Zuzanna Zaczek

Optymalizacja żywienia i przyspieszenie rehabilitacji jelita u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu jejunostomii końcowej

Streszczenie

Wstęp

Zespół krótkiego jelita (ZKJ, ang. SBS – *short bowel syndrome*) to stan po resekcji lub wyłączeniu funkcji jelita cienkiego, prowadzący do pogorszenia absorpcji wody i składników odżywczych, a w konsekwencji do niedożywienia, odwodnienia, a nawet zgonu. ZKJ jest jedną z postaci niewydolności jelit (IF – ang. *intestinal failure*). Wyróżnia się trzy typy ZKJ, spośród których za typ związany z najwyższym ryzykiem niedożywienia i całkowitej zależności od żywienia pozajelitowego (PN – ang. *parenteral nutrition*) uważa się jejunostomię końcową, która charakteryzuje się obfitym wydzielaniem treści stomijnej, nasilającym się po spożyciu pokarmów stałych i płynów.

W przebiegu zespołu krótkiego jelita niezmiernie istotną rolę ogrywa etap adaptacji, trwający do 2 lat od resekcji jelita. Szacuje się, że w fazie adaptacji u 50% pacjentów dochodzi do przywrócenia wydolności jelit. W pozostałych przypadkach niewydolność jelit staje się stanem przewlekłym, wymagającym długotrwałego żywienia drogą dożylną. Współcześnie terapia ta może być prowadzona w warunkach domowych. Korzystny wpływ na przyspieszenie procesu adaptacji jelitowej ma stymulacja śluzówki jelita poprzez obecność pożywienia w jego świetle, jak również metody farmakologiczne, spośród których najbardziej udokumentowany jest wpływ analogu glukagonopodobnego peptydu 2 (GLP-2 – ang. *glucagon-like peptide 2*) – teduglutydu (TED).

Sposób żywienia ma znaczący wpływ na stan zdrowia pacjentów z zespołem krótkiego jelita, w szczególności z zespołem jejunostomii końcowej, a nieprawidłowe postępowanie żywieniowe może prowadzić do pogorszenia stanu ich zdrowia. Obecnie standard opieki stanowi żywienie pozajelitowe, nie mniej jednak ta metoda niesie za sobą ryzyko wystąpienia powikłań metabolicznych, narządowych i septycznych. W związku z powyższym, pożądane są rozwiązania mogące prowadzić do zwiększenia podaży drogą doustną i ograniczenia zapotrzebowania na żywienie parenteralne.

Niniejsza praca doktorska, stanowiąca spójny tematycznie cykl publikacji o łącznej wartości współczynnika Impact Factor 11,592 i liczbie punktów ministerialnych: 280, składa się z trzech prac oryginalnych.

Cel pracy

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena wpływu wybranych elementów opieki medycznej na optymalizację sposobu żywienia oraz proces rehabilitacji jelita u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, z wyszczególnieniem pacjentów z zespołem jejunostomii końcowej.

Cele szczegółowe

Publikacja I

Celem pracy było porównanie wpływu dwóch podejść stosowanych w żywieniu pacjentów z zespołem jejunostomii końcowej: ograniczonej i nieograniczonej podaży doustnej pożywienia, na biochemiczne wskaźniki funkcji nerek i wątroby oraz czas do chirurgicznego przywrócenia ciągłości przewodu pokarmowego.

Publikacja II

Drugim celem pracy była ocena wpływu zagęszczania płynów, z wykorzystaniem złożonego preparatu doustnego opartego na maltodekstrynie, na objętość i konsystencję treści stomijnej u pacjentów z zespołem jejunostomii końcowej.

Publikacja III

Celem pracy była analiza zmian w programie żywienia pozajelitowego oraz zmian wskaźnika masy ciała (BMI – ang. *Body Mass Index*) u pacjentów z zespołem krótkiego jelita wymagających żywienia pozajelitowego w warunkach domowych (HPN – ang. *home parenteral nutrition*) w 9 letniej obserwacji po zakończeniu leczenia teduglutydem, w odniesieniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia oraz po jego zakończeniu.

