

Výživa a farmakonutriční intervence u nemocných v sepsi

Doc. MUDr. Pavel Těšínský

Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, II. interní klinika

Souhrn

Endokrinní a metabolické změny u nemocných v sepsi, těžké sepsi a septickém šoku vedou ke zvýšení energetického výdeje a ke změnám v substrátové utilizaci. Přestože krátká doba bez nutriční podpory nebo kvantitativně a kvalitativně deficitní výživa po dobu několika dnů u nemocného vstupně nekatabolického a v normálním nutričním stavu nepředstavuje významné riziko, existují důvody k časnému zahájení nutriční intervence především enterální cestou.

Klíčová slova

výživa • seps • enterální výživa • parenterální výživa • nutriční intervence

Summary

Těšínský, P. Nutrition and pharmaconutritional intervention in patients with sepsis

Endocrine and metabolic changes in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock lead to an increase in energy expenditure and changes in substrate utilization. Although a short time without nutrition support or quantitatively and qualitatively deficient diet for several days does not represent a significant risk in patients of non-catabolic state and with normal nutritional status, there are reasons for the early initiation of primarily enteral nutrition intervention.

Keywords

nutrition • sepsis • enteral nutrition • parenteral nutrition • nutritional intervention

Způsoby výživy u septických nemocných

Enterální způsob aplikace s preferencí postpylorické cesty a doplněním prokinetiky je preferován i v případech omezené motility trávicího traktu a kontraindikaci k zahájení časné enterální výživy nepředstavuje ani perioperační stav. Enterální výživa, pokud je aplikovatelná, je spojena s ochranou střevní sliznice a se zachováním imunitní kondice ze strany imunoglobulinu A (IgA), snížením rizika bakteriální translokace, nižším počtem celkových

komplikací a nižšími náklady. Především u septického šoku má zásadní význam časná enterální výživa. Nedosažení nutričních cílů enterální cestou pak indikuje použití parenterální výživy. Modifikace substrátů enterální a parenterální výživy mají u sepse aditivní význam. Z důvodu podpory proinflatorních patofyziologických mechanismů se u nemocných v sepsi nedoporučují přípravky enterální výživy obsahující arginin. Glutamin (Gln) jako podmíněně esenciální aminokyselina bývá u kriticky nemocných deficitní a enterální nutrice s adicí glutaminu pozitivně ovlivňuje integritu sliznice trávicího traktu a tím představuje prevenci rozvoje syndromu multiorgánové dysfunkce. Parenterálně aplikovaný glutamin má farmakologický efekt spočívající v ovlivnění meziorgánového metabolismu systému glutamin – arginin – citrulin – kyslík dusnatý. Další substance, které u definovaných skupin nemocných mohou pozitivně ovlivnit vývoj onemocnění, jsou mastné kyseliny, antioxidanty, prebiotika, probiotika a mikronutrienty. Jejich přesné indikace však vyžadují další evaluaci.

Endokrinní a metabolické změny u kriticky nemocného

Endokrinní změny u nemocných v sepsi jsou uplatňovány prostřednictvím hormonálních změn ve smyslu pozitivní a negativní regulace a jejich kofaktory jsou lokální trauma, zánět, stav výživy, stav oběhu, tkáňová oxygenace a další. Změny jsou jak ve smyslu adaptivním, tak dysfunkčním. Endokrinní dysfunkce u nemocných s vývojem akutního, resp. protražovaného septického stavu lze zařadit do okruhů:

- adrenokortikální dysfunkce,
- stresová hyperglykémie,
- tyreoidální dysfunkce,
- změny v metabolismu růstového hormonu (GH),
- regulace metabolismu vápníku.

Podle průběhu lze endokrinní a metabolické dysfunkce rozdělit na akutní a chronické („wasting syndrom“). Klíčové endokrinní abnormality jsou nejspíše v ose růstový hormon (GH) – insulin-like růstový faktor (IGF-1). Za fyziologického stavu je zachováno diurnální kolísání cirkulujícího GH (nejvyšší v 6 a ve 21 hodin). V akutní fázi sepse jsou přítomny vyšší hladiny cirkulujícího GH se ztrátou diurnální variability a současně periferní tkáňová rezistence vůči GH. Při dlouhodobém průběhu jsou přítomny nižší hladiny cirkulujícího GH se ztrátou diurnální variability a obnovuje se periferní citlivost. Hormonální odpověď na vznik sepse je

iniciována uěním cytokinů a hormonů: katecholaminy, endorfiny, adrenokortikotropní hormon (ACTH), glukokortikoidy a glukagon. Výsledkem je hyperdynamická cirkulace, hyperglykémie, hypermetabolický stav a katabolický stav.⁽¹⁾

