

Pokroky umělé výživy v intenzivní péči – orgánově specifické substráty

Zadák Z.¹, Vyroubal P.²

¹Centrum pro výzkum a vývoj LF UK a FN, Hradec Králové

²Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Kombinace nových aminokyselinových formulí vyšší generace a respektování podmíněné nepostradatelnosti aminokyselin přináší nové možnosti v léčbě kritických stavů. Účinnost specifických typů výživy je zvyšována ještě kombinací s novými typy tukových emulzí založených na kombinaci triacylglycerolů s nasycenými mastnými kyselinami, oleji MCT, monoenovými triacylglyceroly a optimální kombinací triacylglycerolů obsahujících mastné kyseliny omega-3 a omega-6.

Nepochybným přínosem a průkopnickým trendem je i kombinace vyšších generací aminokyselinových formulí Neonutrin 10% a 15% a optimalizovaných tukových emulzí typu SMOFlipid ve směsích all-in-one pro intenzivní péči.

Klíčová slova: umělá výživa – specifické nutrienty – aminoroztoky – lipidové emulze – farmakonutrice

Abstract

Advances in artificial nutrition in intensive care: organ – specific substrates

A combination of novel amino acid formulae of a higher generation and the recognition of the conditional essential character of amino acids introduce new options for the management of critical illness. The effectiveness of specific types of nutrition is further increased by a combination with new types of fat emulsions based on a combination of triacyl-glycerols and saturated fatty acids, MCT oils, monoen-triacylglycerols and an optimal combination of triacyl-glycerols containing omega-3 and omega-6 fatty acids.

An indubitable contribution and a pioneer trend is the combination of higher generations of the amino acid formulae Neonutrin 10% and 15% and optimized fat emulsions of the SMOFlipid type in all-in-one mixtures for intensive care.

Keywords: artificial nutrition – specific nutrients – amino solutions – lipid emulsions – pharmaconutrition

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 1, s. 62–65.

Úvod

V současné době se velmi významně mění role umělé výživy, zejména v intenzivní péči. Umělá výživa není jenom důležitým zdrojem energie a stavebních komponent u nemocného v malnutrici, který nemůže být živěn normální cestou, ale hraje velmi důležitou roli i jako léčebný prostředek. Farmakologické účinky některých nutrientů, zejména aminokyselin, které jsou prekurzory důležitých mediátorů stresu, případně lipidní substance, které jsou esenciální pro tvorbu prostanoidů, jsou známy dlouhou dobu; jejich izolace a možnost použití ve vysokých dávkách je však výsledkem výzkumu posledních let.

Důležitým krokem v rozvoji nutričních komponent s farmakologickým účinkem jsou zejména poznatky z oblasti metabolismu stresu a modulace imunity. Důležitým předpokladem pro rozvoj nutriční farmakologie a orgánově specifických přípravků pro umělou výživu je i možnost získat je izolované v dostatečném množství a čistotě [1].

Zavedení principu nutriční farmakologie do intenzivní medicíny vyvolává i nový pohled na roli některých nutričních substrátů, zejména aminokyselin. Zatímco konvenční dělení aminokyselin rozlišovalo aminokyseliny esenciální, asistující a neesenciální, musíme vzít v úvahu, že nepostradatelnost nutričních substrátů včet-

ně aminokyselin je relativní a závisí na jejich spotřebě na jedné straně a schopnosti je syntetizovat v organismu na straně druhé.

Pojem podmíněné nepostradatelnosti aminokyselin definujeme podle následujících vlastností:

1. Podmíněná postradatelnost aminokyselin je relativní a ovlivňovaná typem a závažností nemoci, změnou kvantitativních i kvalitativních metabolických nároků a zvýšené potřebě nutrientů.

2. Podmíněná postradatelnost nutrientů se uplatňuje nejen ve vztahu k nutričním potřebám, ale též závažnosti funkce, kterou plní – regulační účinky, antioxidační efekt, mediátorové funkce v centrálním nervovém systému, receptorové funkce aminokyselinových mediátorů: katecholaminy, serotonin, melatonin, anti-TNF.

Starší i zcela nové studie prokazují důležitost následujících aminokyselin, které svým původem nejsou esenciální, ale při zvýšené potřebě, případně snížené endogenní syntéze v kritickém stavu se mohou jevit jako nepostradatelné.