Materiał i metody

Publikacja I

Grupę badaną stanowiło 20 pacjentów z zespołem krótkiego jelita i jejunostomią końcową, hospitalizowanych celem wdrożenia do procedury żywienia pozajelitowego w warunkach domowych. Pacjentów przydzielono zgodnie z ich preferencją do jednej z dwóch równolicznych grup. U pacjentów z grupy A (n=10) żywienie doustne ograniczano

tak, aby utrzymać objętość wydzielania ze stomii poniżej 1000 ml na dobę, podczas gdy pacjenci z grupy B (n=10) nie musieli stosować żadnych restrykcji w zakresie żywienia drogą doustną. Wszyscy pacjenci otrzymywali kompletne żywienie pozajelitowe dostosowane indywidualnie do ich potrzeb, a po zakończeniu hospitalizacji i uzyskaniu stabilizacji metabolicznej kontynuowali leczenie żywieniowe w warunkach domowych. Podczas wizyt kontrolnych, prowadzonych w okresie 6 miesięcy od wypisu, oceniano objętość wydzielania ze stomii, poziom diurezy, występowanie objawów wpływających na jakość życia, przeprowadzano badania biochemiczne krwi, a w razie potrzeby dostosowywano skład mieszaniny żywieniowej do aktualnych potrzeb pacjenta. W retrospektywnej analizie zebranych podczas wizyt danych uwzględniono informacje o terminie chirurgicznej rekonstrukcji przewodu pokarmowego i hospitalizacjach przebytych w okresie obserwacji, a także wartości stężenia bilirubiny i kreatyniny we krwi po 6 miesiącach domowego żywienia pozajelitowego, objętość wydzielania ze stomii oraz subiektywną ocenę jakości życia pacjentów.

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania STATISCTICA 13.3 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, California, Stany Zjednoczone). Uzyskano podstawowe analizy opisowe. Różnice pomiędzy grupami w zakresie poszczególnych parametrów oceniono za pomocą nieparametrycznego testu U Mann-Whitney'a. Wielkość efektu dla obserwowanych różnic oszacowano w oparciu o współczynnik *d* Cohena, przyjmując 0,2 za „małą", 0,5 za „średnią" i 0,8 za „dużą" wielkość efektu. Weryfikację hipotezy zerowej dla każdej analizy przeprowadzono uznając za istotny statystycznie poziom $p < 0{,}0125$.

<u>Publikacja II</u>

Badaniem objęto 16 dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita i wysoko wydzielającą jejunostomią końcową, którzy podczas hospitalizacji w Klinice Chirurgii Ogólnej i Żywienia Klinicznego przyjmowali płyny zagęszczone preparatem zagęszczającym (TP – ang. *thickening powder*). Podczas hospitalizacji wszyscy badani otrzymywali całkowite żywienie pozajelitowe o składzie dostosowanym do ich zapotrzebowania. W pierwszej fazie badania, trwającej 4 dni, pacjenci otrzymywali dziennie 600 ml wody w temperaturze pokojowej, w podziale na 3 porcje po 200 ml, natomiast przez kolejne 4 dni (etap II) pacjentom podawano taką samą objętość wody (600 ml na dobę), zagęszczoną z wykorzystaniem dostępnego na rynku preparatu zagęszczającego, złożonego z maltodekstryny, gumy ksantanowej i gumy guar. Roztwór przygotowano zgodnie z instrukcją producenta dodając 2 miarki produktu na 200 ml

wody, do uzyskania konsystencji nieznacznie gęstej (poziom 2) wg wytycznych *International Dysphagia Diet Standardisation Initiative* (IDDSI). We wszystkich dniach badania dokonywano pomiaru dobowej objętości wydzielania ze stomii i proszono pacjentów o subiektywną ocenę konsystencji wydzielanej treści. Zebrane dane przeanalizowano retrospektywnie, uwzględniając następujące dane: wysokość i masę ciała, diagnozę związaną z występowaniem SBS oraz dobową objętość treści stomijnej z poszczególnych dni badania.

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania STATISCTICA 13.3 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, California, Stany Zjednoczone). Uzyskano podstawowe analizy opisowe. Do oceny różnic między zmiennymi kategorialnymi wykorzystano tabele krzyżowe oraz dokładny test Fishera-Freemana-Haltona, natomiast w analizie różnic między płciami zastosowano test U Mann-Whitney'a z poprawką na ciągłość. Objętości wydzielania ze stomii po spożyciu wody oraz wody z preparatem zagęszczającym porównano z wykorzystaniem testu znakowanych rang Wilcoxona.