Metabolickou odpověď lze shrnout klasickým schématem tzv. ebb- a flow-fáze. Ebb-fáze („odlivová“) trvá obvykle 12–24 hodin a je charakterizována hypometabolismem, poklesem srdečního výdeje, produkcí tepla, snížením spotřeby kyslíku, zvýšením hladin glukagonu, katecholaminů a volných mastných kyselin. Flow-fáze („přilivová“) je charakterizována hypermetabolismem se zvýšenou spotřebou kyslíku, zvýšením klidového metabolismu (o 20 až 100 %), fluxem aminokyselin z periferních tkání, produkcí tepla, zvýšením kapilární propustnosti, glukoneogenezí, hyperglykemií a inzulínorezistencí, zvýšenou hladinou katecholaminů, kortizolu, glukagonu, inzulínu, tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa), interleukinu 1 (IL-1), interleukinu 6 (IL-6) a snížením volného trijódtyroninu (fT3).^(1, 2)

Energetické zdroje jsou získávány **glukoneogenezí** (laktát, alanin, glycerol). Oxidací volných mastných kyselin vzniká glycerol (3–20 % novotvořené glukózy), anaerobní glykolýzou vzniká laktát (15–20 % novotvořené glukózy), proteolýzou (alanin větvené aminokyseliny, glutamin) vzniká 8–20 % novotvořené glukózy. Na zvýšení energetického výdeje (EE) dále participují Coriho laktátový cyklus a glutaminová past. Některé nutrienty se stávají podmíněně esenciální (Gln).⁽³⁾

Základní metabolické hormony jsou trijódtyronin (T3), jehož časný pokles je spojený se snížením proteinového obratu, inzulín (zvýšený proteosyntézy, snížení proteolýzy), glukagon (glykolýza, proteolýza) a růstový faktor podobný inzulínu (IGF-I). Deplece proteinu i energie snižuje hladinu a suprimuje efekt GH; příjem proteinu naopak zvyšuje proteosyntézu a obrat bílkovin. Na proteinovém katabolismu se podílejí kortikoidy, TNF, IL-1: vedou k uvolnění proteinu z myofibril, redukci proteosyntézy, poklesu transportu aminokyselin do svalu (alanin a glutamin mají 6% obsah aminokyselin – AK – ve svalu, ale 60–80% podíl v AK uvolněných ze svalu). Intracelulární mechanismus nonlysosomální proteolýzy po vazbě s ubikvitinem vede k zvýšení nabídky AK pro proteosyntézu v játrech a tkáních a pro glukoneogenezu. Gln se stává přímým energetickým zdrojem některých tkání.^(3, 4)

Inzulín ovlivňuje pohyb glukózy přes inzulín-dependentní membrány do buněk a vede k oxidaci glukózy a ke glykogenolýze. Vliv na tuky spočívá v lipogenezi a ukládání tuku; vliv na protein spočívá v proteosyntéze. Stresová hyperglykémie je charakterizována vysokými hladinami cytokinů, dysfunkcí beta-buněk pankreatu, oxidačním stresem, inzulínorezistencí, kortizolémií a genetickou diabetickou predispozicí.⁽³⁾

Glukagon způsobuje vyšší dostupnost energie a vyšší koncentrace glukózy mechanismem glykogenolýzy, glukoneogeneze, lipolýzy a proteolýzy. Kortizol podobným efektem vede k vyšší dostupnosti energie vyšší koncentrací glukózy při její snížené utilitaci. Aldosteron prostřednictvím retence vody reguluje objem extracelulární tekutiny (ECT): zvyšuje koncentraci sodíku (Na), zvyšuje ztráty draslíku (K). Sekrecí aldosteronu zvyšuje angiotenzin II (AT II), hypovolémie, hypotenze, hyponatrémie, hyperkalémie a zvýšení osmolarity.

Tyreoidální dysfunkce (NTI) je klinicky vyjádřena jako „Euthyroid Sick Syndrome“ (ESS), který je nezávislým rizikovým faktorem morbidity a mortality. Nemocný je klinicky eutyroidní, avšak s nízkým fT3, normálním nebo nízkým volným tetrajódtyroninem (fT4), zvýšeným neaktivním reverzním trijódtyroninem (rT3) a normálním nebo nižším tyreotropinem (TSH). Příčinou je homeostatická korekce k snížení biologicky aktivního T3 sníženou deiodizací T4, tj. snížení

periferní produkce T3 (porucha extratyroidální konverze T4 na T3 (iodo-tyronin-5-deiodidáza v játrech). Nezvyšuje se TSH. Růstový hormon (GH) vzniká pod kontrolou v předním laloku hypofýzy a má diurnální a pulsální sekreci. Jeho metabolické aktivity zahrnují lipolýzu, transport aminokyselin do svalu, antiinzulinové účinky a mitogenní a anabolické aktivity zvýšením produkce IGF-1. U kriticky nemocných je akutně zvýšená střední koncentrace GH; rezistence je způsobena proinflatorními cytokiny. Pulsální sekrece je utlumena v chronické fázi nemoci. Zvýšená hladina u kriticky nemocných je nezávislým faktorem mortality.⁽³⁾