Glutamin

Tato aminokyselina, která je v lidském organismu obsažená v největším množství (obrazně možno říci, že lidský organismus je vystaven z glutaminu) je známa

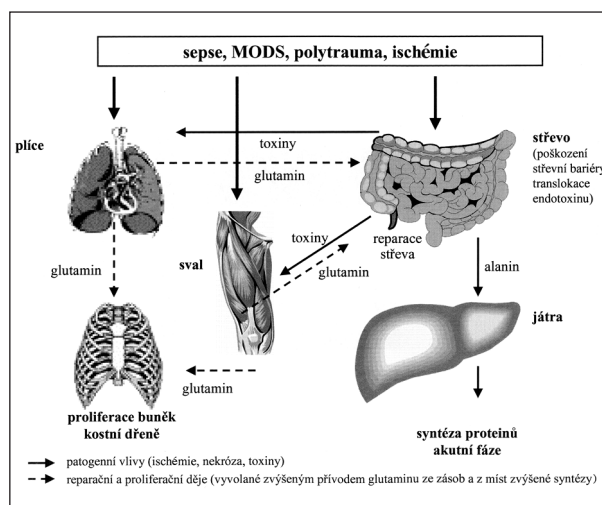
jako potenciálně esenciální velmi dlouhou dobu, a proto existuje celá řada přípravků, které jsou k dispozici pro doplnění deficitu glutaminu. Také je proto k dispozici nejvíce preparátů, které v rámci nutriční farmakologie jsou k dispozici k doplnění deficitu glutaminu pro nemocné v kritickém stavu. Glutamin je v organismu přítomen ve velkém množství a není esenciální, organismus jej může relativně jednoduše syntetizovat endogenně, při zátěžové situaci je však vyplavován a oxidativně metabolizován velmi rychle. Jeho spotřeba stoupá s intenzitou dělení buněk především v tkáních s rychlou obnovou (enterocyty, buňky kostní dřeně, imunokompetentní tkáně). Při výrazně zvýšené potřebě glutaminu není organismus po vyčerpání jeho zásob schopen jej krýt endogenní syntézou. Potřeba doplňovat glutamin vzniká někdy velmi rychle. Glutamin je regulátorem membránového transportu sodíku a tím i regulátorem objemu buňky a anabolických dějů. V kritickém stavu se proto uplatňuje velmi významným způsobem.

Hlavní terapeutické využití vysokých farmakologických dávek glutaminu v aminoroztocích se předpokládá při ochraně střevní bariéry v situacích, kdy je střevní sliznice poškozena závažnou noxou (hypoxie, cytostatika, ozáření) v průběhu léčby syndromu multiorgánové dysfunkce, při sepsi a konečně v průběhu komplikací po transplantaci kostní dřeně. Pro tento fenomén svědčí mnoho nepřímých důkazů i experimentální modely [1, 2].

V přípravě aminoroztoků bohatých na glutamin však vyvstává technický problém způsobený tím, že glutamin je nestabilní a málo rozpustný. Situace byla původně řešena pouze přidáváním glutaminu do aminoroztoků těsně před jejich podáním nemocnému. Moderní aminoroztoky tento technický problém obcházejí doplněním glutaminu do roztoku ve formě dipeptidů, které jsou dobře rozpustné a přitom relativně stabilní. Nejznámější je Dipeptiven firmy Fresenius Kabi, který obsahuje směs dipeptidů aminokyselin alaninu a glutaminu.

Roli glutaminu vidíme také velmi významně v udržení střevní bariéry a obecně funkce střeva. Tenké střevo sice zaujímá pouze 2 % tělesné hmotnosti, avšak spotřebovává 20 % z celkového přívodu kyslíku a 25 % minutového srdečního objemu. Pro udržení dobré funkce tak metabolicky aktivního orgánu, jakým je tenké střevo, pokud je poškozeno traumatem, operací, zánětem, ischemií nebo toxicky, plní glutamin následující role:

1. Je energetickým substrátem pro enterocyty a význam glutaminu jako zdroje energie se zvětšováním poškození (poranění, cytostatika, ozáření) významně roste.
2. Zvýšený přívod glutaminu vede k vzestupu obsahu DNA ve střevní mukóze a ke zvýšené proteosyntéze.
3. Glutamin snižuje pokles hmotnosti střeva a brání atrofii střevní mukózy při hlubokém katabolismu.
4. Aminokyselina glutamin je nezbytná pro dělení, formování i diferenciaci enterocytů.
5. Glutamin zabraňuje riziku translokace střevních bakterií přes bariéru do krevního oběhu. Mobilizaci glutaminu ze zásob (plíce, svalstvo) na základě humorálních impulsů při kritickém stavu a transport glu-



Obr. 1. Mobilizace glutaminu ze zásob

taminu do cílových tkání ke zvýšení proliferace a diferenciace buněk demonstruje obrázek 1.

