

Parenterální nutrice v neonatologii III – kriticky nemocný novorozenec

MUDr. Peter Korček, Ph.D.^{1,2,3}, MUDr. Zuzana Korčková¹

¹Ústav pro péči o matku a dítě – Neonatologie, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

³The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Geneva, Švýcarsko

Strategie parenterální nutrice u kriticky nemocných novorozenců se zásadně liší od strategie u stabilních pacientů. Optimální přívod makronutrientů a energie se odvíjí od jednotlivých fází onemocnění, které lze rozlišit zejména pomocí dynamiky změn biomarkerů a stupně poskytované kardiopulmonální podpory. V akutní fázi probíhá endogenní lipolýza a proteolýza, které jsou relativně nezávislé na exogenním přívodu nutrientů. Katabolismus tukové a svalové tkáně (tvorba substrátů pro glukoneogenezi) spolu s glykogenolýzou způsobí hyperglykémii, na které se spolupodílí inzulinová rezistence a nastavení parenterální nutrice. Monitorace a případná redukce přívodu makronutrientů a energie v tomto stadiu umožňuje prevenci závažných komplikací (overfeeding). Při přechodu na anaboličnou fázi je nutné nutriční přívod naopak výrazně navýšit pro pokrytí kumulativního nutričního deficitu a podporu tkáňové regenerace (prevence underfeeding).

Klíčová slova: parenterální nutrice, kriticky nemocný novorozenec, overfeeding, underfeeding.

Parenteral nutrition in neonatology III – critically ill newborn

The strategy for parenteral nutrition in critically ill neonates fundamentally differs from that in stable patients. The optimal intake of macronutrients and energy depends on the individual phases of the disease, which can be distinguished by the dynamics of changes in biomarkers and the level of cardiopulmonary support provided. In the acute phase, endogenous lipolysis and proteolysis occur, which is relatively independent of the exogenous nutrient supply. Catabolism of fat and muscle tissue (substrate formation for gluconeogenesis) along with glycogenolysis causes hyperglycemia, to which insulin resistance and parenteral nutrition also contribute. Monitoring and optimizing the intake of macronutrients and energy in this stage allow for the prevention of serious complications (overfeeding). During the anabolic phase, it is necessary to significantly increase the nutritional intake to cover the cumulative nutritional deficit and support tissue regeneration (prevention of underfeeding).

Key words: parenteral nutrition, critically ill newborn, overfeeding, underfeeding.

Úvod

Definice

Kritické onemocnění novorozenců představuje akutní život ohrožující stavy, které vyžadují resuscitačně-intenzivní péči (např. sepsa, nekrotizující enterokolitida – NEC, závažný

syndrom dechové tísně, rozsáhlé operace a trauma, perinatální asfyxie, kritické vrozené srdeční vady). Typicky se jedná o pacienty na umělé plicní ventilaci (*konvenční, nekonvenční*) s oběhovou podporou (*volumoterapie, farma-*

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

Autor se podílel na tvorbě aplikace NeoDiet (Infantools).

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(3):152-156

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.031>

Článek přijat redakcí: 7. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 21. 5. 2024

MUDr. Peter Korček, Ph.D.

peter.korcek@upmd.eu

kologická kardiiovaskulární podpora) a analgesická (bolusová, kontinuální) (1).

Patofyziologie

U kriticky nemocných novorozenců se rozvíjí akutní metabolická stresová reakce (*acute metabolic stress response*) s aktivací mediátorů (Tab. 1), které mají komplexní účinky – mobilizace energetických rezerv, udržení cirkulujícího objemu, zvýšení srdečního výdeje a modulace zánětlivé odpovědi (*produkce reaktantů akutní fáze v játrech – CRP, fibrinogen*). Přetrvávající stresová odpověď může mít však pro pacienta závažné až fatální následky (1):

- exacerpace katabolismu (*excesivní lipolýza, proteolýza*)
- dysregulace metabolismu glukózy (*hyper/hypoglykemie, fluktuace glykemie*)
- porucha imunitních funkcí
- multiorgánová dysfunkce (*multiple organ dysfunction syndrome, MODS*)
- úmrtí

Fáze kritického onemocnění

Průběh onemocnění lze rozdělit na několik fází (Obr. 1), které se odlišují metabolickými změnami a následnou nutriční strategií – prevence *overfeeding* a *underfeeding* (Tab. 2). Z tohoto důvodu může být v těchto případech vhodnější individuální nastavení parenterální nutrice (PN) oproti infuzním roztokům typu all-in-one (*např. Baxter Numeta G13%E*). V současné době je možné individualizovat rozpis PN v aplikacích určených na optimalizaci výživy rizikových novorozenců (*např. Infantools NeoDiet*) (1, 2). V klinické praxi nám mohou diferenciaci jednotlivých fází usnadnit následující parametry:

- dynamika změn biomarkerů (*CRP, transthyretin*) koreluje s rozsahem a trváním kritického onemocnění
- metabolické změny (*glykemie, urémie, triacylglyceridemie, laktacidemie*)
- intenzita kardiopulmonální podpory (*escalace, stabilizace, deescalace*)

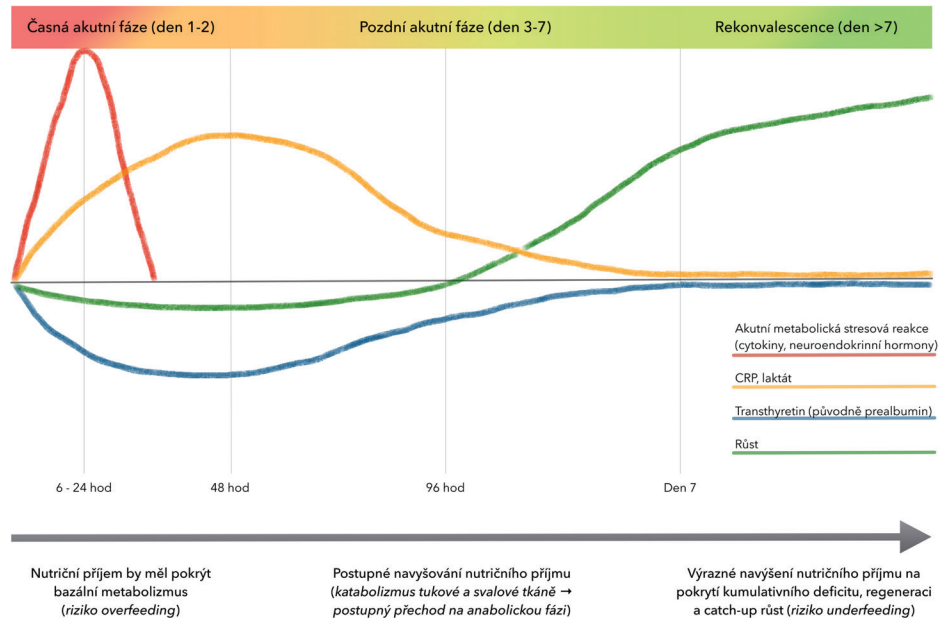
Časná akutní (katabolická, resuscitační) fáze (*early acute phase*)

Novorozenci jsou v této fázi kritického onemocnění nestabilní a vyžadují orgánovou podporu (*umělá plicní ventilace, oběhová podpora*). Akutní metabolická stresová reakce

Tab. 1. Mediátory akutní metabolické stresové reakce

Cytokiny	Lipidové mediátory	Neuroendokrinní hormony
IL-1	Lipoxiny	Katecholaminy
IL-6/8	Resolviny	Glukagon
IL-10	Protektiny	IGF-1
TNF-α	Maresiny	Vazopresin

Obr. 1. Fáze kritického onemocnění a jejich charakteristika



Tab. 2. Doporučený přívod makronutrientů a energie (kriticky nemocní novorozenci)

NEDONOŠENÝ NOVOROZENEK			
AMINOKYSELINY	Časná akutní fáze ^a	Pozdní akutní fáze ^b	Rekonvalescence ^c
Enterální (g/kg/den)	1–2	2–3	3,5–4,5
Parenterální (g/kg/den)	1–2	2–3	2,5–3,5
LIPIDY	Časná akutní fáze	Pozdní akutní fáze	Rekonvalescence
Enterální (g/kg/den)	2–3	3–6	5–8
Parenterální (g/kg/den)	1–2	2–3	3–4
GLUKÓZA	Časná akutní fáze	Pozdní akutní fáze	Rekonvalescence
Enterální (mg/kg/min)	3,5–5,5	5–7,5	7,5–10,5 (12,5)
Parenterální (mg/kg/min)	3,5–5,5 (7,0)	5–7 (8,5)	7,5–10 (12)
ENERGIE	Časná akutní fáze	Pozdní akutní fáze	Rekonvalescence
Enterální (kcal/kg/den)	40–55	70–95	110–160
Parenterální (kcal/kg/den)	40–55	60–80	90–120
DONOŠENÝ NOVOROZENEK			
AMINOKYSELINY	Časná akutní fáze	Pozdní akutní fáze	Rekonvalescence
Enterální (g/kg/den)	< 1,5	1,5–2,5	2–3,5
Parenterální (g/kg/den)	0 (–1,0)	1,5–2,5	2–3
LIPIDY	Časná akutní fáze	Pozdní akutní fáze	Rekonvalescence
Enterální (g/kg/den)	< 3,0	3,0–4,5	4–6
Parenterální (g/kg/den)	0 (–1,5)	1,5–2,5	3–4
GLUKÓZA	Časná akutní fáze	Pozdní akutní fáze	Rekonvalescence
Enterální (mg/kg/min)	3–5	4–7	6–10,5
Parenterální (mg/kg/min)	3–5 (10)	4–7	5,5–10
ENERGIE	Časná akutní fáze	Pozdní akutní fáze	Rekonvalescence
Enterální (kcal/kg/den)	35–50	55–80	90–120
Parenterální (kcal/kg/den)	15–40	45–70	75–85