Katabolický stav a jeho důsledky u sepsy

Metabolické a nutriční změny mají u kriticky nemocného zásadní dopad na základní životní funkce. Adekvátní metabolická a nutriční intervence tak patří mezi bazální komponenty intenzivní péče a zahrnuje nejen přiměřený substrátový příjem k zajištění homeostázy a energetické bilance nemocného, ale i iniciaci rozvoje kompenzačních mechanismů k udržení integrity gastrointestinálního traktu, podpoře anabolických reakcí a strukturální a funkční reparaci orgánů.^(1, 2, 5)

Deficitní externí proteino-kalorický příjem spolu s mediátorovou a endokrinní stresovou reakcí a patofyziologickými procesy v hepatosplanchnické oblasti jsou typickými metabolickými změnami u nemocných v kritickém stavu. Důsledkem jsou vystupňované katabolické reakce, proteolýza s úbytkem svalové hmoty a viscerálních proteinů a porucha imunitních funkcí. V energetickém metabolismu kriticky nemocných dochází k významným změnám vyvolaným jak základní poruchou, tak reakcemi vedoucími k její kompenzaci. Energetické zdroje mění své utilizační priority a některé nutrienty se stávají podmíněně esenciální.

Počáteční odpovědí na hladovění je glykogenolýza jako standardní prostředek k zajištění disponibility glukózy jako energetického substrátu pro životně důležité orgánové funkce, především energetický metabolismus buněk nervové tkáně. Omezené zásoby glykogenu by byly bez jiných mechanismů vyčerpány během 1–2 dnů. Glukoneogeneze je alternativní cestou k získání glukózy a je spouštěna při absenci exogenního přívodu energie již současně s glykogenolýzou. Základními prekurzory jsou laktát dodávající za těchto podmínek 20–70 % glukózy, aminokyseliny (alanin, glutamin a rozvětvené aminokyseliny vznikající při proteolýze) a glycerol vznikající lipolýzou. Energetická náročnost těchto procesů je kryta beta-oxidací mastných kyselin. Protrahované hladovění vede k rychlému úbytku svalové hmoty a s tím spojenému poklesu svalové síly manifestované poruchami funkce kosterních svalů a bráně a poklesu srdečního výkonu s oběhovou a ventilační kompromitací. Klíčový význam k udržení energetické a metabolické homeostázy má dostatečná orgánová perfúze. Pokud není zajištěna, dochází spolu se sníženou tkáňovou oxygenací k postupnému rozvoji orgánové dysfunkce. Klíčovou úlohu v energetickém metabolismu představují játra, jež jsou i v kritickém stavu majoritním utilizantem laktátu. Ve stavech snížené oxygenace hepatocytu se však stávají jeho producentem, což je obvykle nezvratný proces vedoucí k úplné energetické desintegraci a smrti pacienta.^(2, 3, 5)

Změny hepatosplanchnické perfúze a střevní funkce u sepsy

Střevo zdaleka není pouhým inertním orgánem absorpce, ale uplatňuje se jako důležitý orgán metabolické homeostázy. Jeho energetický metabolismus vykazuje specifické vlastnosti, jejichž

poznání dovoluje přiblížit se vhodnou metodou nutriční intervence přirozeným metabolickým pochodům i v abnormálních klinických situacích. Sliznice gastrointestinálního traktu má vysoký metabolický obrat, který lze charakterizovat jako dynamickou rovnováhu ve fyziologickém stavu s mohutným potenciálem kompenzační kapacity. Respektování metabolismu intestinální buňky je tak klíčem k výživě kriticky nemocných. Primárním energetickým zdrojem enterocyty je glutamin, který je prostřednictvím enzymového systému syntetizován hepatocyty a myocyty, a částečně i adenin vznikající v játrech. Glutamin je v enterocyty metabolizován pomocí enzymu glutaminázy za vzniku urey a uhlikaté kostry. Enterocyt je na druhé straně zdrojem aminokyselin ornitinu a citrulinu. Jejich plazmatické hladiny se mohou uplatnit jako marker funkční adaptace střeva v různých klinických stavech. Podobně pro buňky sliznice tlustého střeva, kolonocyty, existuje specifický energetický substrát, jímž jsou mastné kyseliny o krátkém řetězci (SCFA), které vznikají fermentací vlákniny za přítomnosti intestinální bakteriální mikroflóry. V tlustém střevě je dále bakteriální flórou hydrolyzován intraluminální dusík urey: amoniový ion (NH_4^+) je tak jednak zdrojem dusíku pro replikaci intraluminálních bakterií, jednak zdrojem recyklace aminoskupin (NH_2).