Arginin

Arginin vzniká v průběhu syntézy urey a jeho deficit je velmi častý při malnutrici, zejména jestliže je spojen s traumatem a sepsí. Arginin je metabolicky nutný pro tvorbu NO a tím se zásadně podílí na rozvoji obranných reakcí proti bakteriím, virům a nádorovým buňkám. Arginin stimuluje funkci T-lymfocytů, zvyšuje fagocytózu a ve farmakologických dávkách 20–30 g/den tlumí v experimentu růst nádorů. I při nedostatku argininu musí být jeho přívod regulovaný, protože nadbytek volného argininu kompetuje v renálních tubulech s absorpcí lysinu a tím může vyvolat nedostatek lysinu se všemi důsledky pro proteosyntézu a pro proliferaci tkání.

Nedostatek argininu, jehož důsledkem je deplece tvorby oxidu dusnatého a rozvoj obranné reakce založené na tvorbě aktivních forem kyslíku, má za následek selhání stresové reakce a potlačení zánětlivé reakce (SIRS). Při depleci argininu chybí obvyklá klinická reakce na zánět a stresovou zátěž, chybí leukocytóza, nedostaví se obvyklý pokles albuminu a vzestup CRP, je snížena tvorba hnisu a při bakteriémii nejsou rozvinuty projevy fulminantní sepse. Mimo jiné chybí hojení tkání, tvorba granulační tkáně, nevyvíjí se obvyklé ztlustění serózních blan (peritonea, pleury) a je velmi oslabena lokální zánětlivá reakce současně se snížením produkce fibrinu a snížením tvorby adhezí. Vyvíjí se tak obraz velmi podobný účinné terapii kortikosteroidy. Dochází k pomalému, ale neodvratnému zhoršování stavu a u nemocných s výraznou a nekorigovanou deplecí argininu jsou tyto obranné reakce tak potlačeny, že se vyvíjí opožděná, ale vysoká mortalita [3].

Serin

Serin je endogenně syntetizován z glycinu a aktivního acetátu. V katabolickém stresu však endogenní syntéza nestačí, jeho nedostatek limituje proteosyntézu. Porucha proteosyntézy uzavírá začarovaný kruh a prohlubuje proteinový katabolismus.

Taurin

Tato aminokyselina k sobě přitahuje v poslední době velkou pozornost vzhledem k význačným regulačním a fyziologickým funkcím. Aminokyselina taurin je obvykle přítomna v nadbytku intracelulárně. Její role se projevuje ve stabilizaci buněčných membrán, facilituje transport kalcia (má pozitivní antiarytmický a inotropní účinek). Při traumatu se rozvíjí deplece taurinu v trombocytech, která je spojená s jejich funkční nedostatečností. Vzhledem k tomu, že se taurin uplatňuje v antioxidačním obranném systému, dochází rychleji k jeho depleci při rozvoji SIRS, při poškození volnými radikály, ozáření a chemoterapii. Nedostatek taurinu se podílí na inzulinové rezistenci.

Tyrosin

Tyrosin je tradičně zařazován jako neesenciální aminokyselina. Jeho deficit se však může velmi rychle vyvíjet při těžkém katabolismu a stresu. Je syntezován hydroxylací z fenylalaninu. Deficit je velmi častý v akutních stavech při renálních a jaterních poruchách.

Cystein

Aminokyselina cystein je typickou sloučeninou obsahující síru a má význačný antioxidační účinek. Její deficit se ve stabilizovaném stavu nevyvíjí, avšak nedostatek je dosti pravidelný u jedinců v těžkém proteinovém katabolismu a při poškození aktivními formami kyslíku. Cystein je nezbytný pro proteosyntézu, kde je jeho spotřeba velmi vysoká, a je rovněž nepostradatelný pro tvorbu glutathionu. Inhibuje expresi nukleárních transkripčních faktorů, replikaci virů (HIV) v monocitech a je důležitý pro funkci makrofágů a T-lymfocytů. Nedostatek podmíněně esenciální aminokyseliny cysteinu, která je důležitá pro ochranu plic před oxidativním stresem zvyšuje citlivost plicní tkáně k poškození aktivními formami kyslíku, např. při sepsi, generalizovaných infekcích, ARDS a při inhalaci plynů s vysokým obsahem kyslíku.