Publikacja III

W niniejszym dwuośrodkowym badaniu przeprowadzono retrospektywną analizę danych medycznych dorosłych pacjentów z zespołem krótkiego jelita zależnym od żywienia pozajelitowego, zebranych prospektywnie podczas 9-letniej obserwacji po zakończeniu leczenia teduglutydem. Grupę badaną stanowiło 13 pacjentów z zespołem krótkiego jelita żywionych pozajelitowo w warunkach domowych, którzy w latach 2009-2013 przyjmowali teduglutyd w ramach randomizowanych badań klinicznych i nadal wymagali żywienia dożylnego po 9 latach od zakończenia terapii. Z analizy wyłączono pacjentów, którzy zmarli oraz tych, u których odstawiono żywienie pozajelitowe w okresie poddanym obserwacji. Dane zbierano podczas obowiązkowych, kwartalnych wizyt w ośrodkach domowego żywienia pozajelitowego, które odbywały się przez cały czas obserwacji. W retrospektywnej analizie danych, przeprowadzonej w grudniu 2021 roku uwzględniono masę ciała i wzrost pacjentów, programy żywienia pozajelitowego, w tym: objętość i wartość energetyczną mieszaniny żywieniowej oraz zawartość aminokwasów w mieszaninie, a także rozpoznanie będące przyczyną SBS, typ zespołu krótkiego jelita, daty rozpoczęcia HPN i włączenia do badania klinicznego oraz czas podaży teduglutydu. Obliczono wartości wskaźnika BMI poprzez podzielenie masy ciała [kg] przez wysokość ciała [cm] do kwadratu. Przeanalizowano dane odpowiadające 7. punktom czasowym: przed rozpoczęciem (T_0) i bezpośrednio po zakończeniu przyjmowania teduglutydu (T_{end}), a następnie po 12, 24, 60, 84 i 108 miesiącach (1, 2, 5, 7 i 9 latach) od zakończenia terapii.

Za pomocą oprogramowania STATISCTICA 13.3 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, California, Stany Zjednoczone) przeprowadzono analizę statystyczną. Uzyskano podstawowe analizy opisowe. Do weryfikacji hipotezy zerowej dla zmiennych niezależnych wykorzystano test U Mann-Whitney'a z poprawką na ciągłość, natomiast w przypadku zmiennych zależnych zastosowano test znakowanych rang Wilcoxona lub test Friedmana z testem post hoc Dunn–Sidàk. Za istotny statystycznie uznano poziom $p < 0,05$.

Wyniki

Publikacja I

W badaniu stwierdzono, że w grupie pacjentów stosujących restrykcje w żywieniu doustnym dobowa objętość treści stomijnej zmniejszyła się średnio o 1950 ml w ciągu 4 tygodni od wypisu, podczas gdy w drugiej grupie odnotowano średni wzrost wydzielania o 100 ml. W badaniu wykazano, że ograniczenie żywienia drogą doustną związane było ze skróceniem czasu do chirurgicznego odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego (p = 0,004) i mniejszą liczbą hospitalizacji poprzedzających operację (p=0,035) w porównaniu do pacjentów, u których nie zastosowano restrykcji. W grupie ograniczającej podaż doustną zaobserwowano istotnie statystycznie niższe (w porównaniu do drugiej grupy) stężenia bilirubiny (p = 0,019) i kreatyniny ($p < 0,01$) w osoczu krwi po 6 miesiącach od rozpoczęcia HPN. Ponadto, u pacjentów, którzy odżywiali się doustnie bez ograniczeń zaobserwowano pogorszenie jakości życia wynikające z zakłóceń snu, związanych z potrzebą opróżniania worka stomijnego w nocy.

Publikacja II

W badaniu wykazano, że objętość wydzielania ze stomii podczas podaży wody z dodatkiem preparatu zagęszczającego (etap II) była istotnie statystycznie niższa w porównaniu do etapu I, w którym pacjenci spożywali wodę bez dodatków (550 ml vs. 811,9 ml; z = 3,154, p = 0,002). Istotne statystycznie różnice w objętości wydzielania ze stomii zaobserwowano również między medianami wydzielania z poszczególnych dni obu etapów. We wszystkich przypadkach objętość treści stomijnej w okresie podaży roztworu wody z preparatem zagęszczającym była niższa, niż w dniach, gdy pacjenci spożywali samą wodę. Ponadto, w II etapie u 93,75 % badanych zaobserwowano znaczne zagęszczenie treści stomijnej, prowadzące do zmniejszenia objętości wydzielania i częstotliwości opróżniania worka stomijnego.

