direktno u tanko crijevo, točnije u predio duodenojejunalnog spoja (6). Pretpostavljalo se da se time izbjegava problem smanjenog želučanog motiliteta i retencije želučanog sadržaja, kao i moguće duodenalne opstrukcije zbog upale ili formirane pseudociste gušterače; da se omogućava doprema veće količine hranjivih tvari i energije direktno u tanko crijevo; da se osigurava adekvatnije mirovanje gušterače (41). Međutim, rezultati studija usporedbe nazojejunalnog i nazogastričnog pristupa primjene EP ne potvrđuju značajnu razliku njihove međusobne učinkovitosti i podnošljivosti, pri čemu valja naglasiti da je nazojejunalni pristup tehnički zahtjevniji i ekonomski manje prihvatljiv (42, 43). Čitav niz različitih pripravaka ili formula enteralne prehrane dostupno je za kliničku upotrebu i u različitim indikacijama. S obzirom na stupanj degradacije spojeva hranjivih stvari mogu se podijeliti u tri osnovne skupine: polimerne, oligomerne i specijalizirane formule. Polimerni pripravci sadrže intaktne bjelančevine, ugljikohidrate u obliku maltodekstrina i oligosaharida, te masti kao dugolančane masne kiseline. Oligomerne formule poznate su još pod nazivom

elementarne ili semielementarne, sastavljene od slobodnih aminokiselina, dipeptida i tripeptida, maltodekstrina i monosaharida, te srednjelančanih masnih kiselina i slobodnih masnih kiselina. Specijalizirane formule obuhvaćaju širok spektar različitih pripravaka koji su specifično modificirani i obogaćeni posebnim dodatcima. Tu se primjerice ubraja tzv. imunonutricija, odnosno EP obogaćena tvarima s potencijalno imunomodulatornim djelovanjem poput glutamina, arginina, omega-3 masnih kiselina i nukleotida. Glutamin djeluje kao genski promotor stanične zaštite i imunološkog odgovora aktivacijom PPAR-γ receptora (engl. *peroxisome proliferator-activated gamma*). Osim toga, glutamin posredstvom svog metabolita glutationa djeluje kao snažan antioksidans te stimulira produkciju arginina. Arginin utječe na sintezu dušičnog oksida i potiče vazodilataciju i protok krvi. Omega-3 masne kiseline supresivno djeluju na endotelne stanice i upalne medijatore, vjerojatno posredstvom inhibicije nuklearnog faktora kappa B (NF-κB), izdvajanjem arahidonske kiseline iz staničnih membrana te stimulacijom produkcije leukotriena B4 i prostaglandina E2. Nukleotidi djeluju kao prebiotici, odnosno tvari koje stimuliraju rast fiziološke enteralne flore (44). Od ostalih oblika specijaliziranih formula potrebno je istaknuti formule obogaćene vlaknima, pro-, pre- i sin-bioticima, te formule specifične za pojedine bolesti (45). Zbog navodne bolje podnošljivosti i intestinalne apsorpcije oligomerne formule preporučaju se u bolesnika s AP, iako nema čvrstih kliničkih dokaza prednosti njihove primjene u odnosu na druge pripravke, a ekonomska isplativost je značajno manja (46).

Važnost totalne parenteralne prehrane je značajno umanjena i danas rezervirana isključivo za situacije kada je EP kontraindicirana, odnosno slučajeve kada bolesnici istu ne podnose. Nemogućnost osiguravanja adekvatnog energetskog unosa enteralnim putem

predstavlja dodatnu indikaciju za primjenu TPP, ali tada u kombinaciji s EP (6). Totalna parenteralna prehrana nije potvrdila značajan blagotvorni učinak na mortalitet i morbiditet bolesnika s AP, kao i drugih kritičnih bolesnika, a povezuje se s povećanim rizikom infekcija, što je izravno povezano s neophodnom primjenom centralnih venskih katetera (47). Postoje ujedno brojne neinfektivne metaboličke komplikacije poput hipertrigliceridemije, hiperglikemije, steatoze jetre i nealkoholne masne bolesti jetre, povećanog rizika razvoja žučnih kamenaca i akutne upale žučnjaka te koštanih metaboličkih poremećaja poput osteopenije i osteoporoze. Jednu od težih nuspojava, koja se uglavnom javlja u teško pothranjenih bolesnika, predstavlja razvoj tzv. *refeeding* sindroma pri ponovnom unosu značajne količine nutrijenata, a može obuhvaćati komplikacije poput volumnog opterećenja s razvojem edema, poremećaja koncentracije elektrolita, deficita vitamina B1, poremećaja srčanog ritma te hiperosmolarne kome (48).

Svijest o preventabilnim rizičnim čimbenicima, razvoj prediktivnih sustava prepoznavanja visokorizičnih bolesnika te napredak na području dijagnostike i intenzivnog liječenja, međutim, do sada nisu rezultirali značajnim smanjenjem smrtnosti od AP. Sveukupna smrtnost kreće se oko 2% u općoj odrasloj populaciji, ali smrtnost teških oblika bolesti nerijetko premašuje 40% (49). Akutni pankreatitis je bolest s rastućom incidencijom, koja i dalje predstavlja globalni zdravstveno-ekonomski problem.

2 Cilj istraživanja

Ovo istraživanje ima četiri cilja:

1. Usporediti učinkovitost i štetnost specifičnih vrsta pripravaka enteralne prehrane u liječenju bolesnika s akutnim pankreatitisom
2. Usporediti učinkovitost i štetnost enteralne prehrane u odnosu na totalnu parenteralnu prehranu
3. Usporediti učinkovitost i štetnost enteralne prehrane u odnosu na princip prekida peroralnog unosa
4. Odrediti potrebu primjene nutritivne potpore s obzirom na težinu bolesti

Ovim sustavnim pregledom nastojalo se obuhvatiti sve postojeće objavljene i neobjavljene podatke o navedenoj temi i dati odgovore na postavljene ciljeve temeljem jasno definiranih kriterija i protokola po principima Cochrane znanstvene metodologije. Ujedno bi trebao pomoći kliničarima u jednostavnijem i racionalnijem pristupu liječenju bolesnika s akutnim pankreatitisom te im omogućiti primjenu medicinskih spoznaja utemeljenih na dokazima.

3 Materijali i metode

Ovo istraživanje predstavlja sustavni pregled temeljen na Cochrane metodologiji i meta-analizi odgovarajućih studija koje uspoređuju različite nutritivne pristupe u liječenju bolesnika s akutnim pankreatitisom. Sustavni pregled sastavljen je od sustavnog pretraživanja literature unaprijed definiranim strategijama pretraživanja i njihova uključivanja u analizu na temelju jasno određenih kriterija. Procjena rizika pristranosti u studijama i njihove metodološke kvalitete vrši se prema preporukama i uz pomoć alata izrađenih od Cochrane kolaboracije. Analiza i sinteza prikupljenih podataka provodi se primjenom suvremene znanstvene i statističke metodologije.

3.1 Kriteriji za uključivanje studija

Rad obuhvaća sva randomizirana klinička ispitivanja koja uspoređuju učinkovitost i štetnost određene vrste enteralne prehrane s bilo kojim drugim oblikom nutritivnog pristupa liječenju (druga EP, TPP, bez nutritivne potpore), kao i prednosti, odnosno nedostatke pojedinih vrsta određenog nutritivnog pristupa u liječenju bolesnika s akutnim pankreatitisom. Studije su uključene neovisno o njihovu publikacijskom statusu, jeziku ili zaslijepljenosti pojedinih sudionika ispitivanja. Nerandomizirane studije i druga opservacijska istraživanja pronađena pretraživanjem literature nisu uključena u analizu učinkovitosti, ali su dio analize nuspojava i štetnosti. Zabilježene nuspojave u uključenim i isključenim studijama prikazane su tablično (Prilog 1), ali su u analizu uvršteni isključivo podatci iz uključenih studija.

Dva autora su neovisno izdvojila i procijenila pronađena relevantna istraživanja te utvrdili da li ista zadovoljavaju uključne kriterije meta-analize. Cjelovite tekstove relevantnih objavljenih studija i sažetke procijenila su međusobno neovisno dva autora te izvršili prikupljanje potrebnih podataka. Ukoliko je neka studija objavljena isključivo u obliku sažetka,

ista je uključena u analizu, ako sadrži dovoljnu količinu relevantnih podataka. Potencijalne nesuglasice i razlike mišljenja riješene su raspravom i odlukom mentora.

3.2 Kriteriji za uključivanje bolesnika

U analizu su uključeni bolesnici s dijagnozom akutnog pankreatitisa definiranom prisutnošću najmanje dva od sljedeća tri kriterija:

1. bol u trbuhu karakteristična za akutni pankreatitis
2. trostruki ili veći porast aktivnosti serumske amilaze ili lipaze
3. karakteristične radiološke morfološke promjene gušterače dokazane kompjutoriziranom tomografijom (CT) abdomena

Isključni kriteriji:

1. primjena nedefiniranih formulacija enteralne prehrane
2. primjena kombinacije enteralne i totalne parenteralne prehrane
3. akutni pankreatitis nakon kirurškog zahvata
4. aktivna maligna bolest
5. bolesnici mlađi od 18 godina

3.3 Vrste intervencije i mjere ishoda

Obuhvaćene su usporedbe svih oblika enteralne prehrane s jasno određenom vrstom nutritivne formule koja se koristi u ispitivanju, bez obzira na način primjene, vrijeme početka i brzinu primjene te njeno trajanje, naspram primjene neke druge vrste enteralne nutritivne formule, totalne parenteralne prehrane, placeba ili pristupa prekida peroralnog unosa, odnosno odsutnost intervencije. Sva ostala prateća terapija je dopuštena, ukoliko je u jednakoj mjeri zastupljena u obje grupe ispitanika pojedinih studija.

Primarni ishodi:

1. mortalitet bilo kojeg uzroka
2. sindrom sustavnog upalnog odgovora
3. organsko zatajenje
4. nuspojave

Sekundarni ishodi:

1. lokalne septične komplikacije (inficirana nekroza, apsces)
2. ostale lokalne komplikacije (sterilna nekroza, tekuće kolekcije, pseudociste)
3. ostale infektivne komplikacije (upala pluća, infekcije mokraćnog sustava, septikemija, itd.)
4. serumska vrijednost C-reaktivnog proteina
5. trajanje hospitalizacije

3.4 Metode pretraživanja literature

Pretraga dostupnih publikacija relevantnih za ovaj sustavni pregled obuhvatila je sljedeće elektroničke baze podataka:

1. The UGPD Specialist Register of Clinical Trials
2. The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) u sklopu The Cochrane Library
3. MEDLINE (Pubmed)
4. EMBASE (OvidSP)
5. Science Citation Index Expanded (Web of Knowledge)

Strategije pretraživanja elektroničkih baza podataka revidirane su i odobrene od strane Cochrane kolaboracije. Potencijalne ostale relevantne studije pronađene su pregledom lista referenci već pronađenih studija te iščitavanjem objavljenih preglednih članaka. Pisanim putem su kontaktirani dostupni autori pronađenih i istraživači aktivni u navedenom području istraživanja s ciljem prikupljanja informacija o eventualnim dodatnim randomiziranim kliničkim ispitivanjima. Istraživanja koja su u tijeku pretražena su pregledom registara istraživanja *Clinicaltrials.gov* (http://clinicaltrials.gov/) i *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (http://www.who.int/ictrp/en/).

3.5 Selekcija studija i prikupljanje podataka iz uključenih studija

Dva autora su zasebno pregledavala potencijalno relevantne studije te procjenjivali da li iste zadovoljavaju definirane uključne kriterije. Sve potencijalne nesuglasice oko izbora relevantnih studija riješene su raspravom i odlukom mentora.

Prikupljanje i validaciju potrebnih podataka iz uključenih studija provela su nezavisno dva autora. U slučaju publikacija pisanih na nekom drugom stranom jeziku, osim engleskog, zatražena je pomoć oko postupka prikupljanja podataka od Cochrane kolaboracije.

Iz uključenih studija prikupljeni su sljedeći podaci:

1. primarni autor studije
2. država iz koje potječe studija
3. godina publikacije
4. dizajn studije
5. broj randomiziranih ispitanika
6. uključni i isključni kriteriji
7. karakteristike bolesnika
8. etiologija akutnog pankreatitisa
9. vrsta intervencije
10. vremenski period praćenja bolesnika

11. bolesnici koji su izgubljeni iz praćenja

12. primarni i sekundarni ishodi

13. izračun veličine uzorka

14. provedba *intention-to-treat* analize

3.6 Ispitivanje metodološke kvalitete uključenih studija

Ispitivanje metodološke kvalitete uključenih studija provedeno je primjenom alata koje preporuča Cochrane kolaboracija. Navedena se procjena temelji na kritičkoj analizi specifičnih domena, koje se odnose na pojedine aspekte provedbe uključenih randomiziranih ispitivanja, s ciljem procjene pristranosti odnosno mogućnosti sustavne pogreške u studijama. Analizirane domene obuhvaćaju: način generiranja randomizacijskog slijeda, prikrivanje razvrstavanja tj. metoda raspodjele bolesnika u studijske grupe s obzirom na randomizacijsku sekvencu, zaslijepljenost sudionika istraživanja, nepotpuni podatci, selektivno prikazivanje ishoda te ostali oblici pristranosti (npr. sukob interesa, prijevremeni prekid istraživanja, bazična neuravnoteženost grupa itd.). Svaka je od navedenih domena ocijenjena jednom od tri moguće ocjene – nizak, nejasan ili visok rizik pristranosti, odnosno metodološke ili sustavne pogreške. Ukoliko je rizik pristranosti za određenu studiju u svim navedenim domenama nizak, studija je definirana kao studija niskog rizika pristranosti. Ukoliko je bilo koja domena ocijenjena nejasnim ili visokim rizikom pristranosti, studija je definirana kao studija visokog rizika pristranosti.

3.7 Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka provedena je primjenom računalnog programa *Review Manager* inačica 5.2 (50). Dihotomni podaci prikazani su kao relativni rizik (RR) s 95%

intervalima pouzdanosti. Kada su kontinuirane mjerne ljestvice korištene za izražavanje učinka intervencije, upotrijebljena je razlika aritmetičkih sredina (MD) s 95% intervalima pouzdanosti. Ukoliko je samo jedna studija prikazala podatke određenog ishoda, nije bilo moguće provesti meta-analizu te je u tom slučaju analiza učinjena primjenom Fisherovog egzaktnog testa za dihotomne varijable i t-testa za kontinuirane podatke uz pomoć računalne programske potpore *MedCalc* inačica 12.2.1.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Čitava analiza provedena je po principu *intention-to-treat* analize, uključivanjem svih randomiziranih ispitanika bez obzira na njihovo pridržavanje protokolu pojedine studije ili razdoblju praćenja. Uključeni su ispitanici s nepotpunim ili nepostojećim podatcima u analizu senzitivnosti uvrštavanjem podataka po principu sljedeća dva scenarija (51):

1. analiza „najgoreg-najboljeg" scenarija: ispitanici kod kojih nedostaju podatci smatrani su neuspješnim ishodom u eksperimentalnoj grupi i uspješnim ishodom u kontrolnoj grupi. Nazivnik sadrži sve ispitanike studije.

2. analiza „najboljeg-najgoreg" scenarija: ispitanici kod kojih nedostaju podaci smatrani su uspješnim ishodom u eksperimentalnoj grupi i neuspješnim ishodom u kontrolnoj grupi. Nazivnik sadrži sve ispitanike studije.

U slučaju nedostatka kontinuiranih podataka, primjenjena je tzv. metoda prijenosa posljednjeg zapažanja (engl. *last observation carried forward*).

Prisutnost statističke heterogenosti studija procijenjena je Chi^2 testom s razinom statističke značajnosti $P<0,1$ te kvantitativnim određivanjem heterogenosti I^2 testom (52).

Ljevkastim grafom (engl. *funnel plot*) prikazano je eventualno postojanje pristranosti u slučaju ako pretraga rezultira s najmanje deset relevantnih istraživanja u određenoj meta-analizi (53).

S namjerom osiguravanja robusnosti podataka, meta-analiza je provedena po modelu fiksnog učinka (od engl. *fixed-effect model*) (54) i modelu nasumičnih učinaka (engl. *random-effects model*) (55). U slučaju nedostatka međusobno statistički značajne razlike rezultata dvaju navedenih modela, prikazani su isključivo rezultati dobiveni modelom fiksnog učinka. U slučaju postojanja međusobno statistički značajne razlike rezultata dvaju modela, prikazani su rezultati oba.

S ciljem utvrđivanja statistički značajnog utjecaja određenog čimbenika na ukupni rezultat meta-analize, odnosno postojanja heterogenosti podataka, provedena je analiza sljedećih podgrupa:

1. studije koje uspoređuju dvije ili više vrsta različitih formulacija enteralne prehrane
2. studije koje uspoređuju enteralnu prehranu i totalnu parenteralnu prehranu
3. studije koje uspoređuju enteralnu prehranu i placebo
4. studije koje uspoređuju enteralnu prehranu i odsutnost intervencije
5. bolesnici s teškim oblikom akutnog pankreatitisa
6. nazojejunalni pristup u odnosu na nazogastrični pristup primjene enteralne prehrane
7. rani početak (<48 sati) u odnosu na kasni početak (>48 sati) primjene enteralne prehrane

8. početak peroralnog unosa ≤7 dana nakon prijema u bolnicu u odnosu na početak peroralnog unosa >7 dana nakon prijema u bolnicu

9. studije s niskim rizikom pristranosti u odnosu na studije s visokim rizikom pristranosti

3.7.1 Post hoc analiza osjetljivosti

S obzirom na nekonzistentnost rezultata i gotovo suprotnu procjenu učinka probiotika u bolesnika s AP, koja je utvrđena u studiji Besselink i sur. (56) u odnosu na ostale studije uključene u ovu analizu, odlučeno je da se *post hoc* učini analiza osjetljivosti rezultata isključenjem rezultata navedene studije iz analize. Time se nastojao utvrditi eventualni uzrok značajne heterogenosti među studijama te procijeniti učinak intervencije bez utjecaja studije s potencijalno značajnim i ključnim nedostatcima i propustima u dizajnu i provođenju istraživanja. Analiza je provedena samo na onim rezultatima koje su u osnovnoj analizi prikazani u spomenutoj studiji.

3.8 Sekvencijska analiza studija

Sekvencijska analiza studija ili engl. *Trial Sequential Analysis* (TSA) predstavlja metodu koja kombinira veličinu informacije meta-analize, odnosno kumulativnu veličinu uzorka uključenih studija i razinu statističke značajnosti. Ova metoda predstavlja način kvantificiranja pouzdanosti rezultata kumulativnih meta-analiza prilagodbom razine značajnosti s obzirom na slučajne rezultate i ponavljano testiranje gomilajućih podataka. U pojedinačnim istraživanjima s povremenim analizama podataka, odnosno povremenim testiranjem hipoteza povećava se rizik pogreške tipa 1, tj. lažno pozitivnog rezultata, ukoliko istraživanje nema unaprijed definiranu potrebnu veličinu uzorka. Obnavljanjem meta-analiza u prosjeku svake 1 do 3 godine, vrši se ponavljano testiranje istih hipoteza na gomilajućim podatcima te se na isti način povećava rizik

pogreške tipa 1, ako se takva testiranja vrše uvijek uz konvencionalnu razinu statističke značajnosti (P<0,05). Zbog toga je izračun potrebne veličine uzorka potrebno primjeniti i u meta-analizama i ona mora biti najmanje jednaka veličini uzorka koja je potrebna za detekciju realnog učinka neke intervencije u jednoj velikoj studiji adekvatne snage. Potrebna veličina uzorka određuje se na temelju vrijednosti alfa i beta pogreške te minimalno značajnog učinka intervencije, odnosno procjenjuje se proporcija nekog ishoda u kontrolnoj skupini na temelju literaturnih podataka i procjenjuje se učinak intervencije u interventnoj skupini, najčešće kao redukcija relativnog rizika (RRR). Potrebna veličina uzorka se dodatno prilagođava s obzirom na eventualno postojanje heterogenosti među studijama.

Svaka studija pridodana meta-analizi generira Z vrijednost, koja označava položaj nekog rezultata u normalnoj raspodjeli i pri tome se izražava u dijelovima standardne devijacije. Više međusobno povezanih Z vrijednosti čini Z krivulju. P vrijednost i Z vrijednost su u potpunosti razmjenjive, odnosno Z vrijednost >1,96 odgovara P vrijednosti <0,05.

Na temelju prethodno spomenutih zadanih parametara, konstruiraju se tzv. granice sekvencijskog praćenja (engl. *sequential monitoring boundaries*) s ciljem kontrole pogreške tipa 1 i tzv. granice beskorisnosti ili nesuperiornosti (engl. *futility boundaries*) za kontrolu pogreške tipa 2. Prvim se granicama utvrđuje je li utvrđena statistički značajna razlika stvarna ili je posljedica igre slučaja, a drugim granicama nastoji se utvrditi je li izostanak statistički značajne razlike stvaran ili je posljedica nedostatne snage studija uključenih u meta-analizu.

Interpretacija TSA je sljedeća: ako Z-krivulja prelazi granice sekvencijskog praćenja, postoji dovoljna količina dokaza i daljnja istraživanja nisu potrebna. Ako Z-krivulja prelazi tzv. *futility boundaries* tada daljnja istraživanja nisu potrebna jer intervencija nema značajan učinak

na određeni ishod. U ovom radu TSA je provedena isključivo za meta-analize ishoda mortaliteta koje se rezultirale statistički značajnim rezultatom. Potrebna veličina uzorka određena je na temelju zadane incidencije mortaliteta u kontrolnoj skupini od 15% i redukciju relativnog rizika od 30% uz alfa pogrešku od 5% i beta pogrešku od 10%.

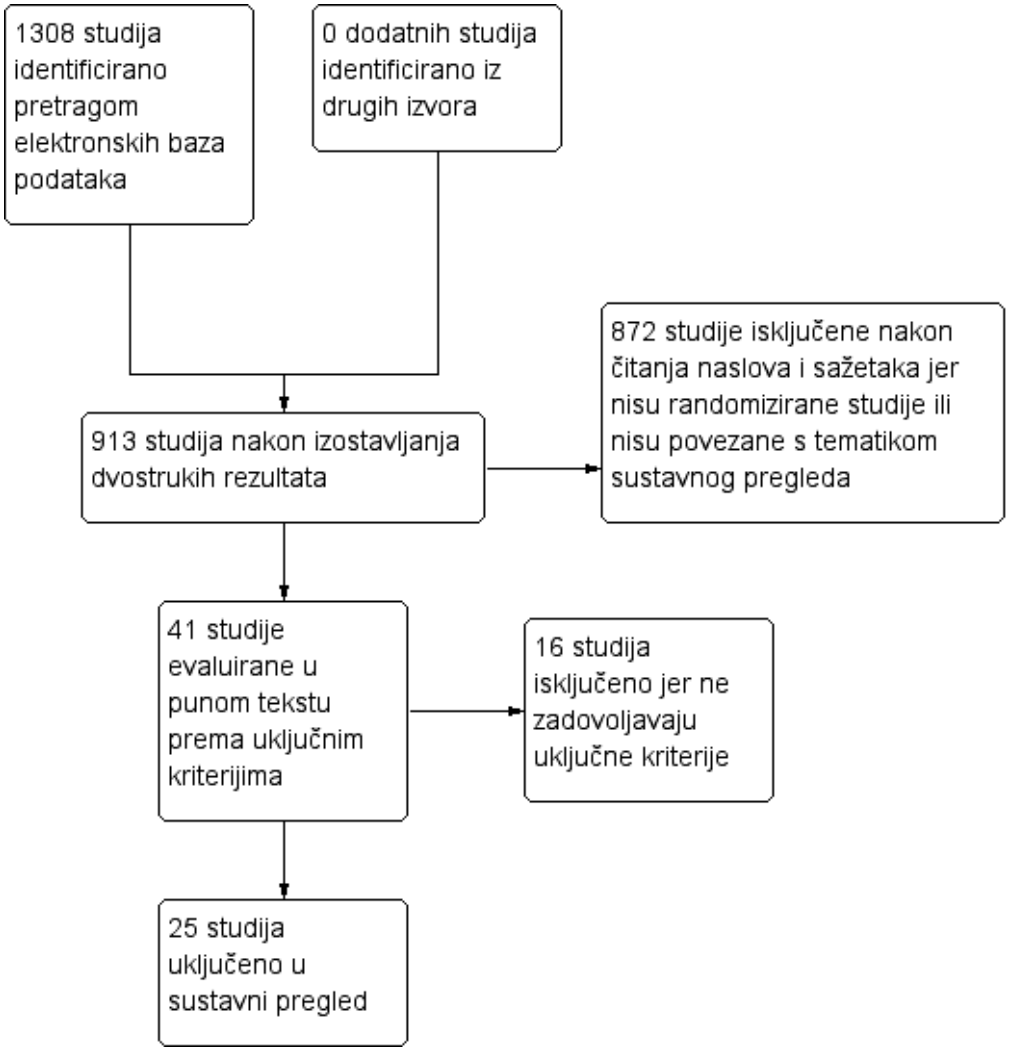
4 Rezultati

4.1 Rezultati pretrage literature i karakteristike uključenih studija

Pretraživanjem elektroničkih literaturnih baza pronađeno je ukupno 1308 publikacija, od čega je uklanjanjem duplikata preostalo 913 publikacija. Strategije pretraživanja pojedinih baza podataka prikazane su u Prilogu 2. Čitanjem naslova i sažetaka isključene su 872 publikacije, jer nisu randomizirane studije koje istražuju primjenu enteralne prehrane u akutnom pankreatitisu, jer su pregledni radovi ili radovi čija se tema ne odnosi na akutni pankreatitis. Četrdeset i jedna studija procijenjena je u cjelovitom tekstu s obzirom na uključne kriterije te je šesnaest studija isključeno jer navedene kriterije ne zadovoljavaju. Od preostalih dvadeset i pet studija, dvadeset i tri su objavljene kao cjeloviti članci, a dvije isključivo kao sažeci. Dijagram odabira studija prikazan je na Slici 1.