Nové aminokyselinové roztoky

Nový pohled na esenciální, podmíněně esenciální a neesenciální aminokyseliny je cestou k optimálnímu složení aminokyselinových roztoků. Nové aminokyselinové roztoky vycházejí z fyziologické potřeby při záležitosti, nikoliv z plazmatických hladin aminokyselin. Musí respektovat zvýšenou spotřebu aminokyselin v zátěži, kdy endogenní syntéza nestačí a musí zajistit dostupnost aminokyselin i pro regulační a mediátorové děje. Typickým příkladem takovéto aminokyselinové formule nejvyšší generace je Neonutrin 10% a 15% Kabi Farmacia. Obsahuje 21 aminokyselin ve velmi vyvážené formuli, která vyhovuje právě kritickým stavům. Obsahuje taurin i asparagin, které jsou v mnoha jiných aminokyselinových formulích nepřítomny a velkou dávku lysinu (6 %) a ornitinu, které pomáhají optimalizovat proteosyntézu. Vysoký obsah esenciálních aminokyselin (52 %) a významný podíl rozvětvených aminokyselin (38 %) zajišťuje potřeby nemocných i v nejtěžších katabolických a kritických stavech. Snížený obsah aroma-

tických, vysoký podíl esenciálních a rozvětvených aminokyselin předurčuje roztok zvláště k širokému použití na jednotkách intenzivní péče u hyperkatabolických kriticky nemocných a u pacientů s postižením jaterních a renálních funkcí izolovaně nebo současně.

Velkou výhodou Neonutrinu 10% a 15% je, že prošel stabilitními zkouškami a je kompatibilní i s vysoce specializovanými tukovým emulzemi jako je SMOFlipid pro použití do směsí all-in-one.

Nové typy orgánově specifických lipidových formulí

Tukové emulze obsahující triacylglyceroly vyšších mastných kyselin plní současně několik rolí. Jsou zdrojem energie, mají strukturní roli (výstavba celulárních a subcelulárních membrán), vystupují ve funkci prekurzorů důležitých metabolických mediátorů a konečně ve vyšších dávkách mají i farmakologický účinek. Esenciální role polynenasaturovaných mastných kyselin skupin omega-6 a omega-3 vyjadřuje tabulka 1.

Tabulka 1. Přehled účinků omega-3 a omega-6 PUFA v i. v. tukových emulzích

	ω-3 ↑ PGI ₃ , ↑ TXA ₃	ω-6 ↑ TXA ₂ , PGE ₂
Agregace trombocytů	↓	↑↑
Plicní vazokonstrikce	↓	↑
Viskozita krve	↓	
Fluidita membrán	↑	↓
Propustnost kapilár		↑↑
Imunomodulace	↓ TNF, IL-1 (závisí na dávce)	malá d., ↑ velká d. ↓
Nádorová kachexie	↓	?

Pro nemocné v intenzivní péči převažuje metabolický, mediátorový a orgánově specifický účinek, zejména polynenasaturovaných mastných kyselin omega-3 a omega-6 v tukových emulzích. Žádoucí je zejména farmakologický účinek polynenasaturovaných mastných kyselin omega-3, který je protizánětlivý, antitrombotický, antiarytmický a vazodilatační [4, 5]. Přehled účinků polynenasaturovaných mastných kyselin shrnuje tabulka 2.

Klinicky se podání tukových emulzí obohacených mastnými kyselinami omega-3 projevuje zlepšením

Tabulka 2. Deficit omega-6 a omega-3

Deficit	Klinické příznaky
ω-6 PUFA	kožní léze anémie, trombocytopenie steatóza jater zhoršení hojení ran zvýšení výskytu infekcí
ω-3 PUFA	neurologické poruchy kožní léze zhoršení hojení zpomalení růstu zhoršení učení poruchy paměti zpomalený vývoj mozku dětí