Uvedené metabolické procesy probíhají za podmínek rovnovážného stavu poměru spotřeby a dodávky kyslíku (VO_2/DO_2). Ve stavu perfúzní poruchy se metabolické procesy hepatosplanchnické oblasti dramaticky mění.⁽⁵⁾ Snížení nabídky kyslíku u nemocných v kritickém stavu se na střevě promítá ve změně vzájemné vazby enterocytů a kolonocytů a zpomalení rovnováhy mezi jejich tvorbou a apoptózou. V submukóze tenkého střeva se snižuje tvorba sekrečního IgA. V játrech se oxygenační kompromitace projevuje na veškerých hepatálních funkcích, především syntetizačních. Splachnická hypoperfúze se svými důsledky, zvláště endotoxemií v portálním řečišti, je zahrnuta do patogeneze multiorgánového selhávání nemocných v sepsi. Celulární léze až apoptóza se ztrátou slizniční integrity je podporována trofickými změnami při malnutrici, ale také absencí enterální výživy a reperfúzním traumatem následujícím po období hypoperfúze. Porušení integrity sliznice umožňuje translokaci bakterií a endotoxinu portálním řečištěm do jater, sleziny a mezenterických uzlin. Při překonání kapacity Kupferových buněk při morfologickém narušení sliznice a jaterní dysfunkci vážné clearance bakterií a endotoxinu z portální krve a dochází k vzniku endogenní gramnegativní sepse na podkladě bakteriální translokace.⁽⁵⁾

Enterální a parenterální výživa

Časná enterální výživa je definována jako zahájení přívodu nutričních substrátů do střeva během 48 hodin po traumatu, resp. operačním výkonu, a v širším kontextu do 48 hodin po přijetí nemocného k hospitalizaci. V tomto pojetí enterální výživa nepředstavuje kompletní přívod nutričních substrátů za účelem zajištění potřeb makroorganismu, ale je chápána jako prostředek nutriční podpory vlastní tkáně gastrointestinálního traktu (GIT). V klinickém pokusu bylo dostatečně prokázáno, že časná enterální nutrice zabraňuje trofickým změnám sliznice GIT a udržuje bariérové funkce. Zavedení časně enterální výživy má vliv na snížení morbidity, délky pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP), počtu dnů na umělé plicní ventilaci a nákladů na léčbu. Význam časně enterální výživy tak přesahuje vlastní nutriční hodnotu metody.^(6, 7, 8)

Některé substance mohou mít metabolický benefit, který přesahuje jejich nutriční hodnotu. Mezi tyto komponenty patří z aminokyselin především glutamin a arginin, z lipidů ome-

ga-3 mastné kyseliny a dále antioxidanty a vláknina. Glutamin je podmíněně esenciální aminokyselina u nemocných v kritickém stavu. Enterálně podaný glutamin snižuje translokaci intraluminálních bakterií a zabraňuje trofickým změnám. Glutamin je prekurzorem glutamátu a gama-aminobutyrátu: ovlivněním metabolismu glutathionu tak nepřímo zvyšuje ochranu buněk při ischemicko-reperfúzním traumatu. Arginin, který se uplatňuje v proteosyntéze, produkci oxidu dusnatého, sekreci GH a inzulinu, je další podmíněně esenciální aminokyselinou. Obě tyto aminokyseliny byly v uplynulém desetiletí intenzivně testovány jako složky imunonutrice a aktuálně se studuje jejich význam u různých podskupin kriticky nemocných se zřetelem na nové informace o účincích argininu u septických pacientů. Tento efekt souvisí s ovlivněním hladiny indukovatelné NO-syntetázy (iNOS) a podpory systémové zánětlivé odpovědi. Suplementace nukleotidů v kritickém stavu zlepšuje bariérové funkce GIT a redukuje počet septických komplikací.^(5, 9, 10)