U uključenim studijama randomizirano je ukupno 1979 bolesnika, a među onima koje su prikazale omjer muškaraca i žena, oko 60% randomiziranih bolesnika su bili muškarci. Sve studije su dizajnirane kao randomizirana istraživanja s usporednim skupinama ispitanika. Tri studije objavljene su na kineskom jeziku (57-59), jedna na češkom (60), a ostale na engleskom jeziku. Četiri studije sastavljene su od tri usporedne skupine (58, 59, 61, 62), dok su ostale studije provedene na dvije skupine ispitanika. Zbog navedenog su pojedine grupe ispitanika međusobno uspoređivane unutar različitih analiza. Kako je u standardni oblik meta-analize moguće uključiti samo analize u parovima, dvije zasebne grupe ispitanika unutar iste studije spojene su u jednu pri čemu su podatci matematički kombinirani prema preporukama Cochrane kolaboracije. U većini studija je primjena enteralne prehrane započeta unutar 48 do 72 sata nakon prijema u bolnicu, dvije studije nisu navele vrijeme početka primjene (60, 63), dok su

samo četiri studije istraživale primjenu započetu isključivo nakon 48 sati od prijema u bolnicu (58, 59, 64, 65). U dvije studije EP primjenjena je putem nazogastrične sonde (66, 67), u jednoj peroralnim putem (61), u dvije studije nije naveden način primjene (57, 64), a sve ostale studije istraživale su nazojejunalnu primjenu EP. Duljina trajanja primjene EP u najvećem broju uključenih studija nije specificirana. Među studijama koje ističu navedeni podatak, primjena EP uglavnom se provodi u trajanju od najmanje 5 do 7 dana, pa do najviše 14 dana.

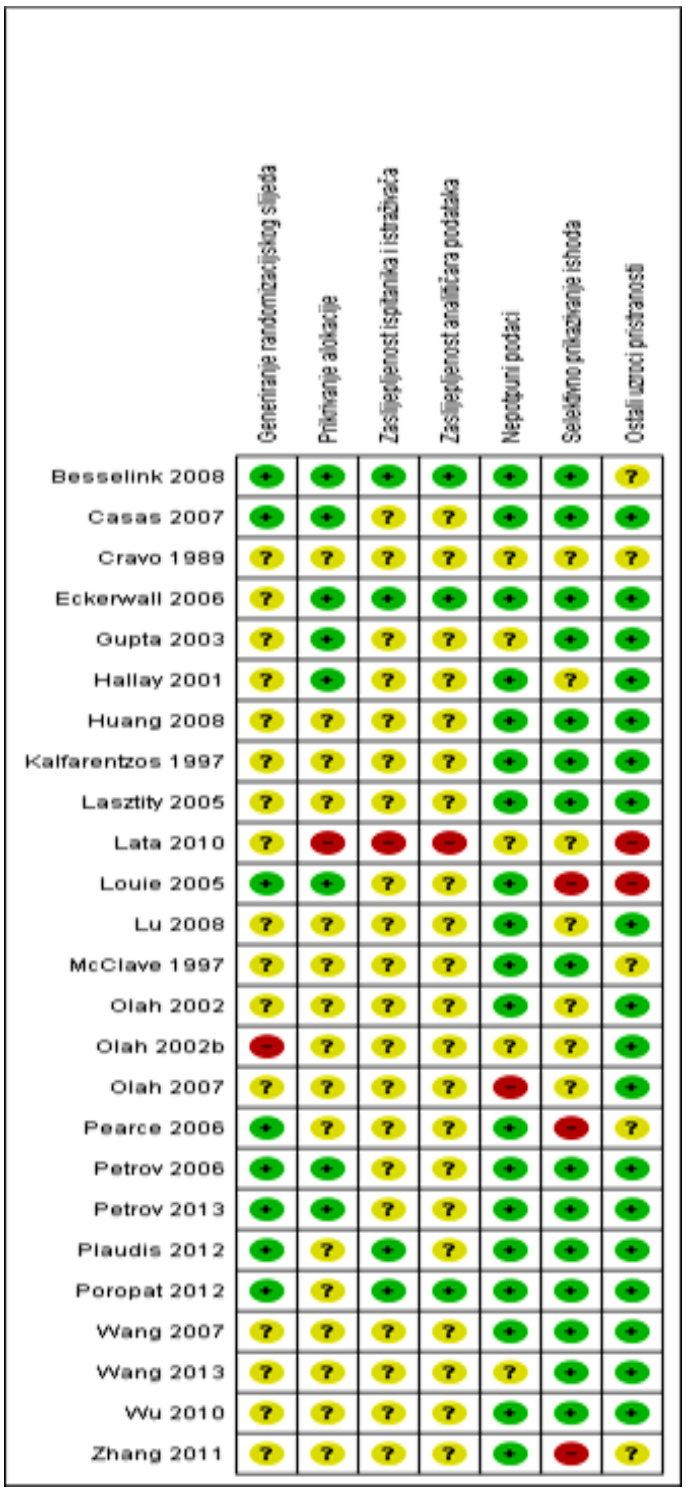


Slika 1. Dijagram odabira studija za sustavni pregled.

S obzirom da su u pojedinim studijama primjenjeni različiti oblici EP, studije su podijeljene u šest zasebnih analiza. U svakoj analizi pojedina se formula EP uspoređuje s kontrolom, koja obuhvaća drugi specifični oblik EP, TPP, pristup bez nutritivne potpore ili placebo.

Među studijama koje nisu zadovoljile uključne kriterije, u deset studija ista grupa ispitanika primala je kombinaciju enteralne i parenteralne prehrane (68-77), u tri studije ista grupa ispitanika liječena je različitim pripravcima EP (78-80), dvije studije nisu bile randomizirane (81, 82), a u jednoj vrsta enteralne prehrane nije bila specificirana (83).

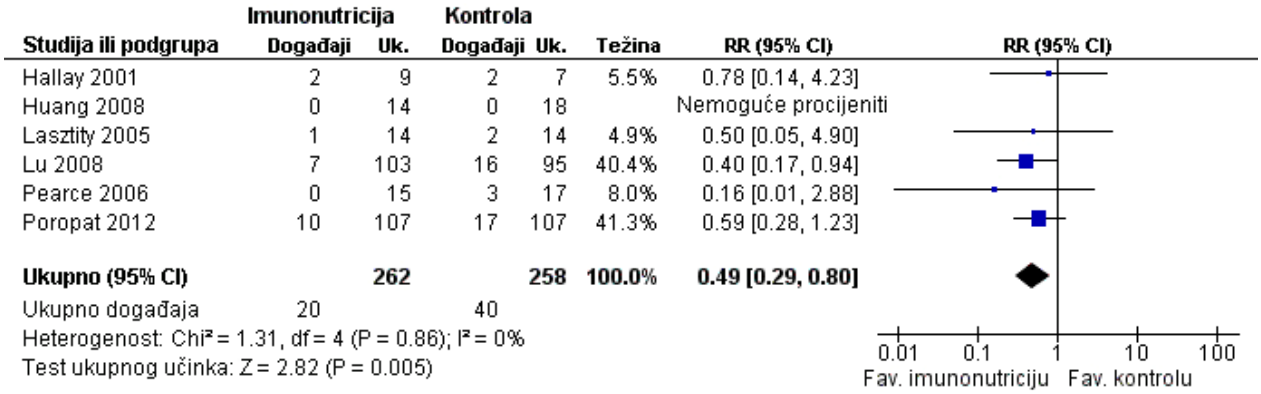
Ispitivanjem metodološke kvalitete uključenih studija, utvrđeno je da su sve studije visokog rizika pristranosti. Adekvatan način generiranja randomizacijskog slijeda utvrđen je u osam studija (32%), u kojima je korišten računalno generiran randomizacijski slijed brojeva. Osam studija (32%) adekvatno je provelo prikrivanje razvrstavanja. U samo četiri studije (16%) je zaslijepljenost ispitanika i istraživača adekvatno provedena, dok su procjenitelji ishoda i analitičari podataka bili adekvatno zaslijepljeni u tri (12%) od četiri navedene studije. Nepotpuni podatci, odnosno broj i razlozi osipanja sudionika iz samih istraživanja, kao i odstupanja od protokola adekvatno su prikazani u 19 studija (76%). Izostanak selektivnog prikazivanja ishoda zadovoljava 15 studija (60%). Ostali potencijalni oblici pristranosti nisu utvrđeni u 18 uključenih istraživanja (72%). Prikaz ocjena rizika pristranosti za pojedine domene u uključenim studijama prikazan je na Slici 2.



Slika 2. Prikaz ocjena rizika pristranosti po pojedinim domenama za sve uključene studije. Zeleni kružići predstavljaju niski rizik pristranosti, dok žuti i crveni kružići odgovaraju nejasnom, odnosno visokom riziku pristranosti.

4.2 Imunonutricija

Primjena enteralne prehrane s dodatkom imunomodulatornih tvari istraživana je u šest uključenih studija s ukupno 520 ispitanika (57, 84-88). Četiri studije uspoređivale su imunonutriciju s drugim oblikom EP (57, 84, 85, 87), a dvije imunonutriciju u odnosu na pristup bez nutritivne potpore (86, 88). Svih šest studija prikazalo je rezultate mortaliteta bilo kojeg uzroka sa značajnim smanjenjem istog u interventnoj skupini u odnosu na kontrolu (Slika 3).



Slika 3. *Forest plot* studija koje uspoređuju imunonutriciju s kontrolom uključenih u meta-analizu za mortalitet bilo kojeg uzroka.

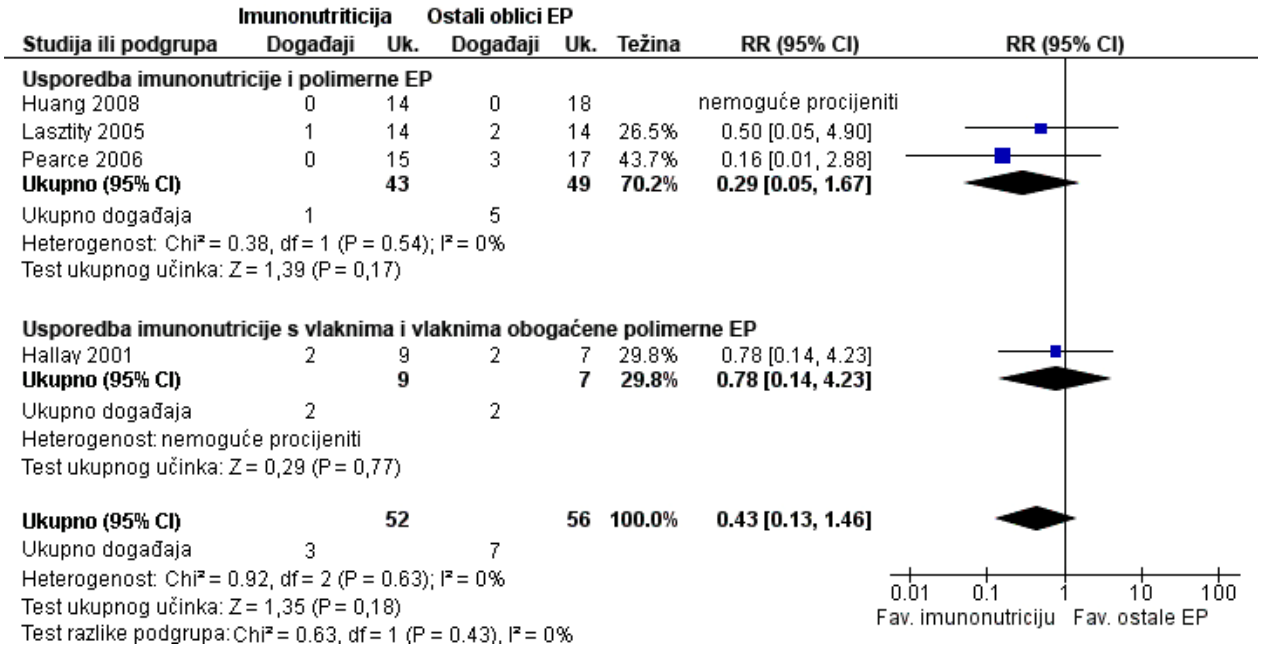
Tri studije prikazale su kao ishod učestalost SIRS-a, a četiri podatke za organsko zatajenje. U oba slučaja dodatak imunonutricije nije imao značajni učinak na smanjenje učestalosti navedenih događaja. SIRS je utvrđen u 56 od 136 ispitanika imunonutricijske grupe naspram 57 od 142 ispitanika kontrolne skupine uz relativni rizik od 1,00 (95% CI 0,76 do 1,31), a organsko zatajenje u 28 od 144 ispitanika imunonutricijske grupe naspram 37 od 146 ispitanika

kontrolne grupe (RR 0,75; 95% CI 0,49 do 1,13). Analizom četiri studije nije utvrđena značajna razlika u nuspojavama liječenja (RR 1,32; 95% CI 0,78 do 2,24). Evidentirane nuspojave su blagog tipa i odnose se na mučninu, povraćanje, nadutost trbuha, proljev, bolove u trbuhu, hipernatremiju. Samo je jedan slučaj nekroze crijeva kao ozbiljne i teže nuspojave evidentiran u kontrolnoj grupi. Ukupno je 17 od 145 ispitanika u imunonutricijskoj grupi i 15 od 149 ispitanika u kontrolnoj grupi imalo nuspojave. Lokalne septične komplikacije prikazane su samo od strane Poropat i sur. (88), zbog čega nije bilo moguće izvršiti meta-analizu podataka. Lokalne septične komplikacije potvrđene su u 2 od 107 ispitanika interventne skupine te niti jednom ispitaniku kontrolne skupine (P=0,49). Izostanak statistički značajne razlike utvrđen je i u slučaju razvoja ostalih lokalnih komplikacija (58/121 naspram 49/121; RR 1,18; 95% CI 0,89 do 1,57) i razvoja ostalih infektivnih komplikacija (5/23 naspram 9/21; RR 0,56; 95% CI 0,24 do 1,28). Vrijednosti serumske koncentracije CRP-a analizirane su na dva načina. Prvom analizom uspoređene su vrijednosti iz dvije studije mjerene trećeg dana hospitalizacije, a drugom su uspoređene zadnje dostupne mjerene vrijednosti iz tri studije. U oba slučaja nije bilo statistički značajne razlike u serumskoj koncentraciji CRP-a, MD 1,98 (95% CI -21,17 do 25,13) i MD 16,30 (95% CI -3,03 do 35,63). Analizom podataka o duljini hospitalizacije ispitanika dobivenih iz pet studija izračunat je MD od 0,53 (95% CI -1,19 do 2,24), čime nije utvrđena statistički značajna razlika. Statistički značajna heterogenost utvrđena je za ishod serumske koncentracije CRP-a mjerene trećeg dana i duljinu hospitalizacije. Kvantitativnim određivanjem isključivo su analize nuspojava, duljine hospitalizacije i koncentracije CRP-a mjerene trećeg dana imale umjerenu do veliku količinu heterogenosti (50%, 59% i 71%), dok u ostalim analizama heterogenost nije utvrđena ili je bila tek minimalna.

S ciljem utvrđivanja mogućeg utjecaja ispitanika koji su izgubljeni iz praćenja, odnosno nisu uključeni u obradu podataka unutar pojedinih studija, provedene su prema prethodno objašnjenom principu, analize "najgoreg-najboljeg" i "najboljeg-najgoreg" scenarija za primarne ishode. Rezultati navedenih analiza nisu se međusobno statistički značajno razlikovali. U analizi "najgoreg-najboljeg" scenarija smrtni ishod imalo je 22 od 262 ispitanika interventne skupine naspram 40 od 258 ispitanika kontrolne skupine (RR 0,49; 95% CI 0,28 do 0,85). SIRS je razvilo 58/136 naspram 57/142 ispitanika (RR 1,03; 0,79 do 1,35), a organsko zatajenje 30/144 naspram 37/146 ispitanika (RR 0,80; 95% CI 0,53 do 1,20). Nuspojave su zabilježene u 19/145 naspram 15/149 ispitanika (RR 1,46; 95% CI 0,86 do 2,47). U analizi "najboljeg-najgoreg" scenarija RR za mortalitet iznosio je 0,41 (95% CI 0,24 do 0,73) s 20 smrtnih ishoda od 262 ispitanika u imunonutricijskoj skupini i 42 smrtna ishoda od 258 ispitanika u kontrolnoj skupini. SIRS je bio prisutan u 56/136 naspram 59/142 ispitanika (RR 0,96; 95% CI 0,74 do 1,26), dok je organsko zatajenje bilo prisutno u 28/144 naspram 38/146 ispitanika (RR 0,73; 95% CI 0,48 do 1,10). U 17/145 naspram 17/149 ispitanika zabilježene su nuspojave liječenja (RR 1,17; 95% CI 0,70 do 1,96). Razlike između dva scenarija za pojedine primarne ishode su sljedeće: mortalitet bilo kojeg uzroka (P=0,69), SIRS (P=0,72), organsko zatajenje (P=0,75) i nuspojave (P=0,56).

Kako bi potvrdili robusnost podataka i utvrdili eventualnu razliku učinkovitosti imunonutricije u odnosu na druge vrste EP, provedena je analiza podgrupa studija koje uspoređuju imunonutriciju s drugom vrstom EP za primarne ishode. Tri studije uspoređivale su imunonutriciju i polimernu formulu EP (57, 85, 87), a jedna studija imunonutriciju s dodatkom vlakana i vlaknima obogaćenu polimernu formulu (84). U oba slučaja unatoč trendu smanjenja

mortaliteta, nije bilo značajne razlike. Učinak dviju usporedba bio je međusobno sličan (P=0.43) (Slika 4).



Slika 4. *Forest plot* analize podgrupa studija koje uspoređuju imunonutriciju s ostalim specifičnim oblicima enteralne prehrane.

Sukladno mortalitetu, i kod ostalih primarnih ishoda nije utvrđena značajna razlika između EP s dodatkom imunonutrijenata i ostalih enteralnih pripravaka. Primjena imunonutricije u odnosu na vlaknima obogaćenu polimernu formulu nije značajno utjecala na SIRS (RR 1,51; 95% CI 0,68 do 3,36), organsko zatajenje (RR 0,20; 95% CI 0,01 do 3,82) i učestalost nuspojava (RR 1,16; 95% CI 0,67 do 1,98). U slučaju usporedbe imunonutricije s dodatkom vlakana i vlaknima obogaćene enteralne prehrane nije bilo značajne razlike u

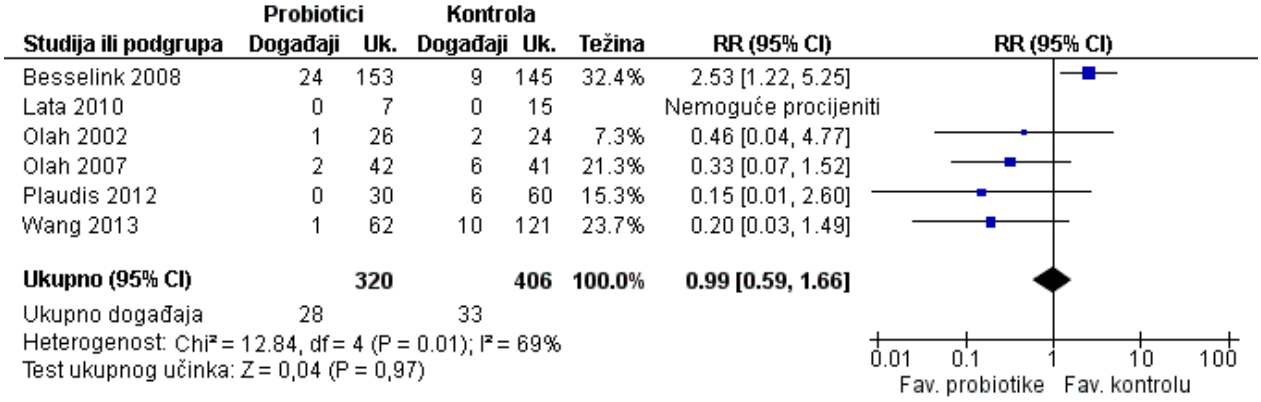
organskom zatajenju (RR 0,52; 95% CI 0,12 do 2,30) i nuspojavama (RR 0,27; 95% CI 0,01 do 5,70), dok SIRS nije naveden kao ishod. Razlike između pojedinih podgrupnih analiza nisu bile statistički značajne, uz P=0,57 za organsko zatajenje i P=0,36 za nuspojave.

4.3 Probiotici

Ova usporedba obuhvaća šest randomiziranih kliničkih istraživanja s ukupno 726 bolesnika (56, 60-62, 89, 90). U studiji Wang i sur. (62) probiotici su uspoređeni s grupom koja je primala semielementarnu EP i grupom koja je primala TPP. Ostale studije uspoređivale su enteralnu prehranu obogaćenu probioticima s drugim oblicima enteralne prehrane. U provedenim analizama za sve ishode utvrđena je umjerena do visoka razina heterogenosti (37% do 93%), osim za analize nuspojava, ostalih lokalnih i ostalih infektivnih komplikacija te zadnje dostupne mjerene vrijednosti CRP-a, u kojima heterogenost nije evidentirana ili je tek minimalna (0% do 14%). Među analizama s umjerenom i visokom razinom heterogenosti studija, statistički značajnu heterogenost imale su analize mortaliteta (P=0,01; I^2=69%), SIRS-a (P=0,05; I^2=67%), organskog zatajenja (P=0,001; I^2=78%), lokalnih septičnih komplikacija (P=0,04; I^2=57%) i vrijednosti CRP-a mjerene trećeg dana hospitalizacije (P<0,001; I^2=93%).