průtoku krve splanchnickou oblastí, snížením laktaci-
démie, úpravou průtoku krve plicním řečištěm
a zlepšením funkce střevní bariéry. Teoretické doporu-
čení poměru polynenasatovaných mastných kyse-
lin omega-6 : omega-3 se v tukové emulzi pohybuje mezi
4 : 1 až 2 : 1. Zatímco v sójovém oleji, jako zdroji tri-
acylglycerolů pro tukovou emulzi je poměr omega-6 :
omega-3 zhruba 7 : 1 a ve směsi olivový olej
a sójový olej 9 : 1 je nejvýhodnější poměr zmíněných
polynenasatovaných mastných kyselin v nové tukové
emulzi vyšší generace SMOFlipid. Tato sofistikovaná
formule obsahuje současně sójový olej, MCT jako zdroj
energie, olivový olej, kterým je zajištěn přísun mono-
enových mastných kyselin, zejména kyseliny olejové
a rybí olej (omega-3). Výhodou směsi olejů v tukové
emulzi SMOFlipid je právě vyrovnaný poměr energie-
tických zdrojů a polynenasatovaných mastných kyse-
lin omega-3 a omega-6. Složení SMOFlipidu
v procentech jednotlivých tuků a v gramech na litr tu-
kové emulze vyjadřuje tabulka 3.

Uvedené složení vedle optimálního poměru nasycen-

Tabulka 3. SMOFlipid

Sójový olej	30 %	60 g/l
MCT	30 %	60 g/l
Olivový olej (MSMK)	25 %	60 g/l
Rybí olej (ω-3)	15 %	30 g/l

ných a nenasycených mastných kyselin má ještě da-
lejší výhodu, kterou je snížený obsah fytosterolů jako po-
tenciálně rizikových xenobiotických látek.

Literatura

1. **Zadák, Z.** *Výživa v intenzivní péči*. 1. vyd., Praha : Grada 2002, ISBN 80-247-0320-3, s.81-87.
2. **Zadák, Z.** *Terapie malnutrice a katabolismu*. In Marek, J. et al. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. Praha : Grada 2005, 3. vy-
dání, s. 579–600.
3. **Zadák, Z., Havel, E. et al.** *Intenzivní medicína na principech
vnitřního lékařství*. 1. vyd. Praha : Grada Publishing 2007, ISBN
978-80-247-2099-9.
4. **Carpentier, Y. A.** *Lipid Emulsions*. In Fürst, P. W. *Strategies in
Clinical Nutrition*. München, Germany : Zuckschwerdt Verlag
GmbH 1993, s. 52–63.
5. **Těšínský, P., Rušavý, Z.** Doporučené postupy v enterální výži-
vě. *Klinická výživa a intenzivní metabolická péče*, 2002, 2, 1,
s. 27–31.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZO
00179906.

Adresa pro korespondenci:
Prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.
Úprkova 679
500 09 Hradec Králové 9
e-mail: zadak@fnhk.cz

VZDĚLÁVACÍ AKCE IPVZ

201081114 Specializační odborná stáž – Regionální anestezie

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.

Program: Regionální anestezie se zaměřením na
periferní bloky.

Školitel: MUDr. D. Nalos

Místo konání: Ústí n. L., Sociální péče 3316/12A,
Masarykova nemocnice, ARO

**Předpokládaná cena: 300,- Kč/den, od 11. dne
cena 200,- Kč/den**

Termín podle dohody se školitelem.

201081115 Specializační odborná stáž – Intubační techniky

Určeno pro lékaře v přípravě k atestaci.

Program: Techniky řešení obtížné intubace dětí
a dospělých.

Školitel: MUDr. V. Mixa, MUDr. D. Hechtová

Místo konání: Praha 5, V Úvalu 84, FN v Motole,
KAR

**Předpokládaná cena: 300,- Kč/den, od 11. dne
cena 200,- Kč/den**

Termín podle dohody se školitelem.

201081116 Odborná stáž – Anestezie u torakoskopických výkonů

Určeno pro anesteziology.

Program: Anesteziologické postupy
u torakoskopických výkonů.

Školitel: MUDr. R. Kula, CSc., MUDr. I. Volfová, Ph.D.

Místo konání: Ostrava-Poruba, 17. listopadu 1790,
FN, KAR

Předpokládaná cena: 500,- Kč/den

Termín podle dohody se školitelem.

201081117 Odborná stáž – Perioperační hemodynamická optimalizace

Určeno pro anesteziology.

Program: Perioperační monitorování hemodynamiky
a hemodynamické optimalizace.

Školitel: MUDr. R. Kula, CSc., MUDr. P. Szturz

Místo konání: Ostrava-Poruba, 17. listopadu 1790,
FN, KAR

Předpokládaná cena: 500,- Kč/den

Termín podle dohody se školitelem.