Enterální výživa, a to i v dávce nevykrývajících metabolické potřeby makroorganismu (časná enterální výživa), vykazuje v experimentu i klinických studiích stimulační účinky na trávicí trakt a kardiovaskulární systém. Enterální výživa stimuluje motilitu trávicího traktu, podporuje mitotické procesy enterocytů a vede k vzestupu tvorby sekrečního IgA v submukóze, a to již v denní dávce cca 500 ml, jež přibližně odpovídá rychlosti kontinuální intrainstestinní aplikace 20 ml za hodinu. Orgánová perfúze stimulovaná časnou enterální výživou tak u nemocných v sepsi podmiňuje energetickou a metabolickou homeostázu. Efekt na kardiovaskulární systém se uplatňuje mechanismem uvolnění mediátorů, především adenosinu, vazodilatorního intestinálního polypeptidu (VIP) a kyslíčnicku dusnatého, jež vedou k dilataci mezenterického řečiště. Tento jev je spojen se zvýšením srdečního výdeje. U nemocných v šokovém stavu však k dilataci mezenterického řečiště nedochází a neuplatňuje se tedy ani efekt zvýšení srdečního výdeje. Tato skutečnost limituje indikace časně enterální výživy u šokové cirkulace.⁽¹¹⁾

U enterální výživy byly prokázány pozitivní účinky na fyziologii a anatomii GIT. Klasickou indikací enterální výživy jsou příjem makro- a mikronutrientů, vody, elektrolytů a imunoaktivních látek, případně dalších složek výživy majících přímý nebo nepřímý farmakologický efekt. Enterální výživa navíc eliminuje negativní účinky podmíněné totální parenterální výživou: snižuje riziko cholestázy a jaterní steatózy. Enterální výživa rovněž představuje ideální formu adaptace GIT na perorální příjem. Lokální efekty enterální výživy jsou ovlivnění hemodynamiky zlepšením perfúze splachnického řečiště (s výjimkou oběhové nestabilitě nemocných v šokovém stavu), zachování integrity střevní sliznice, prevence atrofie sliznice a submukózy s podporou imunokompetence GIT (sekreční IgA), udržení kompozice intestinální mikroflóry a snížení extraluminální bakteriální translokace, zlepšení motility GIT, stimulace peristaltiky a stabilizace energetického metabolismu především u diabetiků v kritickém stavu.⁽¹⁾

Přestože enterální výživa znamená nutriční intervenci přirozenou cestou, její aplikace je limitovaná a může být zatížena významnými riziky a komplikacemi. Enterální nutrice není bezpečná při oběhové nestabilitě, splachnické hypoperfúzi, gastroparéze (pokud je aplikována intragastricky) a edému střevní sliznice. Tyto situace u kriticky nemocných představují rozšířené kontraindikace enterální výživy. Klinické studie navíc prokázaly, že za určitých okolností může být zatížena vyšším výskytem komplikací než parenterální výživou.⁽¹²⁾ Úskalí enterální výživy je již ve vytvoření přístupu do trávicího traktu kriticky nemocného pacienta. Často je obtížná i iniciace enterální výživy a především

akcelerace k dosažení indikovaného denního množství nutričního substrátu. Podle literárních údajů je nutričních cílů enterální výživou dosaženo během 72 hodin pouze u 14–56 % kriticky nemocných.⁽¹¹⁾ Energetická, tekutinová a substrátová deficiencie při netoleranci enterální výživy je tedy její hlavní limitací. Typickými komplikacemi enterální výživy je aspirace u ventilovaných nemocných s rozvojem plicního zánětu a sepse, poruchy střevní pasáže ve smyslu průjmu i obstipace a problémy s udržení pozice sondy. Původně ekonomicky favorizovaná metoda nutriční intervence tak může díky řešení komplikací dosáhnout i výrazně vysokých nákladů.^(7, 12)

Totální parenterální výživa (TPN) je spojená s atrofií sliznice GIT a s ní spojeným zmnožením intraluminálních bakterií a jejich translokací do portálního řečiště. Tento efekt je způsoben nikoliv vlastní TPN, ale nepřítomností intraluminálního přívodu substrátů. Atrofie intestinální mukózy a submukózy je následována poruchou lymfatické tkáně asociované s trávicím traktem (GALT) se snížením produkce sekrečního IgA. Doplnění časné enterální výživy tyto negativní změny eliminuje a navíc snižuje riziko ischemie a reperfučního traumatu splanchniku. Protektivní efekt enterální výživy byl v klinických podmínkách navíc prokázán i u cholestázy a jaterní steatózy navozené TPN.⁽¹³⁾

Nejsou-li respektována základní indikační a metodická pravidla, může být parenterální výživa u kriticky nemocných zatížena významnými komplikacemi. Zatímco rizika, komplikace a limitace totální parenterální výživy byly dostatečně rozpoznány již v časných 90. letech (jaterní steatóza, cholestáza, hyperglykémie, hypertriglyceridémie, hyperosmolární syndrom, hyperkapnie, atrofie sliznice GIT, retence tekutin, hyperkalcémie, kostní nemoc, refeeding syndrom, katérová seps, katérová trombóza aj.), vedlo nekritické indikování enterální výživy k jejímu zatížení riziky, jež byla v počátcích éry této metody podceňována.⁽¹⁾