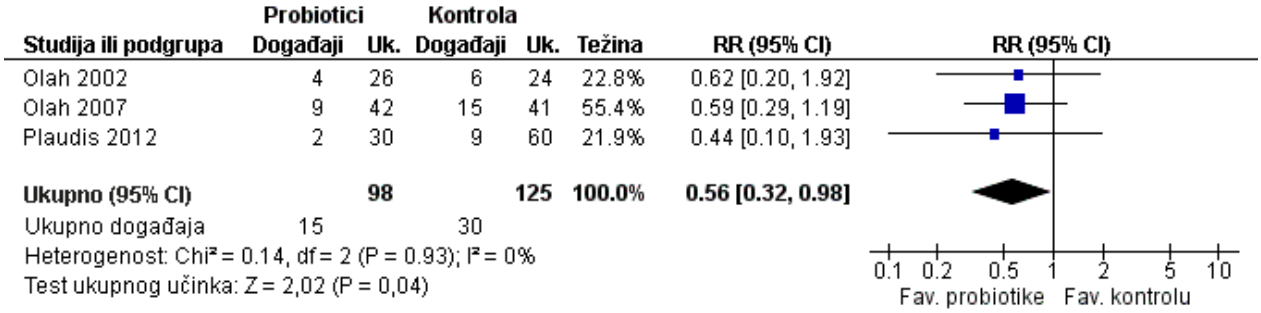
Meta-analizom šest studija nije utvrđena statistički značajna razlika u mortalitetu bilo kojeg uzroka (Slika 5). Nije bilo značajne razlike u učestalosti SIRS-a na temelju tri studije s razvojem SIRS-a u 45 od 98 ispitanika interventne skupine naspram 70 od 125 ispitanika kontrolne skupine (RR 1,07; 95% CI 0,90 do 1,27). Statistički značajno manja učestalost organskog zatajenja utvrđena je analizom pet studija (63/313 naspram 125/391; RR 0,77; 95% CI 0,62 do 0,97) primjenom *fixed-effect* modela, ali ne i primjenom *random-effects* modela (RR 0,71; 95% CI 0,39 do 1,31). Broj bolesnika s nuspojavama prikazan je u dvije studije i sličan je u

ispitivanoj i kontrolnoj skupini s RR 1,18 (95% CI 0,33 do 4,20). Prikazane nuspojave su blagog karaktera i definirane su kao intolerancija EP te intolerancije sonde za hranjenje, a zabilježene su u 5 od 68 bolesnika ispitivane skupine i 4 od 65 kontrolnih bolesnika. Međutim, u analizu nisu mogli biti uključeni podatci studije Besselinka i sur. (56), jer su prikazani kao ukupan broj nuspojava, a ne bolesnika u kojih su iste zabilježene. U grupi od 153 bolesnika koja je primala probiotike evidentirane su: mučnina (n=20), nadutost trbuha (n=36), proljev (n=25) te ishemija crijeva (n=9). U kontrolnoj skupini sa 145 bolesnika zabilježene su: mučnina (n=23), nadutost trbuha (n=43), proljev (n=28), ali bez ishemije crijeva (n = 0). Prve tri nuspojave su blagog tipa i međusobna razlika primjenom Fisherovog egzaktnog testa bila je statistički neznačajna (P=0,51; P=0,24; P=0,54). Ishemija crijeva, međutim, predstavlja tešku nuspojavu, koja je u čak sedam od devet navedenih bolesnika rezultirala smrtnim ishodom. Učestalost iste u interventnoj skupini bila je značajno veća od kontrole (P=0,004).



Slika 5. *Forest plot* studija koje uspoređuju EP uz dodatak probiotika s kontrolom za ishod mortaliteta bilo kojeg uzroka.

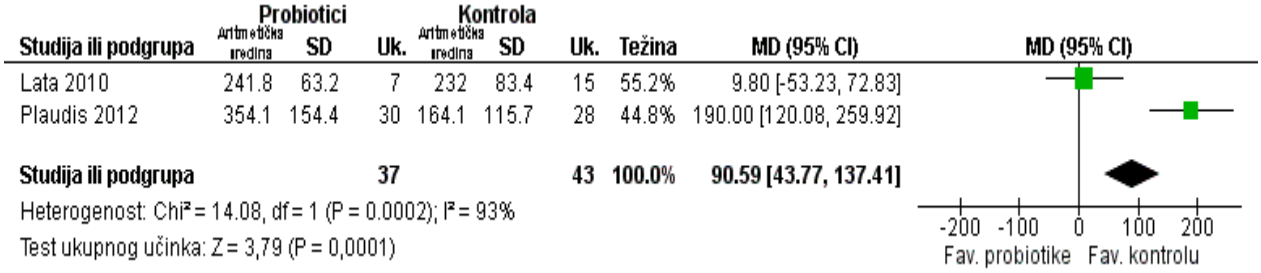
Primjenom *fixed-effect* modela utvrđen je statistički značajno manji broj lokalnih septičnih komplikacija u skupini liječenoj probioticima. Relativni rizik iznosio je 0,60 (95% CI 0,41 do 0,89) s 34/320 naspram 75/406 pozitivnih bolesnika, ali isto nije potvrđeno *random-effects* modelom (RR 0,50; 95% CI 0,23 do 1,09). Temeljem analize tri studije ostale lokalne komplikacije bile su prisutne u 75 od 221 bolesnika interventne naspram 63 od 210 ispitanika kontrolne skupine, a RR iznosio je 1,13 (95% CI 0,86 do 1,13). Pojavnost ostalih infektivnih komplikacija bila je značajno manja u skupini liječenoj probioticima (Slika 6).



Slika 6. *Forest plot* studija koje uspoređuju EP s dodatkom probiotika i kontrolu za ostale infektivne komplikacije u bolesnika s akutnim pankreatitisom.

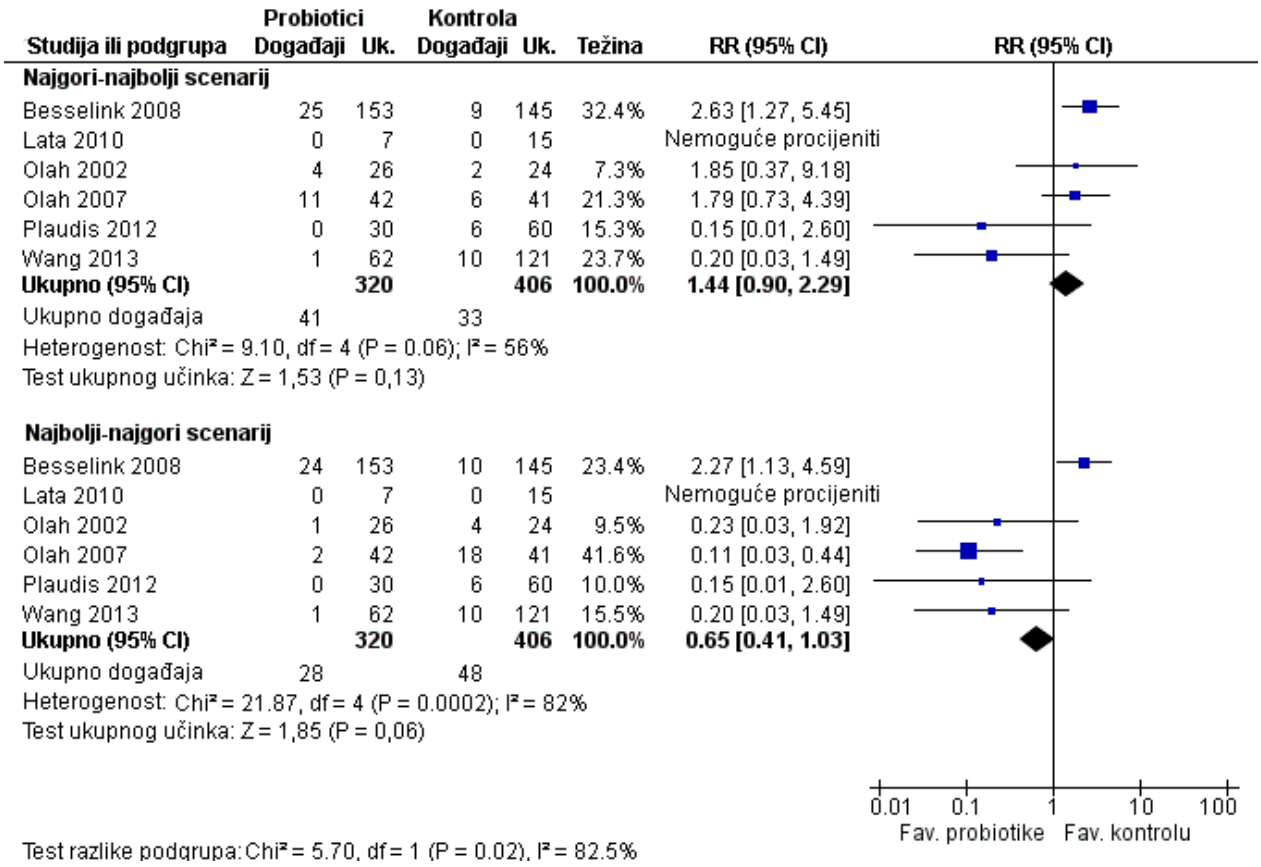
Vrijednosti serumske koncentracije CRP-a mjerene trećeg dana hospitalizacije, iako samo na temelju podataka dviju studija, bile su značajno više u skupini liječenoj probioticima primjenom *fixed-effect* modela meta-analize, ali uz jednako tako statistički značajnu heterogenost među studijama (Slika 7) te primjenom *random-effects* modela značajna razlika nije potvrđena (MD 99,24; 95% CI -77,35 do 275,83). Prosječne zadnje dostupne koncentracije

CRP-a nisu se značajno razlikovale uz MD 2,81 (95% CI -4,90 do 10,53). Duljina hospitalizacije bila je slična u obje grupe (MD -1,71; 95% CI -6,04 do 2,61).

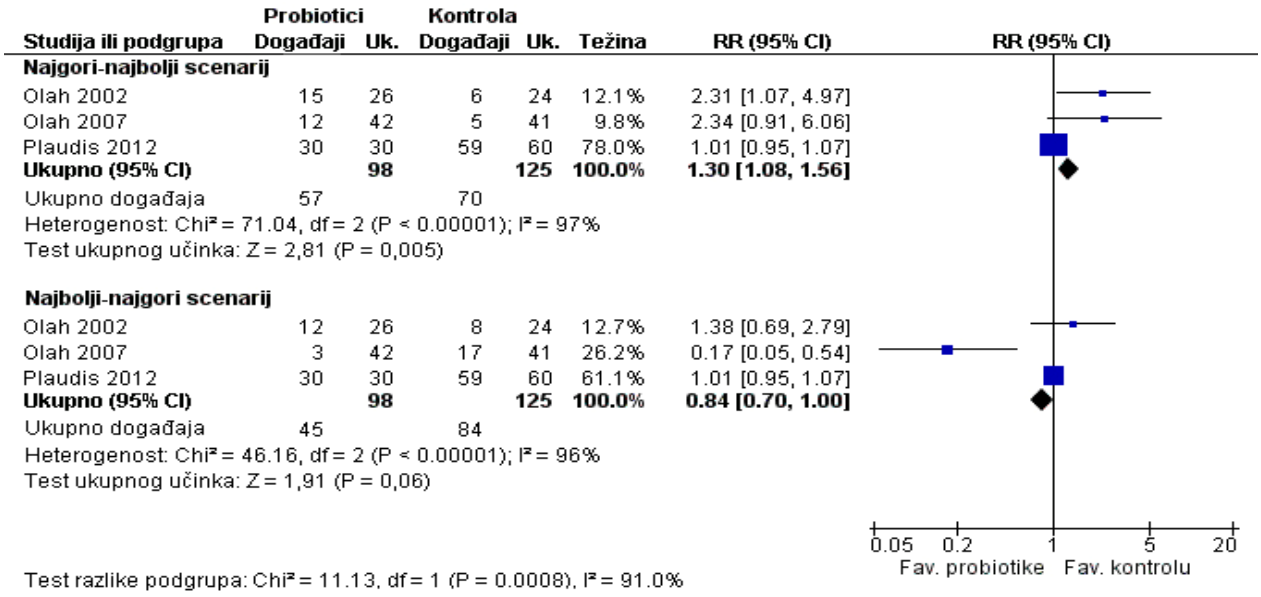


Slika 7. *Forest plot* studija koje uspoređuju EP s dodatkom probiotika i kontrolu za vrijednost serumske koncentracije CRP-a mjerene 3. dana hospitalizacije.

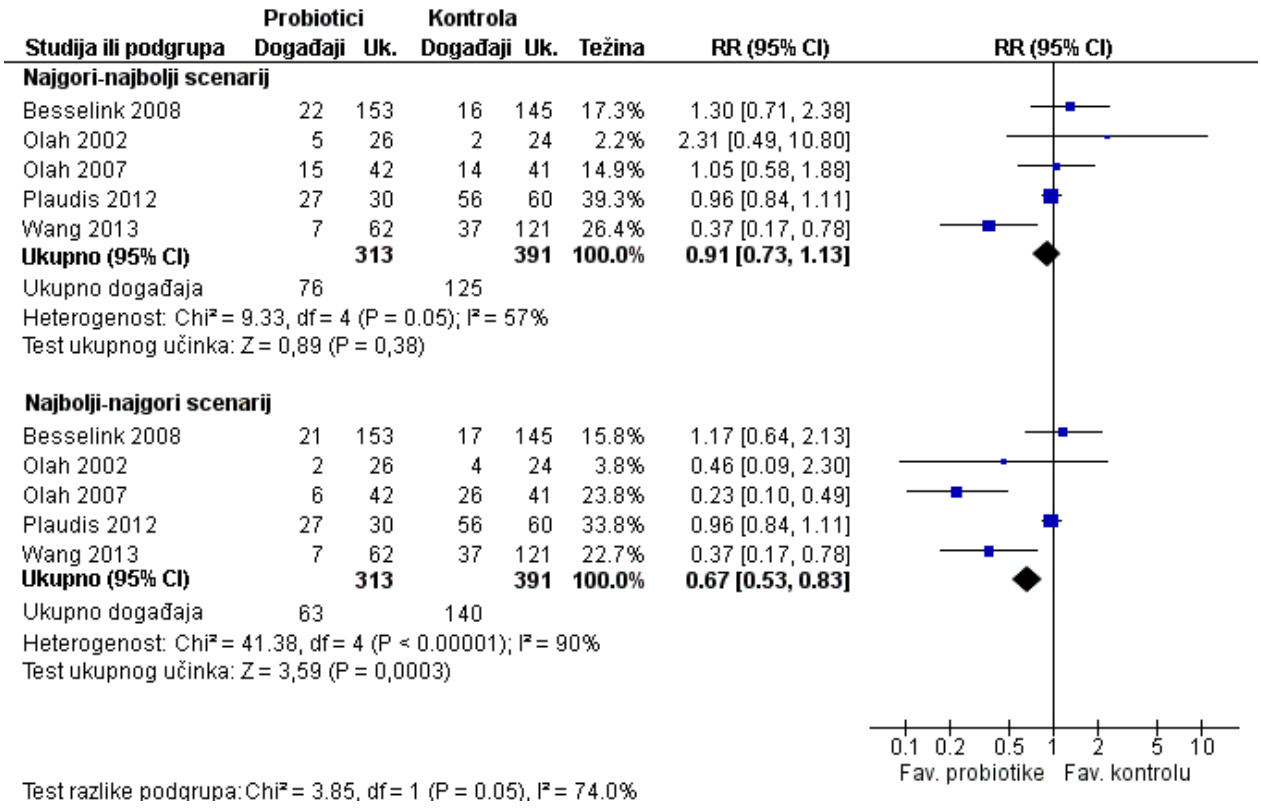
Analiza osjetljivosti rezultata primjenom "najgoreg-najboljeg" i "najboljeg-najgoreg" scenarija utvrdila je statistički značajnu razliku između dva scenarija za sve primarne ishode, osim organskog zatajenja primjenom *fixed-effect* modela meta-analize (Slike 8-11). Primjenom *random-effects* modela meta-analize ta razlika je, međutim, bila statistički značajna isključivo za ishod nuspojava (P<0,001). Primjenom *random-effects* modela "najgori-najbolji" scenarij za smrtni ishod rezultirao je RR od 1,24 (95% CI 0,50 do 3,07), dok je RR za SIRS bio 1,30 (95% CI 1,08 do 1,56). Rezultati "najboljeg-najgoreg" scenarija bili su sljedeći: mortalitet (RR 0,32; 95% CI 0,06 do 1,68) i SIRS (RR 0,84; 95% CI 0,70 do 1,00).



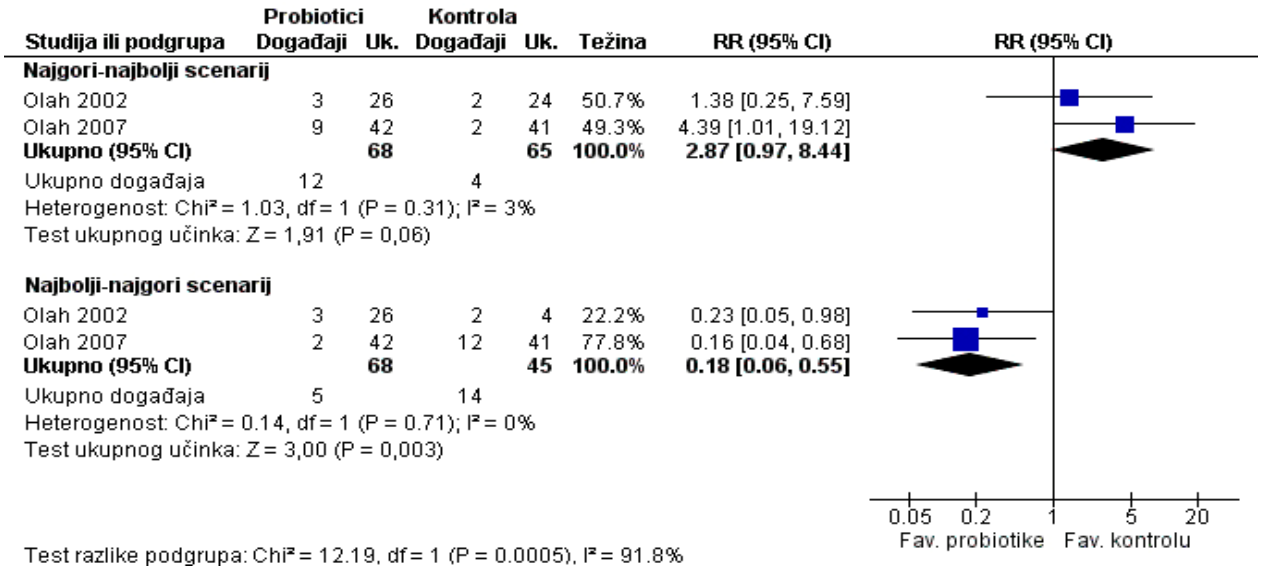
Slika 8. Meta-analiza studija uključenih u "najgori-najbolji" i "najbolji-najgori" scenarij za mortalitet provedena primjenom *fixed-effect* meta-analitičkog modela.



Slika 9. Meta-analiza studija uključenih u "najgori-najbolji" i "najbolji-najgori" scenarij za SIRS provedena primjenom *fixed-effect* meta-analitičkog modela.



Slika 10. Meta-analiza studija uključenih u "najgori-najbolji" i "najbolji-najgori" scenarij za organsko zatajenje provedena primjenom *fixed-effect* meta-analitičkog modela.

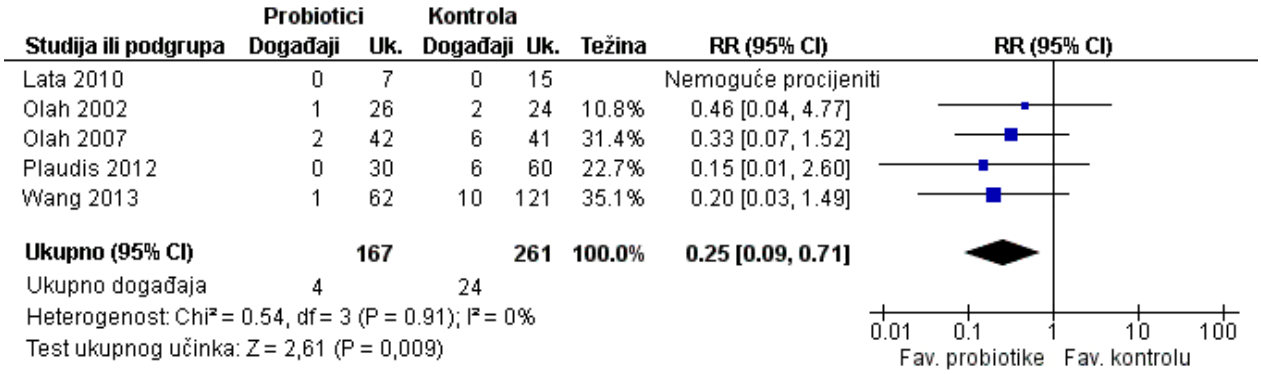


Slika 11. Meta-analiza studija uključenih u "najgori-najbolji" i "najbolji-najgori" scenarij za nuspojave liječenja provedena primjenom *fixed-effect* meta-analitičkog modela.

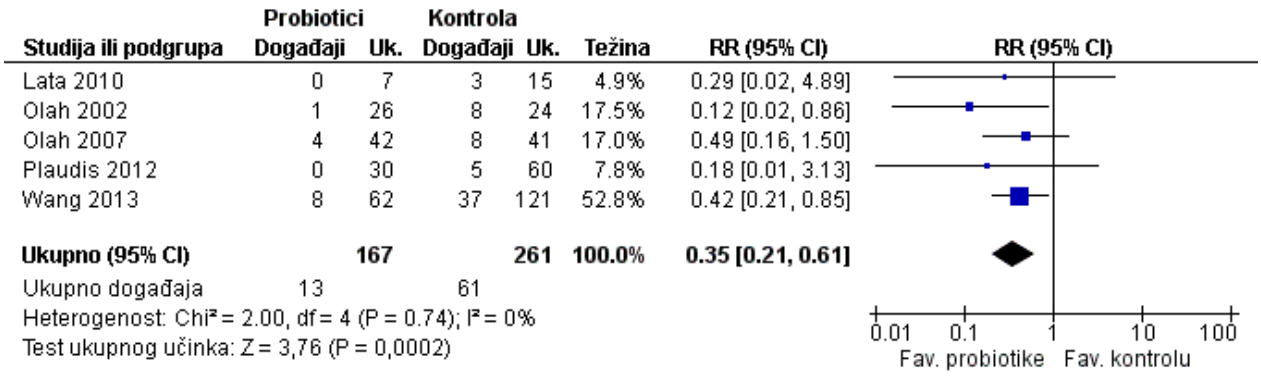
U analizi podgrupa s obzirom na studije koje uspoređuju dvije enteralne formule, četiri studije proučavale su primjenu polimerne EP s probioticima i prebiotičkim vlaknima u odnosu na polimernu EP obogaćenu samo prebiotičkim vlaknima (56, 61, 89, 90), a studija Plaudis i sur. (61) dodatno je uspoređivala i polimernu EP s probioticima i prebiotičkim vlaknima prema običnoj polimernoj formuli. Jedna studija analizirala je polimernu formulu s probioticima i običnu polimernu formulu (60), a posljednja studija obuhvaćala je usporedbu semielementarne formule s probioticima i običnu semielementarnu EP (62). U niti jednoj od navedenih podgrupa nije uočen statistički značajan učinak na primarne ishode istraživanja te je razlika među pojedinim podgrupama bila jednako nesignifikantna.

4.3.1 *Post hoc* analiza osjetljivosti

Ovom analizom utvrđen je statistički značajno manji mortalitet bilo kojeg uzroka u skupini liječenoj probioticima obogaćenoj EP (Slika 12). Zabilježeno je i dodatno značajnije smanjenje učestalosti organskog zatajenja (42/160 naspram 109/246; RR 0,68; 95% CI 0,53 do 0,85), ali uz značajnu heterogenost (P<0,001; I^2=90%), zbog koje je razlika bila značajna primjenom *fixed-effect* modela meta-analize, ali ne i primjenom *random-effects* modela (RR 0,59; 95% CI 0,19 do 1,82). U skupini liječenoj probioticima bila je izraženija i značajna redukcija broja lokalnih septičnih komplikacija (Slika 13). Nije utvrđena značajna razlika u učestalosti ostalih lokalnih komplikacija (29/68 naspram 29/65; RR 0,96; 95% CI 0,65 do 1,41) i duljine hospitalizacije (MD -4,87; 95% CI -10,07 do 0,33).