Publikacja III

W badaniu wykazano istotne statystycznie zwiększenie masy ciała po 60 i 84 miesiącach od odstawienia teduglutydu, w porównaniu do wartości obserwowanych po zakończeniu terapii (T_{end}). Na żadnym etapie badania nie odnotowano istotnych różnic w masie ciała względem wartości sprzed rozpoczęcia podaży teduglutydu. Stwierdzono występowanie istotnych statystycznie różnic w tygodniowej objętości mieszaniny żywieniowej pomiędzy wszystkimi punktami obserwacji (χ^2 = 34.860, p < 0.001). W badaniu wykazano, iż 69,3% pacjentów wymagało zwiększenia objętości mieszaniny dożylnej w ciągu 12 miesięcy od odstawienia leku, jednak jej wartość pozostawała istotnie statystycznie niższa niż przed rozpoczęciem terapii (p = 0,027). Po 5 latach od zakończenia leczenia stwierdzono, iż zapotrzebowanie na objętość mieszaniny w grupie badanej było istotnie statystycznie wyższe niż w momencie zakończenia terapii (p= 0,036), ale nie różniło się istotnie od wartości sprzed jej rozpoczęcia. Po upływie 7 lat niemalże 85% pacjentów otrzymywało mieszaniny żywieniowe o objętości większej o 64,01% (mediana), niż w momencie odstawienia TED, a różnica wyników w porównaniu do wartości uzyskanych po zakończeniu leczenia była istotna statystycznie (p = 0,007). Na tym etapie objętość dożylnej podaży żywienia przewyższyła wartości sprzed rozpoczęcia leczenia u 4 pacjentów (30,8%). Po 9 latach od zaprzestania stosowania teduglutydu, wzrost tygodniowej objętości żywienia pozajelitowego względem wartości z momentu odstawienia leku odnotowano u 92,3% (n=12) osób objętych analizą. Na tym etapie u prawie 54% badanych objętość żywienia pozajelitowego była większa o 0,56 – 44,84% (mediana 21,21%) niż przed podaniem teduglutydu. U pozostałych pacjentów wartości były o 26,19% niższe w porównaniu do bazowych. W badaniu stwierdzono istotne statystycznie różnice w tygodniowej zawartości energii (χ^2 = 34.39936, p < 0.001) i aminokwasów (χ^2 = 22.67442, p < 0.001) w mieszaninie żywieniowej pomiędzy poszczególnymi punktami czasowymi. Na żadnym etapie podaż obu wymienionych składników nie różniła się w sposób istotny od wartości sprzed rozpoczęcia leczenia. Istotne statystycznie zwiększenie podaży energii w mieszaninie żywieniowej zaobserwowano po 5, 7 i 9 latach od zakończenia leczenia (wartości p odpowiednio: 0,012; 0,02, <0,001).

Wnioski

Publikacja I

Nieograniczona doustna podaż pokarmów i płynów u pacjentów z zespołem jejunostomii końcowej wiąże się z nasileniem wydzielania treści stomijnej, skutkującym

znaczną utratą istotnych dla prawidłowego funkcjonowania związków, co w konsekwencji może prowadzić m.in. do pogorszenia funkcji wątroby i nerek. Ograniczenie doustnego spożycia pożywienia może być skutecznym sposobem na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań związanych z długoterminowym żywieniem pozajelitowym i może wpływać korzystnie na skrócenie czasu do rekonstrukcji przewodu pokarmowego.

Publikacja II

Preparaty zagęszczające, dedykowane osobom z zaburzeniami połykania, mogą znaleźć zastosowanie w postępowaniu żywieniowym u pacjentów z zespołem jejunostomii końcowej. Zagęszczenie płynów z ich wykorzystaniem może prowadzić do redukcji dobowej objętości wydzielanej treści i poprawy jej konsystencji, a w konsekwencji do zmniejszenia ryzyka powikłań nefrologicznych związanych z długoterminowym żywieniem pozajelitowym.

Publikacja III

Po odstawieniu teduglutydu, wraz z upływem czasu, dochodzi do zmian w zakresie wskaźników antropometrycznych i konieczności modyfikacji programu żywieniowego. Po początkowym zwiększeniu w ciągu pierwszego roku od zakończenia przyjmowania leku, zapotrzebowanie na objętość mieszaniny żywieniowej utrzymuje się na relatywnie stabilnym poziomie przez około 4 lata, po czym ponownie znacząco wzrasta po 5-9 latach od zaprzestania jego stosowania. U niektórych pacjentów objętość żywienia pozajelitowego może z czasem przewyższyć wartości sprzed rozpoczęcia terapii teduglutydem. Niezmiernie istotne jest dokładne monitorowanie pacjentów, którzy zakończyli terapię tym lekiem.