Z metaanalýz klinických studií rovněž vychází rozdílná respondibilita kriticky nemocných na množství nutričního substrátu podávaného enterální cestou: adekvátního příjmu dosahuje 72 hodin po zahájení enterální výživy méně než 60 % pacientů na JIP. Netolerance s energetickým deficitem je hlavním problémem enterální výživy u kriticky nemocných. Dalšími problematickými oblastmi je aspirace a skrytá aspirace u ventilovaných nemocných, průjem a kontaminace nutričního substrátu. V podmínkách intenzivní péče lze počítat s komplikacemi vedoucími k ukončení enterální výživy nebo nemožností zahájit plnou enterální výživu u 15–20 % pacientů.^(7, 13, 14)

Parenterální výživa je indikovaná v případě, že nutričních cílů nelze dosáhnout enterální cestou. V tomto případě je indikováno její zahájení co nejdříve. Preferována je aplikace all-in-one ve vaku připraveném pro příslušného pacienta. Standardem je podání do centrální žíly, ale do periferní žíly je možné podání roztoku o nižší osmolalitě (max. 800 mOsm/l) a krátkodobého trvání. Osmolalitu výsledného roztoku snižuje tuková emulze. Množství aplikované energie lze odhadnout podle výpočtu 25 kcal/kg tělesné hmotnosti s úpravou podle stresového faktoru a rozdělením výsledného množství energie podle parity parenterálního a enterálního přívodu. Minimální přívod sacharidů je 2 g/kg tělesné hmotnosti na den.^(6, 15)

Výživa a imunitní funkce u sepse

Imunonutrice u kriticky nemocných má prokázaný benefit u vybraných klinických stavů, zatímco některé její složky u sepse pravděpodobně podporují rozvoj systémové zánětlivé odpovědi a mohou zhoršovat průběh onemocnění i zvyšovat mortalitu.

Jako imunitně aktivní se uplatňuje i standardní enterální výživa u nemocných v malnutrici. Vlastní imunitně aktivní prvky výživy jsou pak aditiva přidávaná jako komponenty nutričních substrátů: rozvětvené aminokyseliny (valin, leucin, isoleucin), glutamin, arginin, nukleotidy, omega-3 mastné kyseliny, glycin, antioxidanty, mikronutrienty, mastné kyseliny o krátkém řetězci, polyaminy, vláknina, selen, cholin, probiotika a další.^(4, 9, 11, 16) Přestože je hodnocení klinického efektu obtížné, metaanalýzy četných klinických studií provedených v druhé polovině 90. let prokázaly pozitivní účinky u vybraných klinických stavů, zatímco u některých skupin nemocných byla imunonutrice zatížena vyšším výskytem komplikací, včetně zvýšení mortality.⁽⁴⁾ Otázka imunonutrice je intenzivně studována a za její indikaci se považuje elektivní chirurgie hrudníku a břicha, trauma a popáleninové trauma, zatímco u kriticky nemocných v sepsi se nedoporučuje imunonutrici používat. Hlavní komponentou zodpovědnou za zvýšení systémové zánětlivé odpovědi je pravděpodobně arginin.⁽¹¹⁾

Orgánově orientovaná nutriční intervence

Slibným polem pro rozvoj metody enterální výživy a vývoj nových přípravků je orgánově orientovaná nutriční podpora a nutriční farmakoterapie. V posledním desetiletí bylo představeno několik typů enterální výživy upravené pro specifické klinické stavy. Jejich složení vychází z racionální představy potřeby suplementace nutričního substrátu, který je v dané situaci deficitní, nebo který se stává podmíněně esenciální, případně který má přímý či nepřímý farmakologický účinek.⁽¹²⁾ Polymerní enterální formule vyžadují přítomnost trávicích enzymů a pokrývají běžné klinické situace malnutričních stavů. Oligomerní výživa již vyhovuje podmínkám časně enterální nutrice a lze ji aplikovat do jejunu. Enterální formule s vyšším obsahem tuku na úkor sacharidů jsou vhodné pro nemocné s respirační insuficiencí, případně pro pacienty ve fázi odvykání od ventilátoru. Využívají principu nižší produkce CO₂ při metabolismu tuků. Vyšší energetické denzity je navíc dosaženo nižším obsahem vody.⁽⁷⁾

Byla prokázána pozitivní úloha enterální výživy jako takové u kriticky nemocných s jaterním selháváním. Pacienti s jaterní encefalopatií navíc profitují z nutriční intervence obohacené rozvětvenými aminokyselinami (valin, leucin, isoleucin) a s redukováným obsahem aminokyselin aromatických (fenylalanin, tyrozin) a methioninu. „Jaterní formule“ mají i nižší obsah sodíku a vyšší zastoupení thiaminu.⁽⁷⁾

Nemocní s renální insuficiencí mohou profitovat z výživy obohacené argininem a rozvětvenými aminokyselinami.