Slika 12. *Forest plot post hoc* analize osjetljivosti studija koje uspoređuju EP obogaćenu probioticima i kontrolu za ishod mortaliteta uz isključenje rezultata studije Besselink i sur (56).

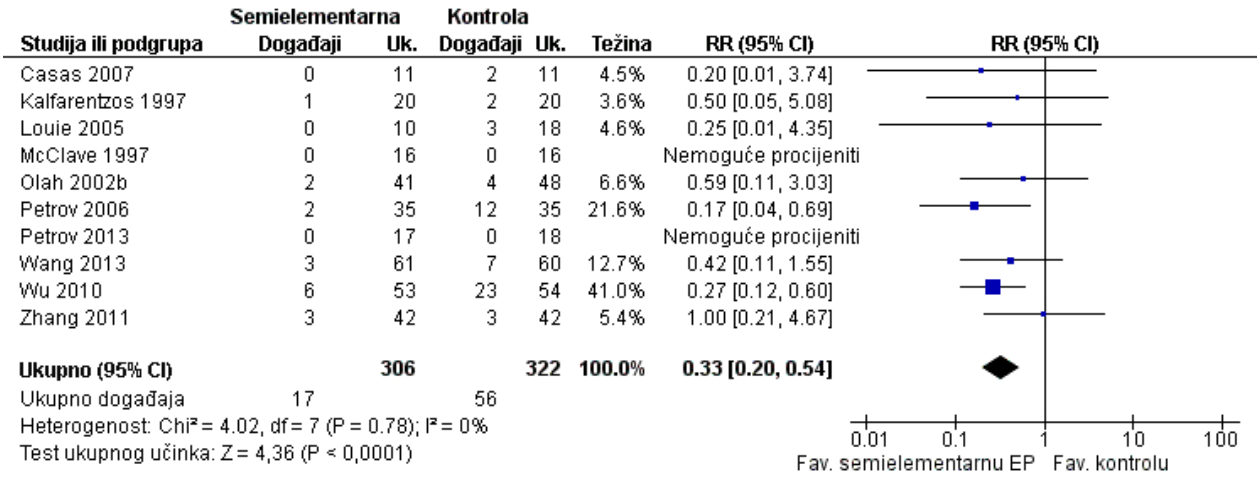


Slika 13. *Forest plot post hoc* analize osjetljivosti studija koje uspoređuju EP obogaćenu probioticima i kontrolu za ishod lokalnih septičnih komplikacija uz isključenje rezultata studije Besselink i sur (56).

4.4 Semielementarne enteralne formule

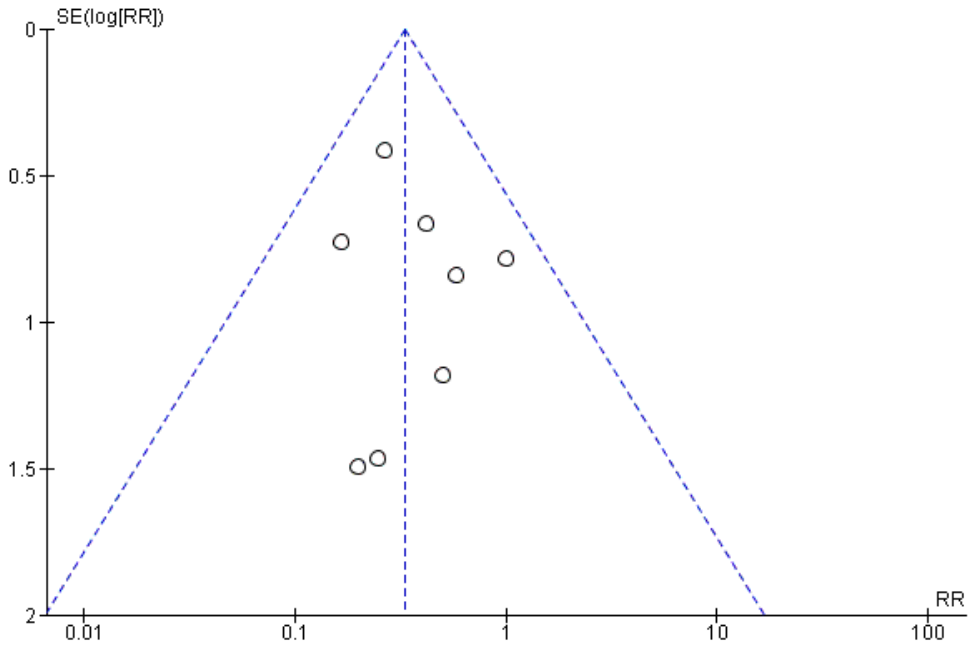
Usporedba semielementarnih enteralnih formula i kontrole u liječenju bolesnika s AP obuhvatila je jedanaest randomiziranih kliničkih istraživanja s ukupno 719 ispitanika (59, 62-65, 67, 91-95). Devet studija uspoređivalo je semielementarni oblik enteralne prehrane s totalnom parenteralnom prehranom, jedna je studija (64) analizirala učinak semielementarne formule u odnosu na polimernu EP, a jedna u odnosu na pristup bez nutritivne potpore (67). Heterogenost detektirana Chi^2 testom nije bila statistički značajna ni u jednoj od provedenih analiza. Umjerena količina heterogenosti utvrđena je u slučajevima analize organskog zatajenja (44%) i ostalih lokalnih komplikacija (33%). U analizama ostalih ishoda nije zabilježena heterogenost studija.

Primjenom semielementarnih formula EP u deset studija utvrđeno je značajno smanjenje mortaliteta bilo kojeg uzroka među bolesnicima s AP u odnosu na kontrolu (Slika 14).



Slika 14. *Forest plot* studija koje uspoređuju semielementarnu EP i kontrolu za mortalitet bilo kojeg uzroka.

S obzirom da je u ovu meta-analizu uključeno deset studija, pomoću *funnel plot* grafičkog prikaza istraženo je eventualno postojanje pristranosti u izvještavanju (engl. *reporting bias*) rezultata. Na Slici 15 vidljiv je simetrični raspored rezultata unutar ljevkastog dijagrama što ukazuje na niski rizik pristranosti u izvještavanju.

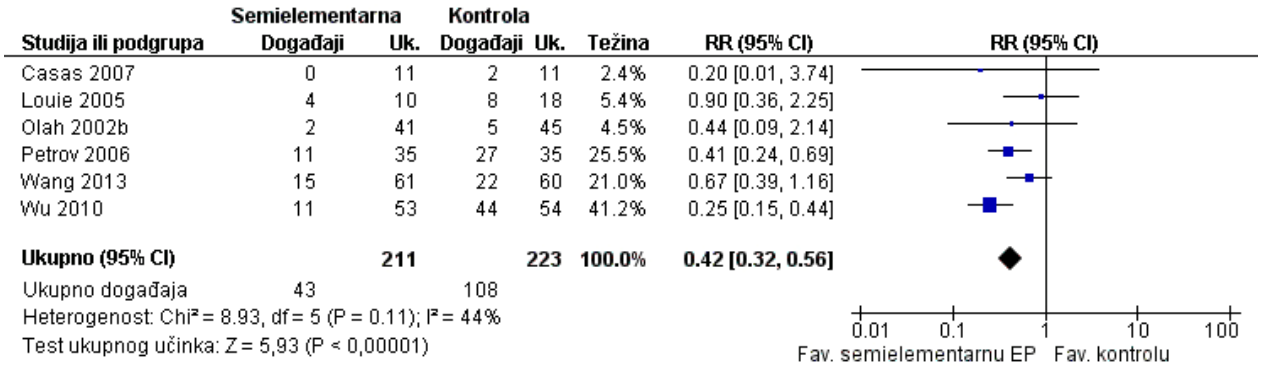


Slika 15. *Funnel plot* rezultata studija koje uspoređuju primjenu semielementarne enteralne prehrane u odnosu na kontrolu za ishod mortaliteta. Rezultati dviju studija (67, 93) nisu grafički prikazani s obzirom da RR nije moguće procijeniti zbog nedostatka smrtnih ishoda u grupama ispitanika. SE, standardna pogreška (engl. *standard error*).

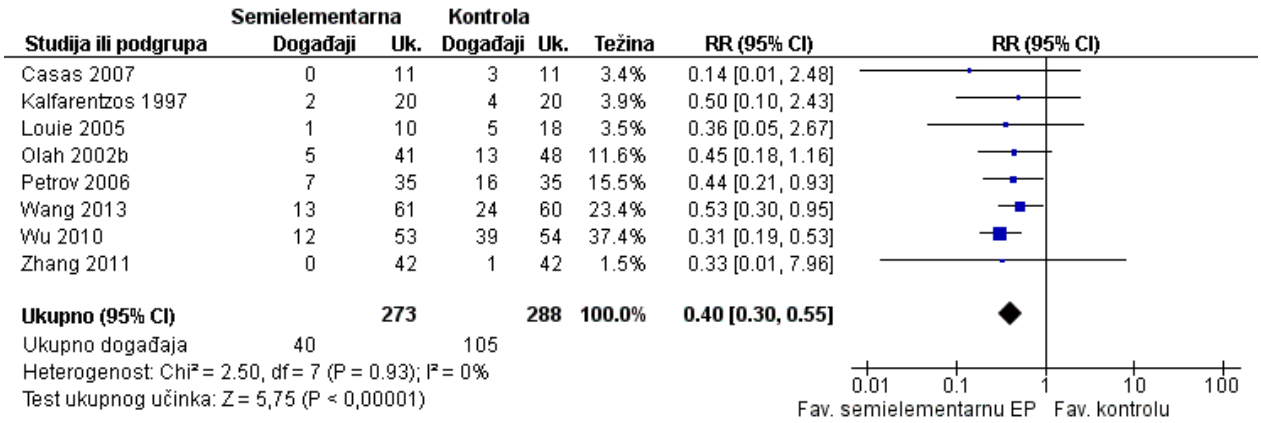
Samo je jedna studija prikazala podatke za SIRS s 2 slučaja od 11 bolesnika u interventnoj skupini i jednako toliko u kontrolnoj skupini (P=1,00). Učestalost organskog zatajenja na temelju šest studija bila je značajno manja u skupini liječenoj semielementarnom formulom (Slika 16), kao i razvoj lokalnih septičnih komplikacija (Slika 17) te razvoj ostalih lokalnih komplikacija (Slika 18). Statistički značajno bilo je i smanjenje učestalosti ostalih infekcija u interventnoj skupini u odnosu na kontrolu (15/145 naspram 33/154; RR 0,48; 95% CI 0,28 do 0,83). Značajno više nuspojava liječenja ustanovljeno je prema podatcima četiri studije s 18 od ukupno 140 bolesnika u interventnoj skupini i 8 od 149 bolesnika u kontrolnoj skupini (RR 2,51; 95% CI 1,22 do 5,18).

Podatci Kalfarentzos i sur. nisu uključeni u meta-analizu, jer su navedeni kao broj pojedinih nuspojava, a ne bolesnika s nuspojavama. U interventnoj skupini (n=20) zabilježeno je 14 slučajeva hiperglikemije i 6 slučajeva proljeva, dok je u kontrolnoj skupini (n=20) utvrđeno 18 slučajeva hiperglikemije, 3 slučaja proljeva i 2 slučaja sepse uzrokovane infekcijom centralnog venskog katetera. Razlike u učestalosti nisu bile statistički značajne (P=0,24; P=0,45; P=0,49).

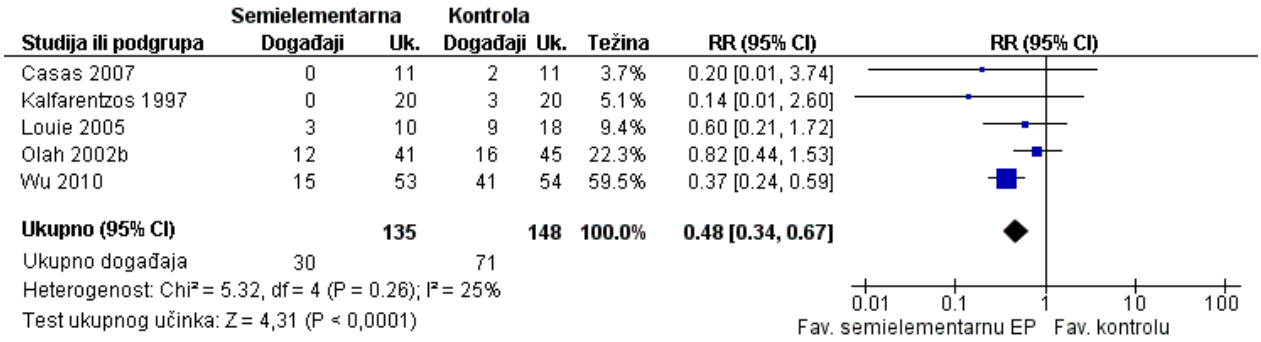
Studija Cravo i sur. (64) jedina je uspoređivala dvije vrste EP, i to semielementarnu i polimernu formulu. Iz ove je studije dostupan isključivo podatak o duljini hospitalizacije, koji je bio sličan u obje studijske grupe, 6,6 ± 3,2 dana (n=47) naspram 6,3 ± 2,2 (n=44) (P=0,61).



Slika 16. *Forest plot* studija koje uspoređuju semielementarnu prehranu i kontrolu za ishod organskog zatajenja.



Slika 17. *Forest plot* studija koje uspoređuju semielementarnu prehranu i kontrolu za lokalne septične komplikacije.



Slika 18. *Forest plot* studija koje uspoređuju semielementarnu EP i kontrolu za ostale lokalne komplikacije.

4.5 Polimerne enteralne formule

U usporedbu polimerne enteralne nutricije i kontrole s obzirom na svoje karakteristike spadaju dvije randomizirane studije s ukupno 71 randomiziranim bolesnikom (66, 96). Eckerwall i sur. (66) prikazali su usporedbu polimerne EP primjenjene nazogastričnom sondom i TPP, dok su Gupta i sur. (96) prikazali usporedbu polimerne EP primjenjene nazojejunalnim putem i TPP.

Polimerna EP nije pokazala značajan utjecaj na mortalitet s RR od 3,24 (95% CI 0,14 do 75,91), s jednim smrtnim ishodom u interventnoj skupini od 35 bolesnika i bez smrtnih ishoda u kontrolnoj skupini (n=36). Dvije studije prikazale su ishod organskog zatajenja bez značajne razlike među grupama (3/35 naspram 8/36; RR 0,41; 95% CI 0,13 do 1,32) te uz statistički značajnu heterogenost visoke razine (P = 0,04; I^2 = 75%). Gupta i sur. (96) naveli su proljev kao nuspojavu u 2 od 11 bolesnika interventne skupine, dok je u kontroloj skupini (n=10) u jednog bolesnika zabilježena pojava proljeva, a u jednog nadutost trbuha. Razlika nije bila značajna (P=1,00). Eckerwall i sur. (66) su naveli broj zabilježenih nuspojava umjesto broja bolesnika u kojih su iste zabilježene te zbog toga navedene rezultate nije bilo moguće meta-analizirati s prethodnim podatcima. Utvrđena je pojava 21 slučaja hiperglikemije u 24 bolesnika interventne i jednak broj nuspojava u 26 bolesnika kontrolne skupine (P=0,67), ali je utvrđen statistički značajno veći broj probavnih simptoma u interventnoj (n=23) od kontrolne skupine (n=17) (P=0,004). Samo je jedna studija analizirala pojavnost lokalnih septičnih komplikacija, bez utvrđene razlike među grupama (1/24 naspram 0/26; P=0,48). Analizu ostalih lokalnih komplikacija nije bilo moguće provesti, jer uključene studije nisu prikazale navedeni ishod. Učestalost ostalih infektivnih komplikacija bila je slična, s 3 slučaja od 35 bolesnika interventne i 2 slučaja od 36 bolesnika kontrolne skupine uz RR 1,38 (95% CI 0,30 do 6,31). Vrijednosti

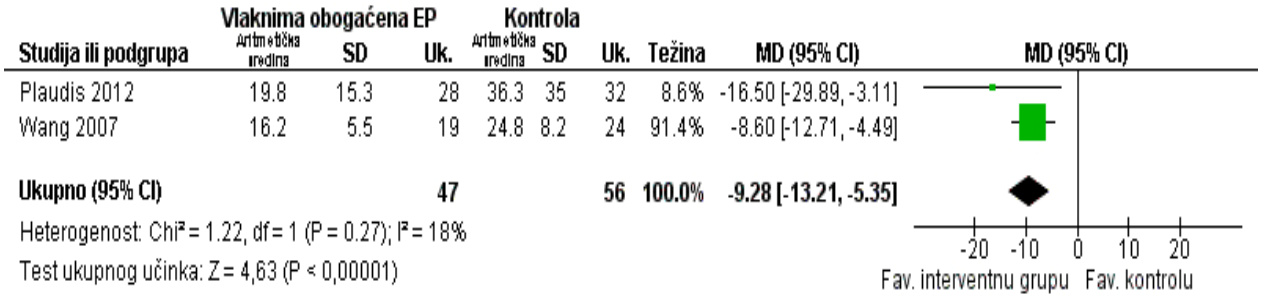
serumske koncentracije CRP-a prikazane su isključivo u studiji Gupte i sur. i izražene kao medijan s interkvartilnim rasponom (IQR), zbog čega iste nije bilo moguće analizirati primjenom *Review Manager-a 5.2* (50). Medijan vrijednosti mjerene trećeg dana hospitalizacije iznosio je 67 mg/l uz IQR od 9 do 253 mg/l za enteralnu skupinu, a 200 mg/l uz IQR od 33 do 276 mg/l za parenteralnu skupinu ispitanika (P=0,72). Posljednja dostupna koncentracija CRP-a određivana je sedmog dana hospitalizacije te je za enteralnu skupinu iznosila 36 mg/l uz IQR od 9 do 105 mg/l, dok je za parenteralnu iznosila 40 mg/l uz IQR od 11 do 211 mg/l (P=0,74). Autori studije su primjenom iste metode izrazili i podatke za duljinu hospitalizacije. U enteralnoj grupi duljina hospitalizacije iznosila je 7 dana uz IQR od 4 do 14 dana, dok je u parenteralnoj iznosila 10 dana uz IQR od 7 do 26 dana (P=0,05).

4.6 Vlaknima obogaćene enteralne formule

Dvije studije uključene su u usporedbu EP obogaćene vlaknima i kontrole (58, 61). Obje studije su sastavljene od tri grupe ispitanika. Iz studije Plaudis i sur. (61) uspoređivane su dvije grupe, kojima je polimerna EP obogaćena vlaknima uspoređivana s običnom polimernom formulom. U studiji Wang i sur. (58) polimerna EP obogaćena vlaknima uspoređivana je s pristupom bez nutritivne potpore. Ukupno je uključeno 103 ispitanika. Obje studije prikazale su podatke za mortalitet bilo kojeg uzroka i duljinu hospitalizacije. Heterogenost studija u ove dvije meta-analize nije bila statistički značajna. Plaudis i sur. (61) prikazali su još i ishode SIRS-a, organskog zatajenja, lokalnih septičnih komplikacija i ostalih infektivnih komplikacija.

Mortalitet je bio sličan u obje grupe ispitanika s jednim smrtnim ishodom od 47 bolesnika interventne skupine naspram pet smrtnih ishoda od 56 kontrolnih bolesnika i RR od

0,23 (95% CI 0,03 do 1,84). Duljina hospitalizacije bila je statistički značajno kraća u skupini liječenoj EP obogaćenoj vlaknima (Slika 19).



Slika 19. *Forest plot* studija koje uspoređuju vlaknima obogaćenu EP i kontrolu za ishod duljine hospitalizacije.

Prilikom analize preostalih ishoda nije bilo moguće provesti meta-analizu zbog nedovoljnog broja studija. Primjenom Fisherovog egzaktnog testa za dihotomne podatke utvrđena je statistički značajna razlika u učestalosti organskog zatajenja, koje je utvrđeno u 24 od 28 ispitanika interventne skupine i svim ispitanicima kontrolne skupine (n=32) (P=0,04). Prema dostupnim podatcima razlika između dviju grupa nije bila statistički značajna za učestalost SIRS-a (28/28 naspram 31/32; P=1,00), lokalnih septičnih komplikacija (2/28 naspram 3/32; P=1,00) i ostalih infektivnih komplikacija (2/28 naspram 7/32; P=0,16). Međutim, u interventnoj skupini utvrđen je statistički značajno manji broj ostalih lokalnih komplikacija s 11 slučajeva od 28 bolesnika interventne skupine naspram 24 slučaja od 32 bolesnika kontrole (P=0,008).

S obzirom na nedostatak studija i prikazanih podataka u ovoj usporedbi nije bilo moguće provesti analizu podgrupa onih studija koje uspoređuju vlaknima obogaćenu EP s drugim oblikom EP.

4.7 Imunonutricija obogaćena probioticima i vlaknima

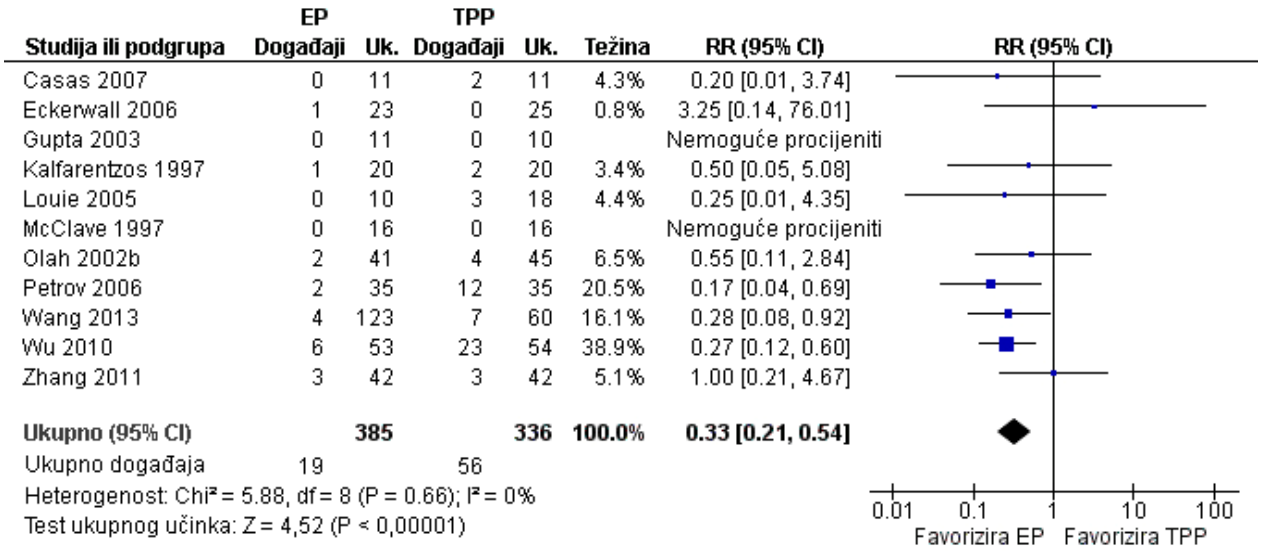
Ova vrlo specifična formula polimerne EP ispitivana je u samo jednoj studiji koja je uključila tri grupe s ukupno 64 ispitanika (58). Navedena je formula uspoređivana sa skupinom koja je liječena vlaknima obogaćenom polimernom formulom te skupinom koja nije primala nutritivnu potporu. Ispitanici i ishodi dviju kontrolnih skupina kombinirani su prema preporukama Cochrane kolaboracije u jednu, kako bi se omogućila analizu u paru s interventnom skupinom. S obzirom na izostanak smrtnih ishoda u svim skupinama, nije bilo značajne razlike u mortalitetu. Od ostalih ishoda prikazani su samo podatci za duljinu hospitalizacije, koja je bila značajno kraća u interventnoj skupini (n=21), 15,8 $\pm$ 5,9 dana, naspram 21 $\pm$ 8,3 dana u kontrolnoj skupini (n=43) (P=0,01). Analiza podgrupa s obzirom na manjak studija nije bila moguća.

4.8 Ostale analize podgrupa

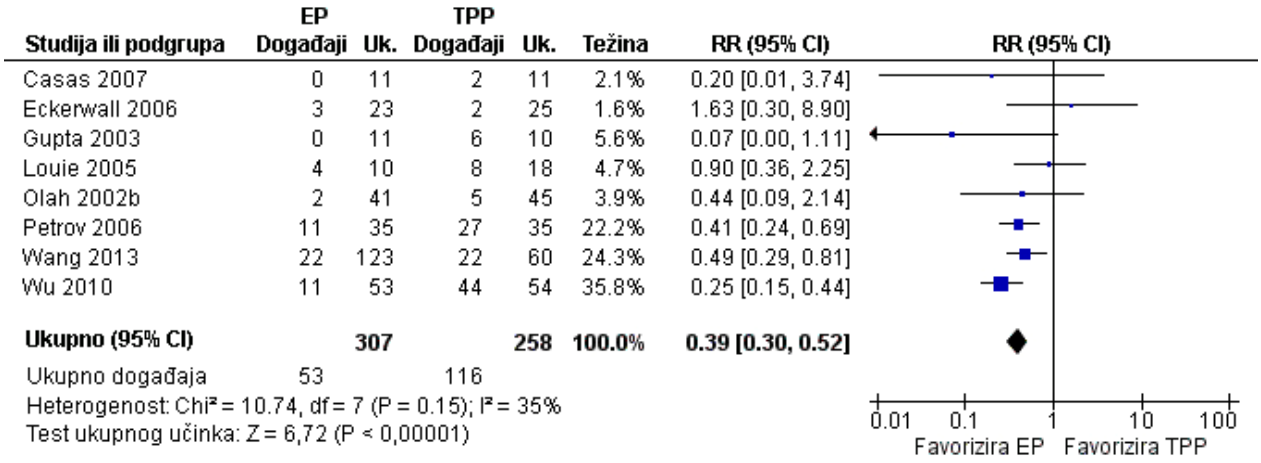
4.8.1 Studije koje uspoređuju enteralnu prehranu i totalnu parenteralnu prehranu

Ukupno je jedanaest studija sa 721 randomiziranih bolesnika istraživalo primjenu EP u odnosu na TPP u bolesnika s AP. Osam studija je pritom uspoređivalo semielementarnu formulu i TPP (59, 63, 65, 66, 91, 93-95), a dvije studije polimernu formulu i TPP (92, 96). Studija Wang i sur. (62) istovremeno uspoređuje skupinu liječenu semielementarnom EP i skupinu liječenu EP obogaćenu probioticima sa skupinom liječenom totalnom parenteralnom prehranom. Utvrđen

je značajni blagotvorni učinak EP na smanjenje mortaliteta u odnosu na TPP (Slika 20) i broja bolesnika s organskim zatajenjem (Slika 21).



Slika 20. *Forest plot* podgrupe studija koje uspoređuju enteralnu prehranu i totalnu parenteralnu prehranu za ishod mortaliteta.



Slika 21. *Forest plot* analize podgrupe studija koje uspoređuju enteralnu prehranu i totalnu parenteralnu prehranu za ishod organskog zatajenja.

Pet studija adekvatno je prikazalo broj bolesnika u kojih su zabilježene nuspojave. U 20 od ukupno 151 ispitanika koji su liječeni EP evidentirane su nuspojave blažeg tipa, obuhvaćajući proljev (n=14), nadutost i bolove u trbuhu (n=4), povraćanje (n=1) te hiperglikemiju (n=1). U skupini liječenoj TPP nuspojave su bile prisutne u 10 od ukupno 159 bolesnika, obuhvaćajući proljev (n=2), nadutost (n=1), hiperglikemiju (n=5) i duboku vensku trombozu (n=2). Utvrđen je statistički značajno veći broj nuspojava u enteralnoj grupi uz RR od 2,18 (95% CI 1,13 do 4,21). U studijama Eckerwall i sur. (66) te Kalfarentzos i sur. (92) prikazan je ukupan broj pojedinih nuspojava, a ne bolesnika s nuspojavama, zbog čega isti nisu mogli biti uključeni u meta-analizu. SIRS kao ishod prikazali su samo Casas i sur. (91) s dva slučaja u interventnoj (n=11) i kontrolnoj skupini (n=11) (P=1,00).

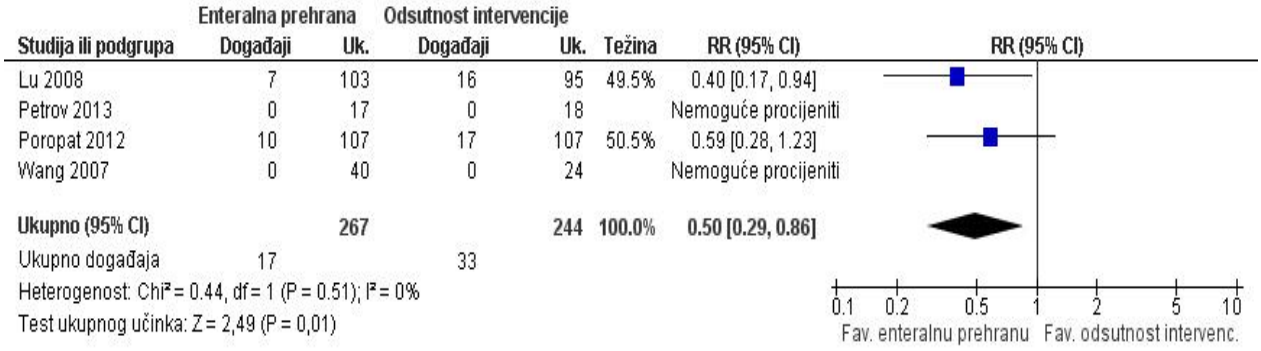
4.8.2 Studije koje uspoređuju enteralnu prehranu i placebo

U uključenim studijama nije korišten placebo kao zamjena za enteralnu prehranu. U nekim je studijama dodatak probiotika enteralnoj prehrani zamijenjen dodatkom placeba enteralnoj prehrani u kontrolnoj skupini, ali je primjena same EP i dalje održana. Zbog navedenog razloga nije bilo moguće izvršiti analizu podgrupe studije koje EP uspoređuju s primjenom placeba.

4.8.3 Studije koje uspoređuju enteralnu prehranu i odsutnost intervencije

Usporedba primjene EP u odnosu na pristup bez nutritivne potpore istraživana je u četiri studije na ukupno 511 randomiziranih bolesnika (58, 67, 86, 88). Sve izdvojene studije prikazale su podatke za smrtnost bolesnika te je utvrđen značajni blagotvorni učinak bilo koje vrste EP na smanjenje mortaliteta u odnosu na nedostatak nutritivne potpore (Slika 22). Preostali ishodi

prikazani su isključivo u studiji Poropat i sur. (88), zbog čega analiza istih nije provedena i prikazana.



Slika 22. *Forest plot* podgrupe studija koje uspoređuju EN i pristup bez nutritivne potpore za ishod mortaliteta.

4.8.4 Studije koje obuhvaćaju bolesnike s teškim akutnim pankreatitisom

Procjena učinkovitosti enteralne prehrane u liječenju bolesnika s teškim oblikom akutnog pankreatitisa učinjena je zasebno za pojedine vrste EP. Među studijama koje su istraživale primjenu imunonutricije bilo je moguće izdvojiti podatke koji se odnose na teške oblike bolesti iz četiri studije (57, 86-88). Utvrđeno je statistički značajno smanjenje učestalosti mortaliteta (RR 0,53; 95% CI 0,33 do 0,87), ali isključivo primjenom *fixed-effect* modela, dok razlika nije bila značajna primjenom *random-effects* modela (RR 0,57; 95% CI 0,31 do 1,03). Učestalost SIRS-a i nuspojava bila je podjednaka u obje grupe uz RR 1,13 (95% CI 0,86 do 1,48) i RR 1,16 (95% CI 0,67 do 1,98). Organsko zatajenje prikazano je kao ishod u studiji Huang i sur. (57), dok je u studiji Poropat i sur. (88) teški pankreatitis definiran upravo prisutnošću perzistentnog

organskog zatajenja prema revidiranim Atlanta kriterijima (13) te zbog toga analiza organskog zatajenja u tom kontekstu nije smislena i izvediva.

Među studijama koje su istraživale primjenu semielementarne EP, dvije studije (67, 93) nisu obuhvaćale bolesnike s teškim oblikom bolesti te su zbog toga isključene iz ove podanalize. Učinak na mortalitet jednak je kao i u osnovnoj analizi s obzirom da u navedenim isključenim studijama nije bilo smrtnih ishoda (RR 0,33; 95% CI 0,20 do 0,54). Rezultati ostalih primarnih ishoda odgovaraju osnovnoj analizi.

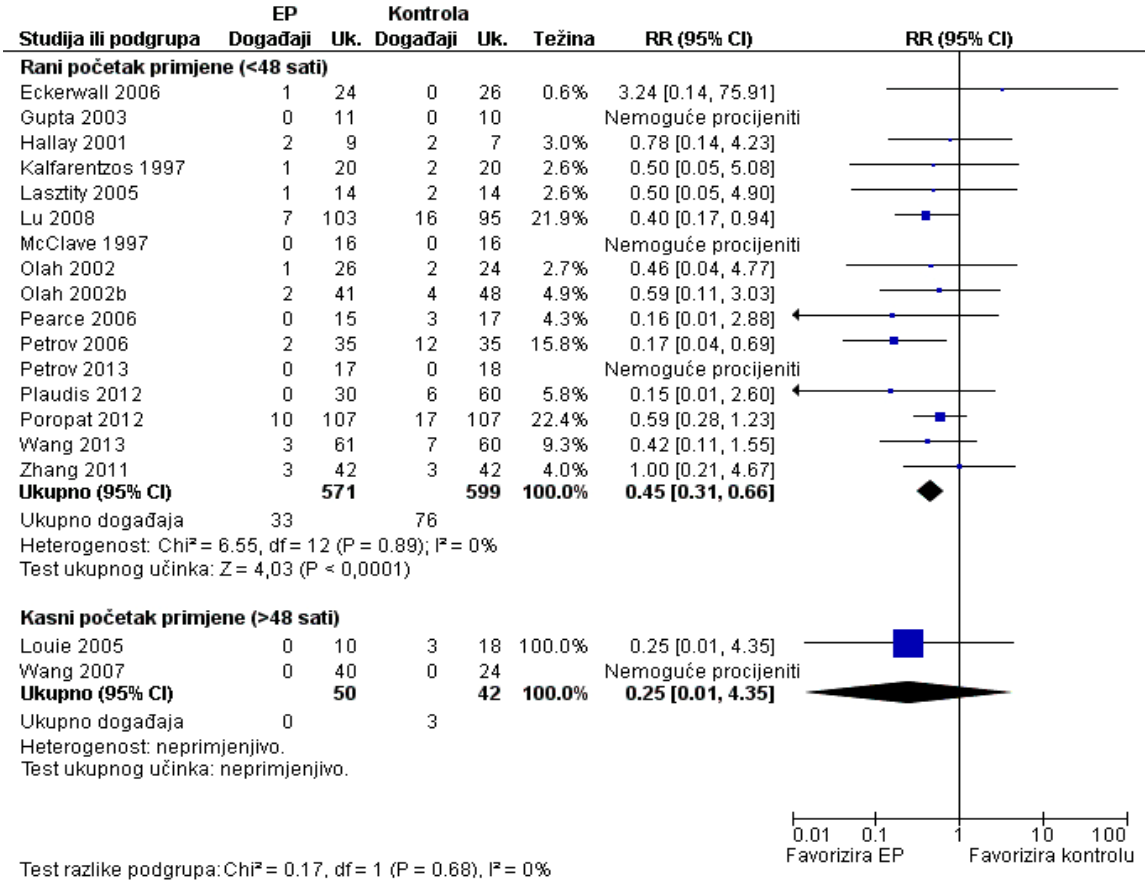
U svim preostalim studijama obuhvaćeni su isključivo bolesnici s teškim oblikom bolesti te bi zbog toga analiza ove podgrupe polučila istovjetne rezultate kao i osnovna analiza.

4.8.5 Nazojejunalni pristup u odnosu na nazogastrični pristup

Dvije uključene studije istraživale su primjenu EP putem nazogastrične sonde (66, 67) te su u sklopu analize podgrupe uspoređene sa studijama u kojima je korišten nazojejunalni pristup (56, 58-60, 62, 63, 65, 84-96). Rezultati su prikazani isključivo za ishod mortaliteta bilo kojeg uzroka, zbog nedostatnosti podataka o ostalim ishodima. Primjena EP nazogastričnim putem nije imala značajan utjecaj na mortalitet bolesnika s jednim smrtnim ishodom u interventnoj skupini (n=41) i bez smrtnih slučajeva u kontrolnoj skupini (n=44) (RR 3,24; 95% CI 0,14 do 75,91). Nazojejunalni pristup rezultirao je značajnim smanjenjem mortaliteta uz 62 smrtna ishoda u interventnoj grupi (n=799) i 116 smrtnih ishoda u 872 kontrolna bolesnika (RR 0,55; 95% CI 0,41 do 0,74). Razlika među podgrupama nije bila statistički značajna (Chi^2=1,20; P=0,27; I^2=16,5%).

4.8.6 Rani početak (<48 sati) u odnosu na kasni početak (>48 sati) primjene enteralne prehrane

Primjena enteralne prehrane započeta je u tri studije (58, 64, 65) 48 sati ili više nakon prijema u bolnicu. Analizu je bilo moguće provesti samo na ishodu mortaliteta, dostupnog u dvije studije (58, 65), a zbog nedostatka podataka o ostalim ishodima iz više od jedne studije. Rezultati podataka iz navedenih studija meta-analizirani su i uspoređeni s rezultatima studija u kojima je EP započeta unutar 48 sati od prijema u bolnicu, a prikazani su na Slici 23.



Slika 23. *Forrest plot* analize podgrupa studija u kojima je EP započeta unutar 48 sati od prijema u bolnicu u odnosu na studije u kojima je EP započeta 48 sati ili više nakon prijema u bolnicu za ishod mortaliteta bilo kojeg uzroka.

4.8.7 Početak peroralnog unosa ≤7 dana u odnosu na početak peroralnog unosa >7 dana nakon prijema u bolnicu

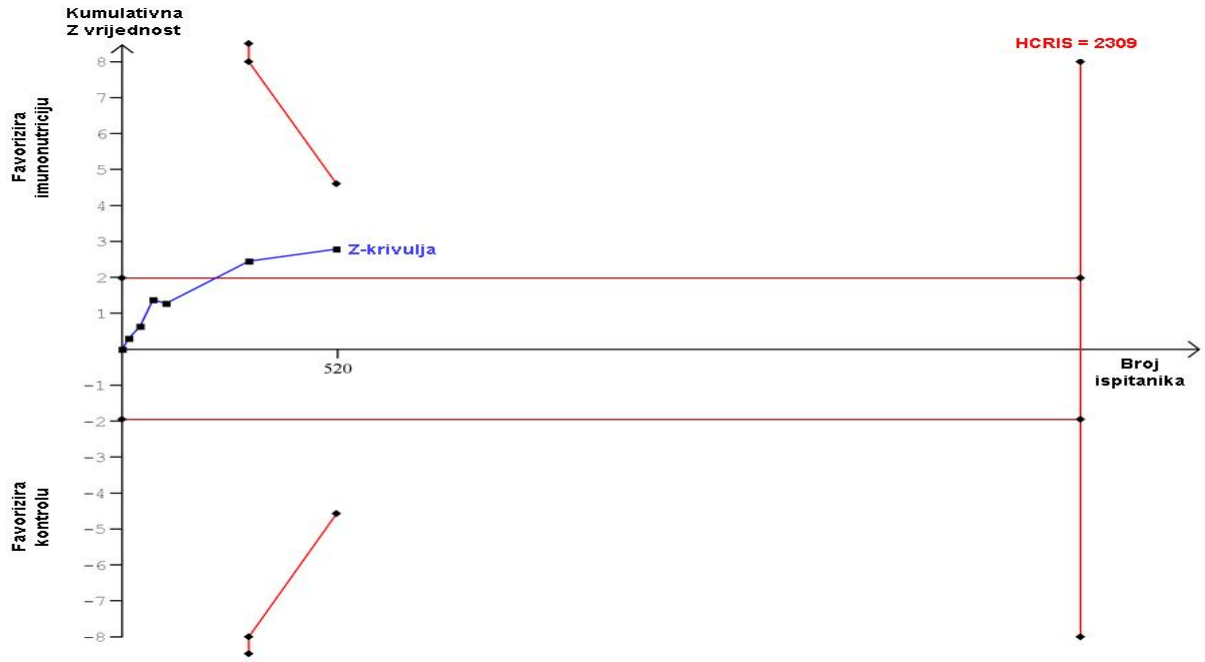
Navedena analiza podgrupa nije provedena s obzirom da u većini studija vrijeme početka ponovnog peroralnog unosa hrane nije bilo navedeno, dok je u manjem broju studija isto bilo determinirano prvenstveno kliničkim tijekom bolesti i prisutnošću abdominalnih simptoma, a ne specifičnim vremenskim intervalom.

4.8.8 Studije s visokim rizikom pristranosti u odnosu na studije s niskim rizikom pristranosti

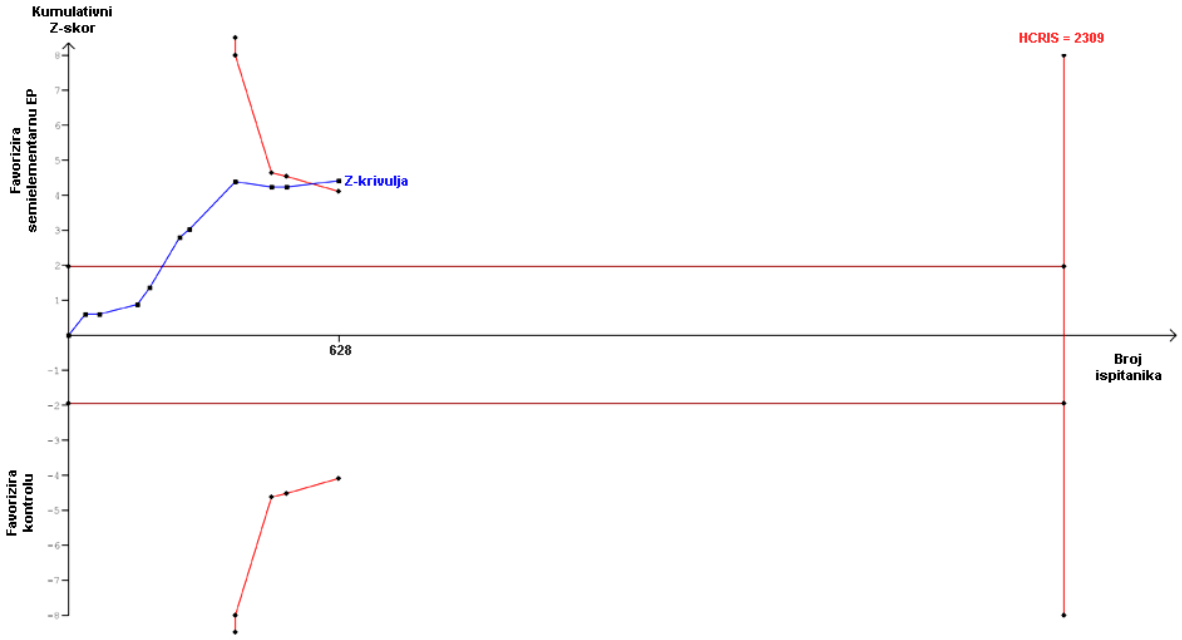
Sve studije uključene u sustavni pregled su ocjenjene visokim rizikom pristranosti te zbog toga navedenu analizu podgrupa nije bilo moguće provesti.

4.9 Sekvencijska analiza studija

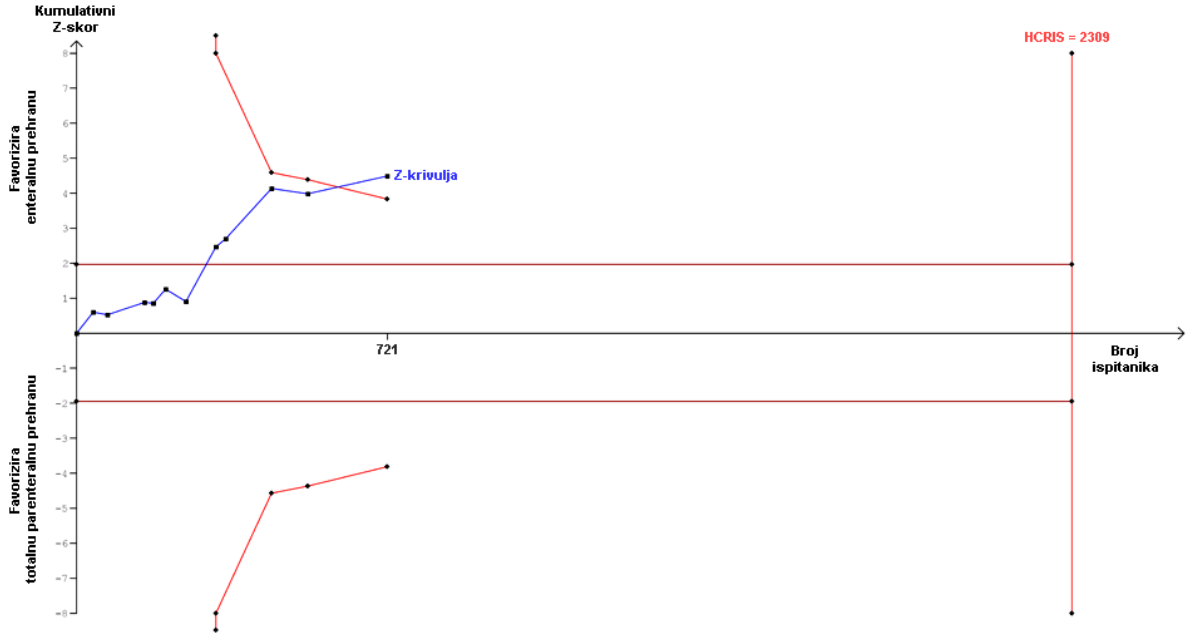
U sekvencijsku analizu studija uključeni su podatci ishoda mortaliteta za one osnovne i podgrupne analize u kojima je primjena specifične formule EP imala statistički značajan utjecaj na mortalitet u odnosu na kontrolu. Rezultati su prikazani na Slikama 24-27.