Speciální přípravky pro diabetiky jsou spíše produktem tlaku farmaceutického průmyslu a jejich praktické využití je omezené.

Vláknina v enterální výživě snižuje výskyt obstipace a její fermentovatelná složka přináší nutriční substrát pro kolonocyty ve formě mastných kyselin o krátkém řetězci. Pro proliferaci enterocytů má význam adice glutaminu, který je navíc substrátem pro jaterní glukoneogenezi, regulátorem proteinové degradace a jaterní syntézy glykogenu a prekurzorem syntézy nukleotidů.

Imunitně aktivní složky enterální výživy (glutamin, větvené aminokyseliny, arginin, nukleotidy, omega-3 mastné kyseliny a antioxidanty) mají nejednoznačný přínos pro kriticky nemocné.⁽¹¹⁾ Zatímco v elektivní chirurgii, traumatologii, neurochirurgii a léčbě popáleninového traumatu je prokázán jejich pozitivní efekt, u nemocných v sepsi se pravděpodobně uplatňuje negativní vliv argininu mechanismem zvýšení produkce kysličníku dusnatého (NO) na amplifikaci systémové zánětlivé odpovědi a zvýšení mortality.⁽¹⁾

Kontrola glykémie u kriticky nemocných a nemocných v sepsi

Inzulínová rezistence je normálním jevem u nemocných se systémovou zánětlivou odpovědí. K elevaci glykémie přispívá i nutriční suplementace, především formou parenterálního přísunu. Jsou důkazy pro to, že hyperglykémie u kriticky nemocných přispívá k výskytu komplikací a zhoršuje průběh onemocnění včetně zvýšení mortality. Podle prvních studií těsné kontroly glykémie u kriticky nemocných (cílová hodnota 4,5–6,1 mmol/l) byl zjištěn nižší výskyt komplikací,⁽¹⁷⁾ avšak v následujících letech provedené prospektivní randomizované studie prokázaly významně vyšší výskyt hypoglykemických příhod u skupiny nemocných s těsnou kontrolou glykémie a vyšší mortalitu v této skupině.⁽¹⁸⁾ Tyto nové výsledky vyvolaly diskusi, jež vedla k revizi doporučených postupů kontroly glykémie u kriticky nemocných. Dodatečně provedené analýzy prvních studií těsné glykemické kontroly pak ukázaly, že prevence hyperglykémie byla hlavním faktorem poklesu morbidita a mortality spíše než vlastní efekt inzulínu. Pozitivní efekt kontroly glykémie je nezávislý na množství dodávané energie. V současné době se z důvodu minimalizace rizika hypoglykemických epizod doporučuje liberálnější přístup ke kontrole glykémie u septických nemocných a dosažení cílových hodnot pod 8 mmol/l.^(18, 19, 20)

Směry dalšího vývoje výživy a intenzivní metabolické péče

Nutriční a metabolická péče má významné perspektivy rozvoje a široce koncipované klinické studie s jasně definovanými kritérii jsou nutné pro další výzkum nutriční intervence u kriticky nemocných. Přestože metody nutriční podpory a metabolické péče doznaly v uplynulých dvou desetiletích pozoruhodného stupně vývoje a intenzivní metabolická péče se stala významnou mezioborovou specializací, zdaleka není dosaženo finálního stavu jejího rozvoje. Směry vývoje se řídí především pochopením souvislostí mechanismů orgánové dysfunkce a možných cest jejich ovlivnění a budou určovány jednak využitím nových materiálů v aplikačních systémech, jednak farmakologickými vlastnostmi jednotlivých komponent nutrice. Jako perspektivní směry dalšího vývoje nutriční intervence u kriticky nemocných se jeví:

- orgánově specifické nutriční substráty a intervenční postupy u sepse, multiorgánového selhávání, traumatu, elektivní chirurgie, chirurgických komplikací, výživa při orgánové náhradě, AIDS;^(6, 7)
- studium metabolismu podmíněně esenciálních aminokyselin v různých klinických stavech (glutamin, arginin, glycin aj.);^(4, 11)
- možnosti ovlivnění splanchnické perfúze v kritickém stavu (motilita, neuroendokrinní řízení funkcí gastrointestinálního traktu, časná enterální výživa);⁽¹⁵⁾
- růstový hormon a další působky mající vliv na proteosyntézu a energetický metabolismus (IGF-1, GLP-1 aj.);⁽¹⁶⁾
- indikační strategie forem a metod parenterální a enterální výživy u různých klinických stavů (tzv. nutriční farmakoterapie);^(6, 7, 15)
- testování efektu jednotlivých komponent imunonutrice se zřetelem na základní diagnózu a stav nemocného a jejich vzájemnou interakci;⁽¹⁵⁾
- úloha strukturovaných lipidů v parenterální výživě a perspektivně v enterální výživě;⁽¹¹⁾
- otázka optimální glykémie u nemocných v kritickém stavu;⁽¹⁸⁾
- metodiky determinace splanchnické perfúze a markery adaptability intestinální funkce;

- vývoj nových materiálů a aplikačních technik (katétry, sondy, uzavřené systémy, pumpy, víceluminální sondy, metodika zavádění);
- intestinální adaptabilita a vývoj syntetické náhrady střeva;
- efektivní prevence a řešení komplikací spojených s metodami nutriční intervence.^(6, 7)

Nutriční farmakoterapie u septických nemocných a intenzivní metabolická péče tak nabízí perspektivní, zajímavou a dynamicky se rozvíjející mezioborovou specializaci slibující široké pole experimentálního i klinického výzkumu. Rychlá praktická aplikace výsledků do klinické medicíny významně zvyšuje její atraktivitu.

Podpořeno VZ MSM 0021620814.

Literatura

1. ZADÁK, Z., HAVEL, E. *Intenzivní medicína na principech vnitřního lékařství*. Praha : Grada Publishing, 2007.
2. ZADÁK, Z. *Výživa v intenzivní péči*. Praha : Grada Publishing, 2009.
3. HOLEČEK, M. *Regulace metabolismu cukrů, tuků, bílkovin a aminokyselin*. Praha : Grada Publishing, 2006.
4. GRIFFITH, RD., JONES, C., PALMER, TEA. Six month outcome of critically ill patients given glutamine supplemented parenteral nutrition. *Nutrition*, 1997, 13, p. 295–302.
5. HOTCHKISS, RS., KARLL, IE. *The pathophysiology and treatment of sepsis*. *N Engl J Med*, 2003, 348, p. 138–150.
6. SINGER, P., et al. *ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: Intensive care*. *Clinical Nutrition*, 2009, 28, p. 387–400.
7. KREYMANN, KG., et al. *ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Intensive care*. *Clinical Nutrition*, 2006, 25, p. 210–223.
8. BARR, J., HECHT, M., FLAVIN, KE., et al. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest*, 2004, 125, p. 1446–1457.
9. TAPPY, L., BERGER, MM., SCHWARZ, JM., et al. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clin Nutr*, 2006, 25, p. 588–595.
10. BERG, A., NORBERG, A., MARLING, CR., et al. Glutamine kinetics during intravenous glutamine supplementation in ICU patients on continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med*, 2007, 33, p. 660–666.
11. BERTOLLINI, G., IAPICHINO, G., RADRIZZANI, D., et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*, 2003, 29, p. 834–840.
12. HEYLAND, DK., SCHROTER-NOPPE, D., DROVER, JW., et al. Nutrition support in the critical care setting: current practice in Canadian ICUs – opportunities for improvement? *J Parenter Enteral Nutr*, 2003, 27, p. 74–83.
13. WILMER, A., Van den BERGHE, G. Parenteral nutrition. In GOLDMANN, L., AUSIELLO, D. *Cecil textbook of medicine*. 23rd ed, PA, USA: Elsevier, 2008.
14. SOBOTKA, L. *ESPEN Basics in Clinical Nutrition*. 3rd ed, Praha : Galén, 2004.
15. DHALIWAL, R., JUREWITSCH, B., HARRIETHA, D., et al. Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med*, 2004, 30, No. 8, p. 1666–1671.
16. ANGSTWURM, MW., ENGELMANN, L., ZIMMERMANN, T., et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med*, 2007, 35, p. 118–126.
17. Van den BERGHE, G., WOUTERS, PJ., BOUILLON, R., et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill – insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*, 2003, 31, p. 359–366.
18. FINFER, S., CHITTOCK, DR., SU, SY., et al. NICE-SUGAR study investigators, intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009, 360, p. 1283–1297.
19. Van den BERGHE, G., WILMER, A., HERMANS, G., et al. Intensive insulin therapy of medical intensive care patients. *N Engl J Med*, 2006, 354, p. 449–461.
20. BRUNKHORST, FM., ENGEL, C., BLOOS, F., et al. German competence network sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008, 358, p. 125–139.

e-mail: tesinsky@fnkv.cz