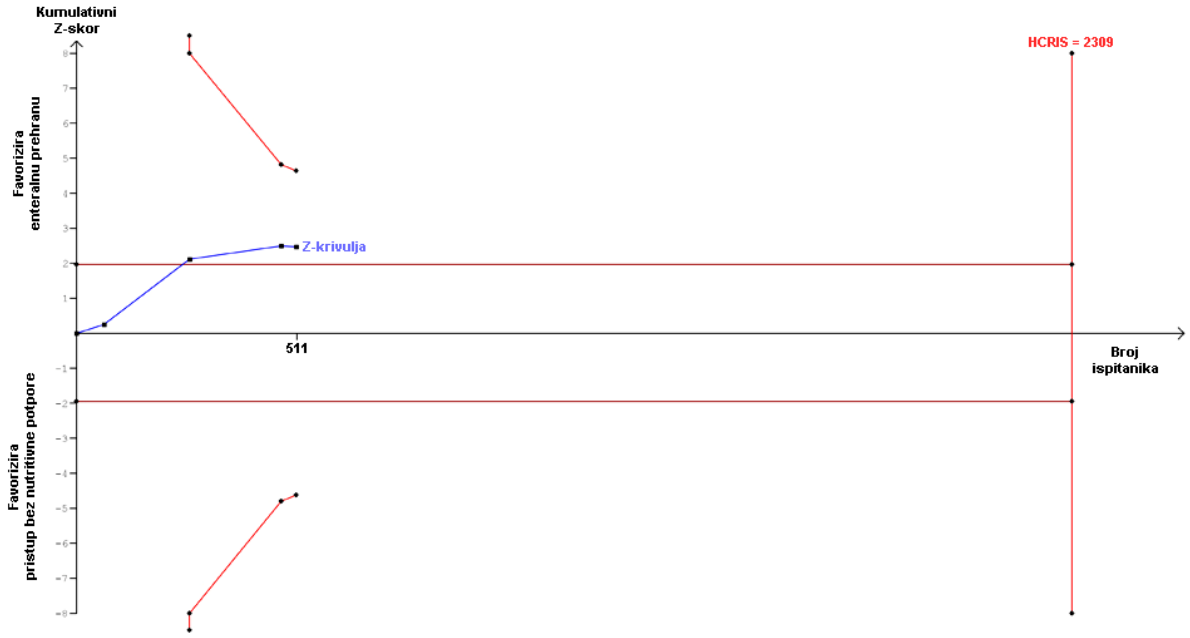
Slika 24. *Trial sequential* analiza kumulativne meta-analize učinkovitosti imunonutricije u odnosu na kontrolu na mortalitet bolesnika s akutnim pankreatitisom. Heterogenošću podešena potrebna veličina uzorka (HCRIS, engl. *heterogeneity-adjusted required information size*) od 2309 ispitanika izračunata je na temelju smanjenja relativnog rizika od 30% uz alfa pogrešku od 5%, snagu od 90% i heterogenost 0%. Vidljivo je da kumulativna Z krivulja prelazi standardne granice pouzdanosti od P<0,05 (horizontalna ljubičasta linija), ali ne prelazi sekvencijske granice pouzdanosti (crvena krivulja) prilagođene s obzirom na slučajne rezultate i višestruko testiranje u meta-analizama.



Slika 25. *Trial sequential* analiza kumulativne meta-analize učinkovitosti semielementarne EP u odnosu na kontrolu na mortalitet bolesnika s akutnim pankreatitisom. Heterogenošću podešena potrebna veličina uzorka (HCRIS) od 2309 ispitanika izračunata je na temelju smanjenja relativnog rizika od 30% uz alfa pogrešku od 5%, snagu od 90% i heterogenost 0%. Vidljivo je da kumulativna Z krivulja prelazi standardne granice pouzdanosti i sekvencijske granice pouzdanosti prilagođene s obzirom na slučajne rezultate i višestruko testiranje u meta-analizama.



Slika 26. *Trial sequential* analiza kumulativne meta-analize učinkovitosti enteralne prehrane u odnosu na totalnu parenteralnu prehranu na mortalitet bolesnika s akutnim pankreatitisom. Heterogenošću podešena potrebna veličina uzorka (HCRIS) od 2309 ispitanika izračunata je na temelju smanjenja relativnog rizika od 30% uz alfa pogrešku od 5%, snagu od 90% i heterogenost 0%. Vidljivo je da kumulativna Z krivulja prelazi standardne granice pouzdanosti i sekvencijske granice pouzdanosti prilagođene s obzirom na slučajne rezultate i višestruko testiranje u meta-analizama.



Slika 26. *Trial sequential* analiza kumulativne meta-analize učinkovitosti enteralne prehrane u odnosu na pristup bez nutritivne potpore na mortalitet bolesnika s akutnim pankreatitisom. Heterogenošću podešena potrebna veličina uzorka (HCRIS) od 2309 ispitanika izračunata je na temelju smanjenja relativnog rizika od 30% uz alfa pogrešku od 5%, snagu od 90% i heterogenost 0%. Vidljivo je da kumulativna Z krivulja prelazi standardne granice pouzdanosti i sekvencijske granice pouzdanosti prilagođene s obzirom na slučajne rezultate i višestruko testiranje u meta-analizama.

5 Rasprava

Ovaj rad predstavlja sustavni pregled primjene specifičnih vrsta enteralne prehrane u liječenju bolesnika s akutnim pankreatitisom rađen po principima Cochrane kolaboracije, koji uključuje 25 randomiziranih kliničkih istraživanja s ukupno 1979 ispitanika. S obzirom na različitosti pojedinih formulacija enteralne prehrane korištenih u uključenim istraživanjima, osmišljeno je šest zasebnih analiza koje određenu vrstu enteralne prehrane uspoređuju s kontrolom, odnosno drugom vrstom enteralne prehrane, totalnom parenteralnom prehranom, placebom ili pristupom bez nutritivne potpore. Navedene zasebne analize obuhvaćaju imunonutriciju, EP obogaćenu probioticima, semielementarne formule EP, polimerne formule EP, vlaknima obogaćene enteralne formule i imunonutriciju obogaćenu probioticima i vlaknima. Cilj ovog rada bio je utvrditi eventualne prednosti, odnosno nedostatke specifičnih vrsta EP u odnosu na druge nutritivne pristupe liječenju, prvenstveno druge enteralne pripravke i totalnu parenteralnu prehranu, ali i u odnosu na pristup bez nutritivne potpore. Također, cilj ovog rada obuhvaćao je i utvrđivanje učinkovitosti EP u ovisnosti o težini bolesti, odnosno potrebe primjene iste u specifičnih vrsta bolesnika.

Akutni pankreatitis predstavlja jednu od najčešćih gastroenterološkh bolesti s rastućom incidencijom i bez specifične terapije usmjerene na patofiziološke uzročne čimbenike bolesti. Unatoč napretcima na području intenzivne njege i liječenja, morbiditet i mortalitet od akutnog pankreatitisa ostao je tijekom više desetljeća prilično nepromjenjen. S obzirom na relativno visoku učestalost i prilično uobičajene i široko rasprostranjene glavne etiološke faktore, kolelitijazu i pretjeranu konzumaciju alkohola, troškovi liječenja i zdravstvene skrbi povezani s

akutnim pankreatitisom poprimaju izrazito velike razmjere i čine ovu bolest globalnim zdravstveno-ekonomskim problemom.

Razvoj lokalnih i sustavnih komplikacija, posebno u vidu inficirane nekroze tkiva gušterače i organskog zatajenja, povećavaju smrtnost od AP na više od 40% (49). Teški oblik bolesti razvija se u oko petine bolesnika te se pokušaj što ranijeg prepoznavanja i adekvatnog liječenja potencijalno rizičnih bolesnika smatra jednom od najvažnijih stavki u pristupu bolesniku s AP. Međutim, upravo se metode klasifikacije bolesti prema težini temelje na surogatnim parametrima i empirijskim opisima raznih entiteta te često nisu povezani sa stvarnim kliničkim stanjem bolesnika. Pogreške u klasifikaciji težine bolesti umanjuju primjenjivost ovih sustava u kliničkoj praksi i uključivanju bolesnika u klinička istraživanja, jer pojam bolesnika s teškim AP nerijetko obuhvaća vrlo širok spektar bolesnika i stupnjeva upalnog oštećenja gušterače (97). To je jedan od mogućih razloga neuspjeha u utvrđivanju dobrobiti potencijalno učinkovitih oblika liječenja (98). Prema dosadašnjim patogenetskim spoznajama razvoja AP i dostupnim eksperimentalnim istraživanjima načina djelovanja EP, ustanovljeno je da je primjena EP prvenstveno usmjerena na spriječavanje razvoja kasnih i infektivnih komplikacija, dok je njena važnost u prevenciji i liječenju ranog nastupa organskog zatajenja i ranog mortaliteta i dalje nedefinirana i upitna. Osim toga, enteralna prehrana se kroz različita istraživanja i meta-analize često prikazuje kao jedinstvena tvar, unatoč postojanju čitavog niza različitih pripravaka, koji se osim po potencijalnim učincima značajno razlikuju i u ekonomskom pogledu. Upravo je u tome važnost ovog rada, da se sustavnim pretraživanjem literature pronađu relevantna istraživanja na ovom području te se temeljem jasno definiranih kriterija i primjenom eksplicitne i sustavne

metodologije izvrši sinteza dostupnih znanja te umanji potencijalna pristranost i mogućnost sustavne pogreške u istraživanju.

Imunonutricija predstavlja vrstu EP u kojoj se polimernim ili semielementarnim formulama pridodaju tvari s potencijalno imunomodulatornim djelovanjem, a s ciljem inhibicije pretjerane aktivacije imunološkog sustava odnosno razvoja SIRS-a. Evidentirano je šest relevantnih studija, neznačajne heterogenosti. Na temelju svih šest studija utvrđena je statistički značajna redukcija mortaliteta u odnosu na druge nutritivne pristupe liječenju. Međutim, podgrupna analiza usporedbe imunonutricije isključivo s pojedinačnim specifičnim oblicima EP nije potvrdila takav učinak, unatoč postojećem trendu smanjenja smrtnosti. Jednako tako nije utvrđen značajni utjecaj imunonutricije na ostale ishode. Takav je rezultat vjerojatno posljedica relativno malog broja studija i ispitanika uključenih u navedene podgrupne analize i meta-analize ostalih ishoda. Tome u prilog ukazuje i sekvencijska analiza studija za ishod mortaliteta iz koje je vidljivo da dostupna razina dokaza čini svega 22,5% potrebne veličine uzorka, pri čemu Z-krivulja prelazi konvencionalne granice pouzdanosti, ali ne i postavljene sekvencijske granice. Može se zaključiti da postojeći dokazi ukazuju na potencijalnu dobrobit primjene imunonutricije u odnosu na druge nutritivne pristupe, ali je provođenje daljnjih istraživanja potrebno kako bi se isti učvrstili na većem broju ispitanika. Broj isključenih ispitanika, odnosno osipanje ispitanika u navedenim studijama je skromno, ukupno četiri od 520 randomiziranih bolesnika, odnosno po dva ispitanika u interventnoj i kontrolnoj skupini. Analizom osjetljivosti pomoću "najgoreg-najboljeg" i "najboljeg-najgoreg" scenarija potvrđeno je da ishod navedenih bolesnika ne utječe značajno na krajnji procjenjeni učinak intervencije. Primjena imunonutricije u ovih bolesnika pokazala se sigurnom i relativno dobro podnošljivom, uz podjednaku učestalost uglavnom blažih

nuspojava u obje grupe bolesnika. Isključivo je u jednog ispitanika kontrolne grupe studije Hallay i sur. (84) utvrđena teža nuspojava nekroze crijeva, ali bez smrtnog ishoda. Autori ne navode potencijalni uzrok istoj, iako takve promjene mogu biti asocirane s primjenom inotropne vazokonstriktorne terapije, koja uz dodatne hemodinamske promjene može potencirati ishemična oštećenja (99).

Vrsta EP s dodatkom probiotika uglavnom je uspoređivana s drugim enteralnim pripravcima, osim u studiji Wang i sur. gdje su dodatno uspoređeni s TPP (62). Primjena probiotika u ovoj indikaciji definitivno je oblik nutritivne terapije povezan s najviše kontroverzi i dvosmislenih rezultata te na temelju dosadašnjih spoznaja postoji upozorenje o mogućem povećanom riziku neželjenih događaja i povećane smrtnosti. Šest studija zadovoljilo je kriterije za ovu analizu s ukupno 726 ispitanika. Unatoč vrlo sličnim usporedbama, gotovo su sve analize karakterizirane umjerenom do visokom heterogenošću rezultata, a u slučaju ishoda mortaliteta, organskog zatajenja, lokalnih septičnih komplikacija i serumske koncentracije CRP-a mjerene trećeg dana hospitalizacije ta je heterogenost i statistički značajna. Upravo zbog navedenog primjenom *random-effects* modela kojim se prisutnost heterogenosti uzima u obzir, navedeni rezultati nisu statistički značajni. Vrijednosti CRP-a trećeg dana bile su značajno veće u skupini liječenoj probioticima. U ranoj fazi bolesti povišena koncentracija CRP-a obično je posljedica SIRS-a, dok je u kasnijem tijeku mogući znak infektivne komplikacije. Utvrđenu razliku nije bilo moguće objasniti rezultatima o učestalosti SIRS-a, ali zbog oskudnosti podataka i značajnu heterogenost, utvrđenu razliku u vrijednostima CRP-a potrebno je izrazito oprezno tumačiti, jer može biti posljedica slučajne pogreške. Minimalno statistički značajno smanjenje učestalosti utvrđeno je za ostale infektivne komplikacije. Dodavanje probiotika enteralnoj prehrani sa ili bez

prebiotičkih vlakana nije značajno utjecalo na smrtnost bolesnika s AP, kao ni na ostale primarne i sekundarne ishode istraživanja. Poseban osvrt potrebno je pridati nuspojavama primjene probiotika. Iako je njihova učestalost na temelju meta-analize samo dvije studije podjednaka u obje grupe ispitanika, važno je naglasiti da podatci studije Besselink i sur. (56) nisu mogli biti uključeni u analizu jer je nemoguće zaključiti je li isti bolesnik u studiji doživio veći broj prijavljenih nuspojava. Primjerice, isti je bolesnik mogao imati bolove u trbuhu i proljev kao posljedicu ishemije crijeva, a sva su tri entiteta zasebno navedena kao nuspojave. U ovoj je studiji, poznatijoj kao PROPATRIA studija, 9 od 153 bolesnika interventne grupe liječene polimernom formulom s dodatkom probiotika i prebiotičkih vlakana razvilo ishemiju crijeva, a 7 od njih preminulo je od posljedica iste. Taj je broj bio statistički značajno veći od kontrolne skupine liječene polimernom formulom s dodatkom prebiotičkih vlakana u kojoj niti jedan od 145 bolesnika nije razvio navedenu nuspojavu. Posljedično je utvrđen značajno veći mortalitet u interventnoj skupini te je na temelju toga izdato upozorenje primjene probiotika u bolesnika s AP. Međutim, studija Besselink i sur. (56) kritizirana je zbog niza propusta u dizajnu i metodologiji, prvenstveno na razini postupka randomizacije. Važno je naglasiti neravnotežu u bazalnim karakteristikama bolesnika uključenih u studiju, sa značajno većim brojem bolesnika s organskim zatajenjem u interventnoj grupi, što samo po sebi već predstavlja važan čimbenik povećanja smrtnosti. Zbog navedenog postoji mogućnost da je ova grupa bolesnika u većoj mjeri i duljem trajanju liječena vazokonstriktornim lijekovima s ciljem hemodinamske stabilizacije, što predstavlja dodatni rizični faktor za razvoj ishemijskog oštećenja probavne cijevi. Zabrinutost oko profilaktičke primjene probiotika u bolesnika s AP činjenično postoji i

njihova rutinska primjena kao dodatak enteralnoj prehrani trenutno nije potkrijepljena dovoljno snažnim dokazima.

Analiza osjetljivosti rezultata s obzirom na osipanje ispitanika (13/320 u interventnoj skupini i 15/406 u kontrolnoj skupini) pokazuje da je u ekstremnim slučajevima ovih scenarija razlika učinka probiotika na mortalitet i SIRS statistički značajna, međutim isključivo primjenom *fixed-effect* modela, ponovno zbog visoke heterogenosti među studijama. Razlika dvaju scenarija za ishod nuspojava značajna je primjenom oba modela, što ukazuje na potencijalni značajni utjecaj bolesnika, koji su izgubljeni iz praćenja ili isključeni, na učestalost nuspojava.

Iz *forest plot*-ova u meta-analizama probiotika vidljiva je nekonzistentnost rezultata studije Besselink i sur. (56) s gotovo suprotnom procjenom učinka intervencije u odnosu na ostale uključene studije. Zbog toga je *post hoc* odlučeno provođenje dodatne analize osjetljivosti rezultata isključenjem podataka iz navedene studije. Utvrđeno je statistički značajno smanjenje mortaliteta i dodatno smanjenje broja lokalnih septičnih komplikacija primjenom oba modela meta-analize te dodatno smanjenje učestalosti organskog zatajenja primjenom isključivo *fixed-effect* modela. Značajna razlika nije utvrđena za ostale lokalne komplikacije i duljinu hospitalizacije. Ova analiza potencijalno pruža opravdanje za daljnje istraživanje probiotika kao dodataka EP u liječenju bolesnika s AP kako bi se definitivno utvrdila njihova učinkovitost ili moguća štetnost.

Od uključenih studija koje su istraživale semielementarne enteralne formule većinom je usporedba učinjena s TPP, dok su svega dvije studije uspoređivale semielementarne formule s polimernom, odnosno pristupom bez nutritivne potpore. Zbog toga se u ovom slučaju može

prvenstveno govoriti o eventualnoj prednosti semielementarne EP u odnosu na TPP. Značajna inkonzistencija rezultata nije utvrđena ni u jednoj od provedenih meta-analiza. Meta-analiza za ishod mortaliteta učinjena je na deset studija s ukupno 628 ispitanika i ukazala na statistički značajno smanjenje učestalosti istog. Jednako je tako potvrđeno značajno smanjenje organskog zatajenja, lokalnih septičnih komplikacija, ostalih lokalnih i ostalih infektivnih komplikacija. Iako je meta-analiza nuspojava ukazala na statistički značajno veći broj nuspojava u bolesnika liječenih EP, važno je u kliničkom pogledu istaknuti da su navedene nuspojave blagog tipa i ni po čemu životno ugrožavajuće te se najčešće odnose na blaže abdominalne smetnje u vidu bolova u trbuhu, mučnine i proljeva, koji rijetko zahtjevaju prekid primjene EP. S druge strane, iako u manjem broju, nuspojave primjene TPP mogu biti klinički opasnije, poput duboke venske tromboze i sepse uzrokovane infekcijom centralnog venskog katetera. Podatci za ostale ishode bili su ili nedostatni za meta-analizu ili neadekvatni te stoga postojeća razina dokaza nije dovoljna za donošenje nekih konkretnijih zaključaka. Da bi se utvrdila snaga postojećih dokaza za redukciju mortaliteta provedena je sekvencijska analiza studija. Utvrđeno je da postojeći dokazi sa značajnom sigurnošću mogu otkriti smanjenje relativnog rizika mortaliteta od 30% u slučaju incidencije smrtnosti bolesnika s teškim akutnim pankreatitisom u kontrolnoj grupi od 15%, unatoč tome što je prema analizi uključenih studija do sada randomizirano svega 27% potrebnog broja ispitanika te da daljnja ispitivanja u tom smislu nisu potrebna. To se, s obzirom na ranije spomenute karakteristike uključenih studija, odnosi prvenstveno na usporedbu semielementarne EP i TPP te za postavljene parametre ove analize. Naravno, rigoroznije postavljeni kriteriji ne moraju potvrditi navedeni rezultat sekvencijske analize.

Samo su dvije studije, koje istražuju primjenu polimernih enteralnih formula i zadovoljavaju uključne kriterije s relativno malim brojem bolesnika i oskudnom količinom podataka, identificirane pretragom literature. Obje su studije polimernu formulu uspoređivale s TPP. Zbog nedostatka podataka, meta-analize je bilo moguće provesti isključivo za ishode mortaliteta, organskog zatajenja i ostale infektivne komplikacije, a procjena učinka intervencije bila je slična kontroli za sve navedene ishode. Nešto veći broj probavnih tegoba zabilježen je u studiji Eckerwall i sur. (66), ali su sve nuspojave bile blažeg oblika bez ozbiljnijih komplikacija. Dvije studije pronađene su i za vrstu enteralne prehrane obogaćenu isključivo vlaknima. Riječ je o studijama u kojima je polimerna formula obogaćena vlaknima uspoređivana sa standardnom polimernom formulom. Oskudnost podataka omogućila je meta-analizu svega dva ishoda, mortaliteta i duljine hospitalizacije, pri čemu nije bilo značajne razlike u učestalosti prvog, dok je trajanje boravka u bolnici bilo značajno kraće u bolesnika liječenih formulama s dodatkom vlakana. Naposljetku, samo je jedna studija istraživala primjenu vrlo neuobičajene enteralne formule u kojoj je polimerni oblik obogaćen imunomodulatornim tvarima, probioticima i prebiotičkim vlaknima. Meta-analizu u ovom slučaju nije bilo moguće provesti. Bez obzira na rezultate i procjenu učinka intervencija na razne ishode u posljednje tri osnovne analize, potrebno je naglasiti da je količina podataka i dokaza izrazito ograničena te bi donošenje bilo kakvih zaključaka na temelju istih bilo nekritično, kao i logički i metodološki neispravno. Značajniji uvid u učinkovitost ovih oblika EP zahtjeva provođenje relativno velikog broja dobro dizajniranih randomiziranih istraživanja adekvatne snage.

Kako bi se utvrdio mogući utjecaj specifičnih faktora, poput međusobne usporedbe pojedinih nutritivnih pristupa, težine bolesti, vremena započinjanja primjene EP i dr. na

rezultate pojedinih ishoda provedeno je više podgrupnih analiza. Grupiranjem studija u kojima je bilo koja vrsta enteralnog pripravka uspoređivana s primjenom totalne parenteralne prehrane utvrđeno je da je EP značajno superiornija u smanjenju učestalosti mortaliteta i organskog zatajenja od TPP. SIRS je prikazan u samo jednoj studiji te stoga navedeni parametar nije analiziran. Gledajući kvantitativno, značajno je veći broj bolesnika u enteralnoj grupi doživio nuspojave, ali uz naglasak da su iste relativno blagog tipa, nisu praćene dodatnim kliničkim komplikacijama i posljedicama te su u pravilu zahtjevale eventualno smanjenje brzine primjene EP, ali ne i njen prekid. S druge strane, unatoč manjem broju nuspojava u parenteralno liječenoj grupi, određeni dio nuspojava je ozbiljnijeg i opasnijeg karaktera te može biti povezano s dodatnim infektivnih komplikacijama i većim morbiditetom i mortalitetom bolesnika, poput infekcije centralnog venskog katetera s posljedičnom sepsom i mogućih upalnih i trombotičnih komplikacija na razini dubokih centralnih vena (65, 92). Sekvencijskom analizom studija za ishod mortaliteta utvrđeno je da je u ovoj podgrupi obuhvaćeno do sada oko 31% izračunate potrebne veličine uzorka te je već pri toj razini utvrđeno da je količina dokaza dostatna za detekciju redukcije relativnog rizika mortaliteta od 30%, ukoliko uzmemo u obzir da je učestalost mortaliteta u kontrolnoj grupi 15%. Navedena je učestalost veća od ukupne smrtnosti od akutnog pankreatitisa, s obzirom da je većina bolesnika u ovim studijama uključena pod kriterijem teškog oblika bolesti, dok blagi oblici bolesti nisu obuhvaćeni. Pod ovim uvjetima, daljnja istraživanja s ciljem utvrđivanja prednosti EP nad TPP su nepotrebna. Prednosti enteralne prehrane u odnosu na totalnu parenteralnu prehranu više su puta istaknute u literaturi te danas smjernice liječenja daju jasnu prednost EP. Međutim, činjenica je da TPP nije nikad etablirana kao zlatni standard u nutritivnom pristupu liječenju AP, a upitna je njena

učinkovitost i u drugih nekirurških, nepedijatrijskih i neonkoloških bolesnika (100). Stoga studije i meta-analize usporedbe EP i TPP mogu dokazati prednost EP u odnosu na TPP u bolesnika s akutnim pankreatitisom, ali to nužno ne dokazuje samu učinkovitost EP. Dodatna potvrda tome je da unatoč uvođenju ovakvog nutritivnog pristupa ukupni mortalitet od akutnog pankreatitisa u kliničkom kontekstu nije značajno smanjen (101). Povezanost malnutricije i nepovoljnijeg kliničkog ishoda odavno je poznata, ali postojanje jasne uzročno-posljedične veze nije definitivno potvrđeno, odnosno malnutricija u akutnom pankreatitisu često je uvjetovana intenzivnijim citokinskim odgovorom i razvojem težeg oblika SIRS-a, a što je direktno povezano s težim oblikom bolesti i razvojem komplikacija (100). Izravnu učinkovitost EP na ishod akutnog pankreatitisa moguće je procijeniti zapravo usporedbom EP i pristupa bez nutritivne potpore. Zbog toga je učinjena podgrupna analiza svih studija koje provode navedenu usporedbu neovisno o vrsti EP te je uključeno četiri studije s ukupno 511 bolesnika. Zbog manjkavosti podataka analiza je bila moguća isključivo za mortalitet i pokazala je statistički značajno smanjenje smrtnosti u bolesnika koji su primali EP naspram kontrolnoj grupi bez nutritivne potpore. Sekvencijska analiza studija u ovom slučaju, međutim, nije potvrdila dovoljnu snagu postojećih dokaza uz samo 22% randomiziranih bolesnika od ukupne potrebne veličine uzorka. Zaključno, utvrđeno je da je enteralna prehrana statistički superiornija od totalne parenteralne prehrane i dovoljno sigurna i tolerabilna. Postoje pokazatelji njezine apsolutne učinkovitosti i dobrobiti na klinički tijek bolesnika s AP, ali su navedeni dokazi još nedovoljni za definitivnu potvrdu takvog rezultata te su dodatna istraživanja u tom smjeru potrebna.

Blaži oblici akutnog pankreatitisa prezentiraju se kao samoograničavajuća bolest karakterizirana niskim mortalitetom, bez značajne promjene energetske ravnoteže u organizmu.

Upravo zbog toga, bolesnici s blagim oblikom bolesti najčešće nisu uključeni u istraživanja nutritivnog liječenja, odnosno isključni kriteriji studija postavljeni su na način da se ispitanici ograničavaju na one s teškim oblikom bolesti. Kriteriji kojima se takva determinacija najčešće postiže odnosi se na početne vrijednosti APACHE II bodovnog sustava ≥8, Ranson bodovnog sustava ≥3 i/ili serumske koncentracije CRP-a >150 mg/L. Među studijama koje su uključene u ovaj rad, gotovo sve uključuju bolesnike s teškim oblikom bolesti, pa su podgrupne analize primjene EP u bolesnika s teškim oblikom bolesti istovjetne osnovnim analizama. Izuzetak je primjena imunonutricije gdje su iz analize isključene dvije studije (84, 85) u kojima kriteriji težine bolesti nisu bili definirani, kao i primjena semielementarnih formula gdje su isključene studije McClave i sur. (93) u kojoj kriteriji nisu bili definirani te Petrov i sur. (67) u koju su uključeni samo bolesnici s blagim i umjerenim oblikom bolesti. Bez obzira na to, u oba slučaja potvrđeni su rezultati osnovnih analiza. Raznolikost kriterija definicije težine akutnog pankreatitisa koji se koriste kao uključni kriteriji u randomiziranim istraživanjima još su jedan važan problem i izvor heterogenosti među studijama. U većini studija korištena je pretposljednja verzija Atlanta kriterija (23), dok su u studiji Poropat i sur. (88) korišteni novi revidirani Atlanta kriteriji (13). U studiji Huang i sur. (57) težina bolesti definirana je Bangkok 2002 kriterijima (102), dok je u studiji Wang i sur. (58) definirana prema kineskim smjernicama za liječenje akutnog pankreatitisa (103). U budućim istraživanjima potrebno je korištenje uniformiranih kriterija težine AP s ciljem jasnog definiranja potrebe i koristi primjene određene intervencije u specifičnih grupa bolesnika.

Kada je riječ o načinu primjene EP, najčešći oblik predstavlja kontinuirana primjena putem nazojejunalne sonde. U studijama Eatock i sur. te Kumar i sur. (42, 43) uspoređivana je

primjena EP putem nazojejunalne i nazogastrične sonde te nije utvrđena značajna razlika u ishodu bolesti. U ovom radu nazogastrični pristup je korišten u samo dvije studije, koje su uspoređene s dvadeset studija u kojima je korišten nazojejunalni pristup. Iako značajne razlike među ovim podgrupama nije bilo, rezultate je potrebno pažljivo interpretirati s obzirom na nesrazmjer u broju studija, odnosno randomiziranih bolesnika u obje podgrupe. Činjenica je da nazogastrični pristup nije praćen značajno većim brojem nuspojava, kao ni prekida terapije zbog intolerancije, što je vjerojatno posljedica veće važnosti kontinuirane primjene EP, čime se izbjegava značajnija aktivacija egzokrine gušterače, nego same lokalizacije otpuštanja EP u probavnom sustavu.

Smjernice dijagnostike i liječenja akutnog pankreatitisa preporučuju što raniji početak primjene EP, poželjno unutar 48 sati od prijema u bolnicu (6). Razlike u analiziranim podgrupama studija s primjenom EP unutar 48 sati i više od 48 sati nakon prijema nisu značajne, iako je ponovno prisutan nesrazmjer u broju studija, odnosno ispitanika, s dvije studije u kojima je EP započeta više od 48 sati nakon prijema te 16 studija u kojima je započeta unutar 48 sati. Razlog što ranijeg početka primjene jest činjenica da se brzina primjene EP mora postepeno povećavati, kako bi se umanjila mogućnost razvoja intolerancije i potencijalnih nuspojava poput *refeeding* fenomena, a istovremeno kako bi se u što ranijem tijeku bolesti postigla ciljna brzina primjene EP, najčešće oko 100 ml/h i time spriječio razvoj težeg oblika malnutricije. Unatoč ranoj primjeni EP u većini studija, rezultati nisu ukazali na značajniji utjecaj na razvoj organskog zatajenja i smrtnost u ranoj fazi bolesti, odnosno unutar prvih 5 do 7 dana. Bitno je istaknuti da unatoč tome što se velika važnost pridaje postojanju i spriječavanju malnutricije kao rizičnom faktoru, zapravo su vrlo rijetke studije u kojima je procjena nutritivnog statusa bolesnika na

početku i tijekom istraživanja adekvatno provedena. U pravilu se procjena svodi na određivanje indeksa tjelesne mase kao jedine metode. Jednako se tako najčešće ne prikazuje daljnje kretanje vrijednosti indeksa tjelesne mase i ovisnost kliničkog ishoda o nutritivnom statusu. Unos energije je varijabilan među bolesnicima i često nedostatan, ali se i taj parametar vrlo rijetko objektivno određuje i prikazuje u studijama. U mnogim studijama koje uspoređuju primjenu EP u odnosu na TPP, određeni dio bolesnika koji ne uspjeva postići adekvatan unos hranjivih tvari i energije enteralnim putem, prima istovremeno i TPP. Distinkcija tih bolesnika od ostalih se, međutim, u pravilu ne vrši prilikom prikaza rezultata liječenja. Manjkavost analize podataka i jasno definiranih postupaka prisutno je i pri ponovnom uvođenju oralne prehrane. Shvatljivo je da su osnovni pokazatelji pravovremenog uvođenja oralne prehrane različiti klinički parametri, odnosno simptomatologija bolesnika, koji su po svojoj prirodi vrlo subjektivni. Neovisno o tome, koristan bi podatak bio mjerenje vremena trajanja primjene EP i uvođenja oralne prehrane, kao i njena podnošljivost i promjena eventualnih laboratorijskih parametara. Upravo zbog tih nedostataka nije bilo moguće provesti navedenu analizu podgrupa. Sve uključene studije u ovom radu ocjenjene su od strane autora kao studije visokog rizika pristranosti, zbog čega analiza podgrupa između studija visokog i niskog rizika pristranosti nije bila moguća. Takve studije mogu utjecati na procjenu učinka neke intervencije u smislu precjenjivanja navedenog učinka te se rezultati moraju oprezno interpretirati zbog povećanog rizika sustavne pogreške.

Pretraživanjem literature pronađena je jedna meta-analiza koja obuhvaća usporedbu različitih formulacija enteralne prehrane u bolesnika s akutnim pankreatitisom (45). Sustavni pregled obuhvaća dvadeset randomiziranih kliničkih ispitivanja s ukupno 1070 bolesnika i obuhvaća četiri zasebne analize koje uspoređuju semielementarne s polimernim formulama, EP

obogaćenu vlaknima i probioticima s EP obogaćenom samo vlaknima, EP obogaćenu vlaknima i imunonutricijom s EP obogaćenom samo vlaknima te ostale studije koje nisu uključene u meta-analizu. Međutim, treba naglasiti da se većina ovih usporedba zasniva na indirektnim meta-analizama grupa bolesnika koji su dio studija usporedbe EP i TPP, pri čemu su grupe liječene TPP uzete kao referentni standard liječenja. Pregled obuhvaća i određena istraživanja u kojima su bolesnici ili dio bolesnika istovremeno liječeni kombinacijom enteralne i parenteralne prehrane, a bez izdvajanja istih iz rezultata. Rezultati analize nisu potvrdili značajnu prednost određene formule EP u odnosu na drugu za ishode mortaliteta, infektivnih komplikacija, tolerabilnosti i sigurnosti primjene. Iako se u određenim segmentima rezultati spomenute analize podudaraju s rezultatima ovog rada, ovi rezultati predstavljaju suvremeni i sveobuhvatni sustavni pregled proveden na temelju pouzdanih alata procjene rizika pristranosti u svakoj uključenoj studiji kao što to preporuča Cochrane kolaboracija. Jedan od glavnih ograničenja ovog rada je poprilična raznolikost studija koja onemogućava ujedinjavanje svih uključenih studija u jednu jedinstvenu meta-analizu. Takva je podjela potrebna kako bi se ispunila sama svrha ovog sustavnog pregleda te u kliničkom kontekstu smisao i aspekti primjene različitih enteralnih formulacija u akutnom pankreatitisu. Zbog toga su određene analize sačinjene od vrlo ograničenog broja studija i ispitanika. Prisutnost statističke heterogenosti istražena je kvalitativno i kvantitativno pomoću Chi^2 i I^2 testa. U slučajevima kada meta-analize sadrže mali broj studija ili studije s malim uzorkom, Chi^2 test posjeduje nisku snagu, što znači da statistički značajan rezultat može biti posljedica statističke heterogenosti rezultata, dok izostanak statistički značajne razlike istu ne isključuje. Zbog toga su meta-analize provedene primjenom *fixed-effect* i *random-effects* modela, a razina značajnosti za heterogenost definirana je na razini $P<0,1$.

Rezultati ovog rada ukazuju na značajne prednosti primjene EP i njenu učinkovitost na ishod akutnog pankreatitisa u odnosu na TPP, što posebno vrijedi za semielementarne enteralne formule. Utvrđena je i određena potencijalna prednost dodavanja imunomodulatornih tvari enteralnoj prehrani u smislu smanjenja smrtnosti, kao i potencijalna učinkovitost EP u odnosu na pristup bez nutritivne potpore, iako navedena razina dokaza nije dostatna za donošenje jasnih zaključaka. Rutinsku primjenu probiotika trebalo bi izbjegavati zbog sigurnosnih razloga, iako su pomno planirana i kontrolirana istraživanja potrebna. Ostali oblici EP pokazali su se kao vrlo sigurni i dobro podnošljivi, karakterizirani izostankom ozbiljnijih i opasnijih nuspojava. Daljnja istraživanja trebala bi sadržavati uniformirane kriterije definiranja težine akutnog pankreatitisa, kao i sve klinički relevantne ishode poput smrtnosti, prolaznog i perzistentnog organskog zatajenja, lokalnih septičnih i ostalih lokalnih komplikacija te nuspojava liječenja, koji su naposljetku bolesnicima od jedinog i ponekad životnog značaja.

6 Zaključci

1. Meta-analizom šest studija utvrđeno je da dodatak imunomodulatornih tvari enteralnoj prehrani ostvaruje značajan učinak na smanjenje mortaliteta u odnosu na ostale oblike nutritivnog pristupa liječenju. Međutim, sekvencijskom analizom studija dokazano je da za detekciju redukcije relativnog rizika mortaliteta od 30%, dosadašnji broj randomiziranih bolesnika i provedenih studija ne osigurava dovoljnu količinu dokaza navedenom rezultatu. Jednako tako, nedostatak prikaza ostalih primarnih i sekundarnih ishoda u dovoljnom broju studija, ne potvrđuje značajan učinak imunonutricije u odnosu na kontrolu. Stoga su potrebna daljnja randomizirana klinička istraživanja primjene imunonutricije u akutnom pankreatitisu.

2. Primjena probiotika i dalje predstavlja kontroverzno pitanje u liječenju bolesnika s akutnim pankreatitisom. Postojeće studije međusobno su vrlo različite uz visoko zastupljenu heterogenost rezultata. Dodatak probiotika s ili bez prebiotičkih vlakana pokazuje potencijalne pozitivne učinke na kliničke ishode bolesti, ali utvrđene moguće ozbiljne nuspojave i zabrinutost sigurnosnim profilom njihove primjene predstavljaju kontraindikaciju rutinske terapijske primjene. S obzirom da je *post hoc* analizom osjetljivosti naznačeno da su navedeni negativni ishodi moguća posljedica sustavnih i metodoloških pogrešaka, dodatna strogo kontrolirana i adekvatno dizajnirana istraživanja mogla bi pomoći u razjašnjavanju uloge probiotika u liječenju akutnog pankreatitisa.

3. Semielementarne formule najopsežnije su istraživani pripravci enteralne prehrane u akutnom pankreatitisu. Od jedanaest studija uključenih u ovu analizu, čak devet uspoređuje semielementarnu enteralnu prehranu s totalnom parenteralnom prehranom. Stoga, nema dovoljno dokaza o prednosti semielementarnih pripravaka u odnosu na druge oblike enteralne

prehrane, ali je značajna učinkovitost i prednost utvrđena u odnosu na TPP s obzirom na smanjenje smrtnosti, učestalosti organskog zatajenja, lokalnih septičnih i ostalih lokalnih komplikacija te infektivnih komplikacija. Na temelju analiziranih podataka utvrđena je i dovoljna razina dokaza za detekciju redukcije relativnog rizika smrtnosti od 30% te provođenje dodatnih istraživanja ne bi značajno utjecalo na rezultat.

4. Pretragom literature evidentiran je oskudan broj studija s relativno malim brojem randomiziranih bolesnika koje istražuju primjenu ostalih oblika EP, poput vlaknima obogaćenih formula, polimernih pripravaka i ostalih oblika. Navedene se analize svode na svega jednu ili dvije studije s ograničenim brojem prikazanih ishoda, zbog čega nema dovoljno dokaza za blagotvoran ili štetni učinak navedenih pripravaka.

5. Usporedbom bilo kojeg oblika EP u odnosu na TPP naznačena je statistički značajna prednost u poboljšanju važnih kliničkih ishoda bolesnika u grupi liječenoj EP. Visoka razina dokaza utvrđena sekvencijskom analizom studija ukazuje na nepotrebnost daljnjeg provođenja istraživanja usporedbe ovih nutritivnih pristupa. Iako je učestalost nuspojava podjednaka među ovim grupama, karakter nuspojava ukazuje na potencijalno ozbiljnije i štetnije nuspojave u skupini liječenoj TPP. Značajno veći broj infektivnih komplikacija, iako su analizirane kao zasebni ishod, mogu biti posljedica invazivnosti primjene TPP, odnosno povećanja rizika infekcija primjenom centralnih venskih katetera.

6. Primjena EP pokazala se značajno učinkovitijom u smanjenju mortaliteta i u usporedbi s pristupom bez nutritivne potpore, kao dugogodišnjim standardnim načinom liječenja ovih bolesnika. Iako sekvencijska analiza studija ne potvrđuje da dosadašnji broj randomiziranih ispitanika predstavlja dovoljnu razinu dokaza, dosadašnja saznanja i pokazatelji definitivno daju

prednost enteralnoj prehrani u rutinskom liječenju bolesnika s akutnim pankreatitisom u odnosu na pristup bez nutritivne potpore.

7. Budući su u većini studija uključeni bolesnici s težim oblikom bolesti, a u slučajevim kada je bila moguća podgrupna analiza na ispitanicima s teškim pankreatitisom, rezultati ne odstupaju značajno od rezultata osnovnih analiza, može se zaključiti da se utvrđene prednosti EP odnose prvenstveno na bolesnike s teškim oblicima akutnog pankreatitisa te je u tim slučajevima enteralna prehrana indicirana. Podaci o primjeni EP u bolesnika s blažim oblicima bolesti vrlo su oskudni u literaturi te stoga nema dovoljno dokaza o potrebi primjene i učinkovitosti EP u toj skupini bolesnika.

8. Prema učinjenoj analizi vidljivo je da put primjene enteralne prehrane ne utječe značajnije na ishod bolesti i podnošljivost EP. Međutim, samo dvije studije istraživale su primjenu EP putem nazogastrične sonde, što predstavlja nedovoljnu količinu informacija te su dodatne usporedbe tih pristupa potrebne, posebno što je ekonomska isplativnost bitno različita i to u korist rijeđe primjenjivanog nazogastričnog pristupa u odnosu na nazojejunalni. Jednako tako, nema dovoljno podataka kojim bi se utvrdile potencijalne prednosti ili nedostatci s obzirom na vremenski početak primjene EP te duljinu trajanja primjene i uvođenja peroralne prehrane.

7 Literatura

1. Higgins J, Green S, ur. Cochrane handbook of systematic reviews of interventions version 5.1.0. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2011.

2. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312(7023):71-2.

3. Ilhan M, Alis H. Acute biliary pancreatitis. U: Rodrigo L, ur. Acute pancreatitis. Rijeka, Croatia: InTech; 2011, str. 3-16.

4. Feldman M, Friedman L, Brandt L, ur. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 9th ed. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier; 2010, str. 959-84.

5. DeFrances CJ, Hall MJ. 2005 National Hospital Discharge Survey. Adv Data 2007;12(385):1-19.

6. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013;108(9):1400-16.

7. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. Gastroenterol Res Pract 2013;2013:956149.

8. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. World J Gastroenterol 2009;15(24):2945-59.

9. Lucrezio L, Bassi M, Migliori M, Bastagli L, Gullo L. Alcoholic pancreatitis: new pathogenetic insights. Minerva Med 2008;99(4):391-8.

10. Andersson R, Andersson B, Andersson E, Axelsson J, Eckerwall G, Tingstedt B. Acute pancreatitis - from cellular signalling to complicated clinical course. HPB (Oxford) 2007;9(6):414-20.

11. Mayerle J, Dummer A, Sendler M, Malla SR, van den Brandt C, Teller S, et al. Differential roles of inflammatory cells in pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(Suppl 2):47-51.

12. Eckerwall G, Andersson R. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a way of providing nutrients, gut barrier protection, immunomodulation, or all of them? Scand J Gastroenterol 2001;36(5):449-58.

13. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut 2013;62(1):102-11.

14. Sakorafas GH, Lappas C, Mastoraki A, Delis SG, Safioleas M. Current trends in the management of infected necrotizing pancreatitis. Infect Disord Drug Targets 2010;10(1):9-14.

15. Faisst M, Wellner UF, Utzolino S, Hopt UT, Keck T. Elevated blood urea nitrogen is an independent risk factor of prolonged intensive care unit stay due to acute necrotizing pancreatitis. J Crit Care 2010;25(1):105-11.

16. Mofidi R, Patil PV, Suttie SA, Parks RW. Risk assessment in acute pancreatitis. Br J Surg 2009;96(2):137-50.

17. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. Lancet 2000;355(9219):1955-60.

18. Gurleyik G, Emir S, Kilicoglu G, Arman A, Saglam A. Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis. JOP 2005;6(6):562-7.

19. Imrie CW. Prognostic indicators in acute pancreatitis. Can J Gastroenterol 2003;17(5):325-8.

20. Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: current knowledge and novel insights. World J Gastroenterol 2008;14(41):6273-5.

21. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. AJR Am J Roentgenol 2011;197(2):386-92.

22. Munsell MA, Buscaglia JM. Acute pancreatitis. J Hosp Med 2010;5(4):241-50.

23. Bradley EL, 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 1993;128(5):586-90.

24. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995;23(10):1638-52.

25. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:CD009779.

26. Beger HG, Bittner R, Block S, Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. Gastroenterology 1986;91(2):433-8.

27. Buchler M, Malfertheiner P, Friess H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. Gastroenterology 1992;103(6):1902-8.

28. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;5:CD002941.

29. Isaji S, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006;13(1):48-55.

30. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Buchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. Gut 2005;54(3):426-36.

31. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(8):946-51.

32. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, Franco MB, Gomes CA, Gaburri PD, et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. J Clin Gastroenterol 2010;44(7):517-22.

33. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. Clin Nutr 2006;25(2):275-84.

34. MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ, Buckley PM, Johnstone D, Sudworth P. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. Gut 1999;45(2):223-8.

35. Xu GF, Lu Z, Gao J, Li ZS, Gong YF. Effect of ecoimmunonutrition supports on maintenance of integrity of intestinal mucosal barrier in severe acute pancreatitis in dogs. Chin Med J (Engl) 2006;119(8):656-61.

36. Kotani J, Usami M, Nomura H, Iso A, Kasahara H, Kuroda Y, et al. Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. Arch Surg 1999;134(3):287-92.

37. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2010;1:CD002837.

38. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. Intern Med 2012;51(6):523-30.

39. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, Belle M, Ament ME, Eckhert CD, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995;19(6):453-60.

40. Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998;42(3):431-5.

41. Thomson A. Nutritional support in acute pancreatitis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008;11(3):261-6.

42. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2005;100(2):432-9.

43. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: A prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. J Clin Gastroenterol 2006;40(5):431-4.

44. Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients. J Surg Res 2010;161(2):288-94.

45. Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. Br J Surg 2009;96(11):1243-52.

46. Siow E. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. Crit Care Nurse 2008;28:19-30.

47. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. Gastroenterology 2001;121(4):970-1001.

48. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P. Complications and monitoring - Guidelines on parenteral nutrition, chapter 11. Ger Med Sci 2009;7:Doc17.

49. Talukdar R, Swaroop Vege S. Early management of severe acute pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep 2011;13(2):123-30.

50. Review Manager (računalni program). Inačica 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2013. (dostupan na http://tech.cochrane.org/revman/download)

51. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. BMJ 1999;319(7211):670-4.

52. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-60.

53. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315(7109):629-34.

54. Demets DL. Methods for combining randomized clinical trials: strengths and limitations. Stat Med 1987;6(3):341-50.

55. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-88.

56. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008;371(9613):651-9.

57. Huang X-X, Wang X-P, Ma J-J, Jing D-D, Wang P-W, Wu K. Effects of enteral nutrition supplemented with glutamine and arginine on gut barrier in patients with severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial. Chinese Medical Journal 2008;88(34):2407-9.

58. Wang YZ, Ding YB, Wu J, Deng B, Xiao WM. Treatment of 64 cases severe acute pancreatitis with early enteral nutrition and intestinal barrier protective agents. World Chinese Journal of Digestology 2007;15(33):3545-8.

59. Zhang YS, Shu XL, Zhong JX, Sheng Y, Meng BL. Total parenteral nutrition combined with enteral nutrition in treatment of severe acute pancreatitis. Acad J Second Mil Med Univ 2011;31(7):737-40.

60. Lata J, Jurankova J, Stiburek O, Pribramska V, Senkyrik M, Vanasek T. Probiotics in acute pancreatitis--a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Vnitrni Lekarstvi 2010;56(2):111-4.

61. Plaudis H, Pupelis G, Zeiza K, Boka V. Early low volume oral synbiotic/prebiotic supplemented enteral stimulation of the gut in patients with severe acute pancreatitis: a prospective feasibility study. Acta Chir Belg 2012;112(2):131-8.

62. Wang GL, Wen JB, Xu LF, Zhou SF, Gong M, Wen P, et al. Effect of enteral nutrition and ecoimmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. Journal of Surgical Research 2013;183(2):592-7.

63. Wu X-M, Ji K-Q, Wang H-Y, Li G-F, Zang B, Chen W-M. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. Pancreas 2010;39(2):248-51.

64. Cravo M, Camilo ME, Marques A, Pinto Correia J. Early tube feeding in acute pancreatitis: a prospective study. Clin Nutr 1989;8(Suppl):14.

65. Louie BE, Noseworthy T, Hailey D, Gramlich LM, Jacobs P, Warnock GL. 2004 MacLean-Mueller prize enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment. Can J Surg 2005;48(4):298-306.

66. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early Nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis - a clinical, randomized study. Ann Surg 2006;244(6):959-67.

67. Petrov MS, McIlroy K, Grayson L, Phillips ARJ, Windsor JA. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: A randomized controlled trial. Clin Nutr 2013;32(5):697-703.

68. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJD. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: Results of a randomized comparative study. Am J Gastroenterol 2002;97(9):2255-62.

69. Bai LZ, Kang LM, Lu XG, Kang X, Fan ZW, Ji CY. Enteral ecoimmunonutrition support alleviates hepatic injury in patients with severe acute pancreatitis. World Chin J Digestol 2010;18(6):616-20.

70. Karakan T, Ergun M, Dogan I, Cindoruk M, Unal S. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: A prospective randomized double-blind study. World J Gastroenterol 2007;13(19):2733-7.

71. Lu JF, Li B, Peng ZY, Liang X, He H, Chen GZ, et al. Early enteral nutrition combined with enteral infusion of traditional chinese medicine improves intestinal paralysis in patients with severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2011;19(12):1257-62.

72. Powell JJ, Murchison JT, Fearon KCH, Ross JA, Siriwardena AK. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. Br J Surg 2000;87(10):1375-81.

73. Qin HL, Su ZD, Hu LG, Ding ZX, Lin QT. Effect of parenteral and early intrajejunal nutrition on pancreatic digestive enzyme synthesis, storage and discharge in dog models of acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2007;13(7):1123-8.

74. Sun B, Gao Y, Xu J, Zhou X-L, Zhou Z-Q, Liu C, et al. Role of individually staged nutritional support in the management of severe acute pancreatitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2004;3(3):458-63.

75. Tiengou L-E, Gloro R, Pouzoulet J, Bouhier K, Read M-H, Arnaud-Battandier F, et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006;30(1):1-5.

76. Wang B, Dong L, Kang Y. The application of early enteral nutrition via naso-jejunal catheter in the treatment of severe acute pancreatitis. Intensive Care Med 2009;35(1):S148.

77. Xu C-f, Huang X-x, Shen Y-z, Wang X-p, Gong L, Wang Y-d. The effects of enteral nutrition versus total parenteral nutrition on gut barrier function in severe acute pancreatitis. Chin J Int Med 2011;50(5):370-3.

78. Cui LH, Wang SX, Wang XH, Pu J, Liu CQ, Fu SF, et al. Early enteral application of probiotics improved the changes of inflammatory mediators and its relationship with the prognosis in the patients with severe acute pancreatitis. Chin J New Drugs 2009;18(19):1854-7.

79. Sharma B, Srivastava S, Singh N, Sachdev V, Kapur S, Saraya A. Role of Probiotics on Gut Permeability and Endotoxemia in Patients With Acute Pancreatitis A Double-Blind Randomized Controlled Trial. J Clin Gastroenterol 2011;45(5):442-8.

80. Windsor ACJ, Kanwar S, Li AGK, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998;42(3):431-5.

81. Modena JT, Cevasco LB, Basto CA, Vicuna AO, Ramirez MP. Total enteral nutrition as prophylactic therapy for pancreatic necrosis infection in severe acute pancreatitis. Pancreatology 2006;6(1-2):58-64.

82. Vieira JP, Araujo GFd, Azevedo JRAd, Goldenberg A, Linhares MM. Parenteral nutrition versus enteral nutrition in severe acute pancreatitis. Acta Bras Cir 2010;25(5):449-54.

83. Doley RP, Yadav TD, Wig JD, Kochhar R, Singh G, Bharathy KGS, et al. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis. JOP 2009;10(2):157-62.

84. Hallay J, Kovacs G, Szatmari K, Bako A, Szentkereszty Z, Lakos G, et al. Early jejunal nutrition and changes in the immunological parameters of patients with acute pancreatitis. Hepatogastroenterology 2001;48(41):1488-92.

85. Lasztity N, Hamvas J, Biro L, Nemeth E, Marosvolgyi T, Decsi T, et al. Effect of enterally administered n-3 polyunsaturated fatty acids in acute pancreatitis - a prospective randomized clinical trial. Clin Nutr 2005;24(2):198-205.

86. Lu HG, Shi YB, Zhao LM, Bai C, Wang X. Role of enteral ebselen and ethylhydroxyethyl cellulose in pancreatitis-associated multiple-organ dysfunction in humans. J Organ Dysfunct 2008;4(1):43-50.

87. Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, Goggin PM, Somers SS, Toh SK, et al. A double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. JOP 2006;7(4):361-71.

88. Poropat G, Franjic N, Stimac D. Enteral nutrition in the treatment of moderate to severe acute pancreatitis. Pancreatology 2012;12(6):p558.

89. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2002;89(9):1103-7.

90. Olah A, Belagyi T, Poto L, Romics L, Jr., Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. Hepatogastroenterology 2007;54(74):590-4.

91. Casas M, Mora J, Fort E, Aracil C, Busquets D, Galter S, et al. [Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis]. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2007;99(5):264-9.

92. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. Br J Surg 1997;84(12):1665-9.

93. McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJK, Cheadle WG, Owens NA, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1997 Jan-Feb;21(1):14-20.

94. Olah A, Pardavi G, Belagyi T, Nagy A, Issekutz A, Mohamed GE. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. Nutrition 2002;18(3):259-62.

95. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. Dig Surg 2006;23(5-6):336-45.

96. Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6). Pancreatology 2003;3(5):406-13.

97. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Levy P, Maravi-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. Ann Surg 2012;256(6):875-80.

98. Petrov MS, Windsor JA, Levy P, Pancreatitis Across Nations Clinical R, Education A. New international classification of acute pancreatitis: more than just 4 categories of severity. Pancreas 2013;42(3):389-91.

99. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia. Arch Intern Med 2004;164:1054-62.

100. Koretz RL. Parenteral nutrition and urban legends. Curr Opin Gastroenterol 2008;24(2):210-4.

101. Banks PA, Freeman ML, Fass R, Baroni DS, Mutlu EA, Bernstein DE, et al. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006;101(10):2379-400.

102. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002;17(Suppl):S15-39.

103. Chinese Medical Association. Gastroenterology Pancreatic Disease Group. Chinese acute pancreatitis treatment guidelines (draft). Chin J Int Med 2004;43(3):236-8.

8 Životopis pristupnika

Osobne informacije

Ime i prezime: Goran Poropat

Datum rođenja: 28. rujna 1982.

Adresa: Hegedušićeva 3, 51000 Rijeka

Telefon: 00385 51 300 513

Mobitel: 00385 98 163 45 41

E-pošta: goran.poropat@medri.uniri.hr

goran_poropat@yahoo.com

Radno iskustvo

- 15. 5. 2014. nadalje Specijalist interne medicine u KBC Rijeka
- 1. 11. 2009. do 15. 5. 2014. Liječnik na specijalizaciji iz interne medicine u KBC Rijeka
- 1. 2. 2008. nadalje Znanstveni novak-asistent na Medicinskom fakultetu Rijeka
- 3. 12. 2007. do 28. 11. 2008. Liječnik na pripravničkom stažu u KBC Rijeka

Obrazovanje i osposobljavanje

- 15. 5. 2014. Položen specijalistički ispit iz interne medicine u KBC Rijeka
- 2010. nadalje Poslijediplomski stručni studij Interna medicina pri Medicinskom fakultetu u Rijeci
- 25. 2. 2009. Položen stručni ispit pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske
- 2008. nadalje Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina pri Medicinskom fakultetu u Rijeci
- 2001. do 28. 9. 2007. Studij medicine pri Medicinskom fakultetu u Rijeci
- 1997. do 2001. Opća gimnazija Zvane Črnje u Rovinju

Znanstveni radovi

- Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Stimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;accepted for publication.
- Fisic E, Poropat G, Bilic-Zulle L, Licul V, Milic S, Stimac D. The role of IL-6, 8, and 10, sTNFr, CRP and pancreatic elastase in the prediction of systemic complications in patients with acute pancreatitis. Gastroenterol Res Pract 2013;2013;282645.
- Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD000511.
- Milic S, Poropat G, Malic D, Stimac D. A case of postpartum eosinophilic gastroenteritis and review of literature. Dig Dis 2012;30(2):232-5.
- Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Bezafibrate for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 18;1:CD009145.
- Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Hormone replacement for osteoporosis in women with primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2011; 7;12:CD009146.
- Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19;1:CD003626.
- Giljaca V, Poropat G, Stimac D, Gluud C. Glucocorticosteroids for primary sclerosing cholangitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD004036.
- Giljaca V, Poropat G, Stimac D, Gluud C. Methotrexate for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12;5:CD004385.
- Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile-acids for liver transplanted patients. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;3:CD005442.
- Stimac D, Poropat G. Rational therapy of acute pancreatitis. Dig Dis 2010;28(2):310-306.
- Mijandrusic-Sincic B, Stimac D, Poropat G, Kezele B, Miletic D, Brncic N. Acute pancreatitis caused by Ascaris lumbricoides – a case report. Gastrointest Endosc 2008;67(3):541-2.
- Stimac D, Katicic M, Kujundzic M, Ljubicic N, Poropat G, Bokun T. Značaj ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Medicina 2008;44(1):7-15.

Kongresi i seminari

- Svibanj 2007. How to form and write a scientific work – postgraduate course of first category, Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka, Hrvatska
- Siječanj 2008. Workshop: Celiac disease here and overseas, Trst, Italija
- Travanj 2008. ASNEMGE Young Investigator Workshop, Beč, Austrija

- Svibanj 2008. EAGE postgraduate course „Algorithms in gastroenterology“, Zadar, Hrvatska, predavanje s temom „Effects of enteral nutrition in moderate to severe acute pancreatitis“
- Lipanj 2008. Joint meeting of the European Pancreatic Club (EPC) and the International Association of Pancreatology (IAP), Lodz, Poljska, poster prezentacija
- Lipanj 2008. The Cochrane Hepato-Biliary Group on evidence-based clinical practice workshop, Rijeka, Hrvatska
- Lipanj 2008. Tečaj „Evidence basted medicine in gastroenterology“, Rijeka, Hrvatska
- Rujan 2008. Radionica "Novetehnologije u gastrointestinalnoj endoskopiji i endoskopskom ultrazvuku", Zagreb, Hrvatska
- Ožujak 2009. V congress of internal medicine for the South-Eastern Europe, Beograd, Srbija
- Travanj 2009. 5th congress of the Croatian society of gastroenterology with international participation, Dubrovnik, Hrvatska, predavanje i poster prezentacija
- Svibanj 2009. 5th EAGE European postgraduate school in gastroenterology, Prag, Republika Češka
- Srpanj 2009. 41st Meeting of the European Pancreatic Club, Szeged, Mađarska, poster prezentacija
- Rujan/listopad 2009. Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Danska, edukacija iz postupaka izrade Cochrane sistematskih revija
- Studeni 2009. Tečaj "Osnove ultrazvuka u gastroenterologiji", Rijeka, Hrvatska
- Lipanj 2010. ASNEMGE/EAGE 7th Summer school of gastroenterology, Prag, Republika Češka
- Lipanj 2010. 42nd Meeting of the European Pancreatic Club, Stockholm, Švedska, oralna prezentacija
- Rujan 2010. 6. Hrvatski internistički kongres s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, Hrvatska, predavanje s temom "Bile acids for liver-transplanted patients"
- Lipanj 2011. 43rd Meeting of the European Pancreatic Club, Magdeburg, Njemačka, poster prezentacija
- Veljača 2012. ECCO Intensive Advanced course in IBD, Barcelona, Španjolska
- Ožujak 2012. Course and workshop „Evidence based medicine“, Rijeka, Hrvatska, predavanje s temom „Risk of random error (play of chance)“ i „Examples of systematic reviews“
- Lipanj 2012. 44th Meeting of the European Pancreatic Club, Prag, Republika Češka, poster prezentacija
- Listopad 2012. United European Gastroenterology Week 2012, Amsterdam, Nizozemska, oralna prezentacija i nagrada za najbolji sažetak iz Republike Hrvatske

Priznanja i nagrade

- "National Scolarship Award" za najbolji sažetak iz Hrvatske prezentiran na United European Gastroenterology Week, Amsterdam, 2012.
- Priznanje za najboljeg mladog znanstvenika kliničkih znanosti Medicinskog fakulteta u Rijeci, 2011.
- Nagrada za 2. najbolju poster prezentaciju mladih gastroenterologa na 5. Kongresu Hrvatskog gastroenterološkog društva s međunardonim sudjelovanjem, 2009.
- Nagrada za najboljeg studenta druge godine Studija medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, 2003.
- Nagrada za najboljeg studenta prve godine Studija medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, 2002.

Članstva

- Član Hrvatske liječničke komore
- Član Hrvatskog liječničkog zbora
- Član Hrvatskog gastroenterološkog društva
- Član European Pancreatic Club
- Član Hrvatskog pankreatološkog društva
- Član Hrvatskog društva za debljinu

Ostale aktivnosti

- od 2002. do 2004. demonstrator na Zavodu za anatomiju Medicinskog fakulteta u Rijeci
- od 2004. do 2007. demonstrator na Zavodu za patologiju Medicinskog fakulteta u Rijeci

Poznavanje stranih jezika

- engleski (C1)
- talijanski (C1)
- njemački (A2)

Računalne vještine

- Microsoft Windows 95, 98, 2000, 2003, 2007, XP, W7
- Microsoft Office (MS Word, MS Excel, MS Access, MS Power Point...)
- Review Manager 5.2, GRADEProfiler, MedCalc, Statistica 8.0
- Internet Explorer, internet alati
- Adobe Photoshop CS5, Corel Draw, grafička obrada i dizajn

9 Prilozi

Prilog 1. Prikaz nuspojava evidentiranih u uključenim i isključenim studijama sustavnog pregleda. U zagradama je naveden broj bolesnika.

Studija	Ispitanici interventne grupe	Ispitanici kontrolne grupe	Nuspojave u interventnoj grupi	Nuspojave u kontrolnoj grupi	Komentar
Abou-Assi 2002	26	27	Hiperglikemija (4)	Hiperglikemija (14)	Utvrđen je značajno veći broj bolesnika s hiperglikemijom u skupini liječenoj TPP (P=0,03).
Besselink 2008	153	145	Mučnina (20), nadutost trbuha (36), proljev (25), ishemija crijeva (9)	Mučnina (23), nadutost trbuha (4), dijareja (28)	Nejasno je li isti bolesnik doživio više od jedne nuspojave. Od 9 ispitanika u interventnoj grupi koji su razvili ishemiju crijeva, 7 je posljedično preminulo. Nije evidentirano epizoda ishemije crijeva u kontrolnoj grupi.
Gupta 2003	11	10	Proljev (2)	Proljev (1), nadutost (1)	Nuspojave su blagog karaktera.
Hallay 2001	9	7	Bez nuspojava	Nekroza crijeva (1)	Ozbiljna nuspojava, nejasno da li je povezana s primjenjenom terapijom.
Huang 2008	14	18	Mučnina i povraćanje (2), nadutost (5), dijareja (5)	Mučnina i povraćanje (3), nadutost (3), dijareja (2)	Nuspojave blagog tipa, nisu zahtjevale prekid primjene EP.
Karakan 2007	15	15	Nadutost i vjetrovi (3)	Bez nuspojava	Simptomi blagog tijeka i spontanog prekida.
Louie 2005	10	18	Dijareja (5)	Duboka venska tromboza i hematom oko centralnog venskog katetera (2)	Iako brojčano manje, u grupi liječenoj TPP-om nuspojave su težeg kliničkog karaktera.
Olah 2002	26	24	Nepodnošenje EP (1), nepodnošenje sonde (2)	Nepodnošenje EP (2)	Ispitanici su isključeni iz završne analize studije. Kliničke manifestacije nepodnošenja EP nisu opisane.
Olah 2007	42	41	Nepodnošenje EP (2)	Nepodnošenje EP (2)	Ispitanici su isključeni iz završne analize studije. Kliničke manifestacije nepodnošenja EP nisu opisane.

Pearce 2006	15	17	Dijareja (1 pt), povraćanje (2), hipernatremija (2)	Teška dijareja (2)	Navedene nuspojave jasno su povezane s primjernom EP prema autorima studije. Nisu navedene dodatne informacije o dva bolesnika s teškim proljevom.
Petrov 2006	35	35	Dijareja (6), nadutost (3), hiperglikemija (1)	Dijareja (1), hiperglikemija (5)	Nuspojave su blažeg karaktera.
Poropat 2012	107	107	Dijareja (4)	Bez nuspojava	Blagi oblici proljeva, bez potrebe prekida primjene EP.
Sharma 2011	24	26	Bez nuspojava	Bez nuspojava	Nisu zabilježene nuspojave tijekom studije.
Sun 2004	50	50	Oštećenje funkcije jetre (2), hiperglikemija (3), dijareja (18), distenzija abdomena (9)	Oštećenje funkcije jetre (7), hiperglikemija (24), dijareja (3), distenzija abdomena (4)	Nuspojave su uglavnom bile blagog tijeka, bez potrebe prekida primjene terapije.
Tiengou 2006	16	20	Nadutost (4)	Nadutost (5)	Nuspojave blagog karaktera.
Vieira 2010	15	16	Bez nuspojava	Bez nuspojava	Ishod predstavlja infektivnu komplikaciju, ali kao direktnu posljedicu intervencije.
Windsor 1998	16	18	Bez nuspojava	Bez nuspojava	Nisu zabilježene nuspojave.
Wu 2010	53	54	Bez nuspojava	Bez nuspojava	Nisu zabilježene nuspojave.
Zhang 2011	42	42	Bolovi u trbuhu, nadutost, povraćanje i dijareja (3)	Bez nuspojava	Nuspojave nisu zahtjevale prekid primjene EP.

Prilog 2. Strategije pretraživanja elektroničkih baza podataka

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

---

1. Pancreatitis/et [Etiology]
2. (acute adj2 pancrea*).tw.
3. (necro* adj2 pancrea*).tw.
4. (inflam* adj3 pancrea*).tw.
5. ((interstitial or edema*) adj2 pancrea*).tw.
6. or/1-6
7. Food, Formulated/
8. (elemental adj2 diet*).tw.
9. (formulat* adj2 (food* or nutrition* or feed*)).tw.
10. Enteral Nutrition/
11. EN.tw.
12. ((enteral or enteric) adj2 (feed* or nutrition*)).tw.
13. (nasojejunal adj2 (feed* or nutrition*)).tw.
14. (tube adj feed*).tw.
15. (polymeric adj3 mixture*).tw.
16. polymeric feed*.tw.
17. oligomeric feed*.tw.
18. (oligomeric adj3 mixture*).tw.
19. Nutritional Support/
20. Glutamine/
21. Arginine/
22. Fatty Acids, Omega-3/
23. Probiotics/
24. prebiotic.tw.
25. Dietary Fiber/
26. ((fibre or fiber) adj enrich* adj diet*).tw.
27. semi-elemental.tw.
28. Parenteral Nutrition, Total/
29. (parenteral adj2 (feed* or nutrition*)).tw.
30. (intravenous adj3 (feed* or nutrition*)).tw.
31. TPN.tw.
32. PN.tw.
33. or/8-33
34. 7 and 33

Embase (January 2014)

---

1. acute pancreatitis/
2. acute hemorrhagic pancreatitis/
3. pancreatitis/et [Etiology]
4. (acute adj2 pancrea*).tw.
5. (necro* adj2 pancrea*).tw.
6. (inflam* adj3 pancrea*).tw.
7. ((interstitial or edema*) adj2 pancrea*).tw.

8. or/1-7
9. elemental diet/
10. (elemental adj2 diet*).tw.
11. (formulat* adj2 (food* or nutirion* or feed*)).tw.
12. enteric feeding/
13. EN.tw.
14. ((enteral or enteric) adj2 (feed* or nutrition*)).tw.
15. nose feeding/
16. (nasojejunal adj2 (feed* or nutrition*)).tw.
17. (tube adj feed*).tw.
18. (polymeric adj3 mixture*).tw.
19. polymeric feed*.tw.
20. oligomeric feed*.tw.
21. (oligomeric adj3 mixtures).tw.
22. *nutritional support/
23. glutamine/
24. arginine/
25. omega 3 fatty acid/
26. probiotic agent/
27. prebiotic agent/
28. dietary fiber/
29. ((fibre or fiber) adj enrich* adj diet*).tw.
30. semi-elemental.tw.
31. parenteral nutrition/
32. parenteral feeding/
33. (intravenous adj2 (feed* or nutrition*)).tw.
34. TPN.tw.
35. PN.tw.
36. or/9-35
37. 8 and 36
38. random:.tw. or placebo:.mp or double-blind:.tw.
39. 37 and 38

Medline

---

1. Pancreatitis, Acute Necrotizing/
2. Pancreatitis/et [Etiology]
3. (acute adj2 pancrea*).tw.
4. (necro* adj2 pancrea*).tw.
5. (inflam* adj3 pancrea*).tw.
6. ((interstitial or edema*) adj2 pancrea*).tw.
7. or/1-6
8. Food, Formulated/
9. (elemental adj2 diet*).tw.
10. (formulat* adj2 (food* or nutrition* or feed*)).tw.
11. Enteral Nutrition/
12. EN.tw.
13. ((enteral or enteric) adj2 (feed* or nutrition*).tw.
14. (nasojejunal adj2 (feed* or nutrition*)).tw.

15. (tube adj feed*).tw.
16. (polymeric adj3 mixture*).tw.
17. polymeric feed*.tw.
18. oligomeric feed*.tw.
19. (oligomeric adj3 mixture*).tw.
20. Nutritional Support/
21. Glutamine/
22. Arginine/
23. Fatty Acids, Omega-3/
24. Probiotics/
25. prebiotic.tw.
26. Dietary Fiber/
27. ((fibre or fiber) adj enrich* adj diet*).tw.
28. semi-elemental.tw.
29. Parenteral Nutrition, Total/
30. (parenteral adj2 (feed* or nutrition*)).tw.
31. (intravenous adj3 (feed* or nutrition*)).tw.
32. TPN.tw.
33. PN.tw.
34. or/8-33
35. 7 and 34
36. randomized controlled trial.pt.
37. controlled clinical trial.pt.
38. randomized.ab.
39. placebo.ab.
40. drug therapy.fs.
41. randomly.ab
42. trial.ab.
43. groups.ab.
44. or/36-43
45. exp animals/ not humans.sh.
46. 44 not 45
47. 35 and 46

Science Citation Index Expanded

---

1. TS=(acute pancreatitis)
2. TS=(acute hemorrhagic pancreatitis)
3. TS=((necro* NEAR pancrea*))
4. TS=((inflam* NEAR pancrea*))
5. TS=(((interstitial or edema*) NEAR pancre*))
6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7. TS=(Formulated Food)
8. TS=(elemental diet)
9. TS=((formulat* ENAR (food* or nutrition* or feed*)))
10. TS=(Enteral Nutrition)
11. TS=(((enteral or enteric) NEAR (feed* or nutrition*)))
12. TS=(nasojejunal feed*)
13. TS=(nasojejunal nutrition*)

14. TS=(tube feed*)
15. TS=(polymeric mixture*)
16. TS=(polymeric feed*)
17. TS=(oligomeric feed*)
18. TS=(oligomeric mixture*)
19. TS=(Nutritional Support)
20. TS=(Glutamine)
21. TS=(Arginine)
22. TS=(Omega-3 Fatty Acids)
23. TS=(Probiotics)
24. TS=(Diet* Fiber)
25. TS=(((fibre or fiber) enrich* diet*))
26. TS=(semi-elemental)
27. TS=(Total Parenteral Nutrition)
28. TS=((parenteral NEAR (feed* or nutrition*)))
29. TS=((intravenous NEAR (feed* or nutrition*)))
30. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
31. #6 AND #30
32. TS=((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*)) AND TS=((blind* OR mask*))
33. TS=(placebo* OR random* OR trial*)
34. #32 OR #33
35. #31 AND #34