^ačasná akutní fáze (katabolická, resuscitační) – nestabilní pacient vyžadující orgánovou podporu (umělá plicní ventilace, oběhová podpora, analgesie)

^bpozdní akutní fáze (stabilizační) – stabilní pacient na orgánové podpoře nebo zahájení snižování kardiopulmonální podpory

^crekonvalescenční fáze (anabolická, růstová) – intenzivní ventilační a oběhová podpora již není potřebná a je nutná (často výrazně) navýšení nutričního příjmu

(Obr. 2) způsobí aktivaci neuroendokrinních hormonů (např. adrenalin, kortizol), které různými mechanismy zabezpečují dostatečný přísuv glukózy pro kriticky nemocného novorozence:

- degradace glykogenu (*glykogenolýza*)
- degradace svalové a tukové tkáně (*proteolýza*, *lipolýza*) → aminokyseliny (alanin, glutamin) a glycerol k produkci glukózy (*glukoneogeneze*)
- využití laktátu z hypoxických tkání (*glukoneogeneze*)

Výsledkem uvedených změn je hyperglykemie, na které se spolupodílí také inzulínová rezistence a nastavení PN – riziko *glucose overfeeding* v případě nepřiměřeného přísuvu glukózy (Obr. 2). Dalším projevem metabolických změn je stagnace růstu (na několik dní) na podkladě katabolismu svalové a tukové tkáně (1).

Pozdní akutní (stabilizační) fáze (*late acute phase*)

Tato fáze je charakterizována stabilizací pacienta s možností snižování (*weaning*) kardiopulmonální podpory (1). Regrese metabolické stresové reakce umožňuje postupně navyšovat parenterální přísuv makronutrientů a energie (Tab. 2).

Rekonvalescenční (anabolická, růstová) fáze (*recovery phase*)

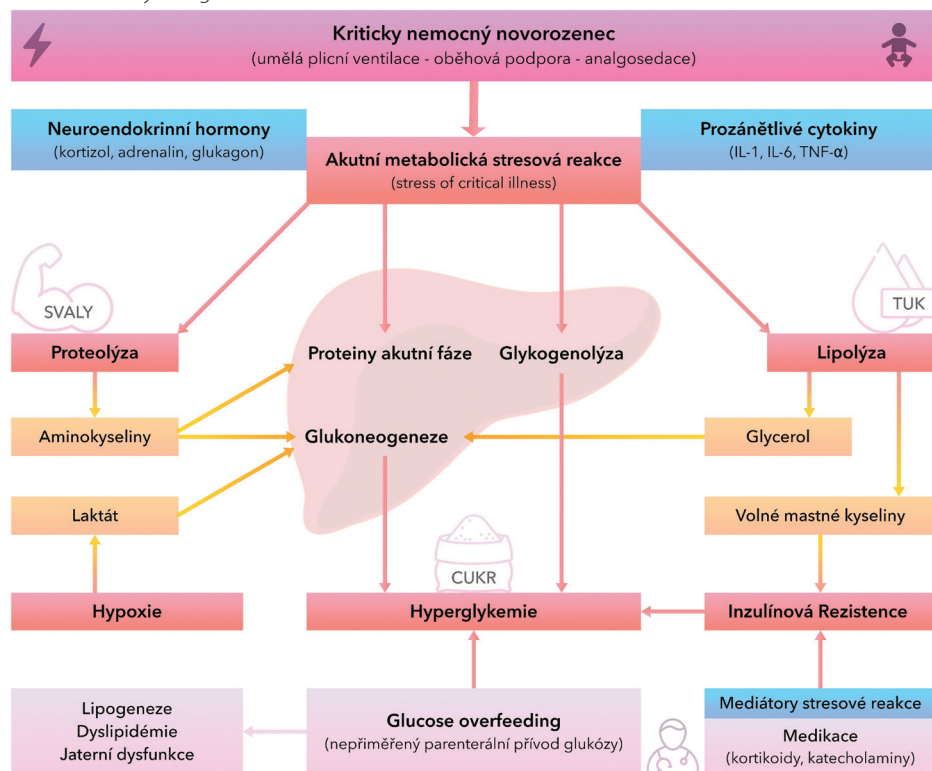
Intenzivní ventilační a oběhová podpora v této fázi již není potřebná a je nutné navyšení nutričního přísuvu (často výrazné nebo mírně nad horní hranici doporučení pro stabilní novorozence) – prevence *underfeeding* (Tab. 2). Optimální přísuv živin zajistí pokrytí kumulativního nutričního deficitu, tkáňovou regeneraci, hojení ran (dostatečný přísuv aminokyselin) a catch-up růst (1).

Makronutrienty a energie u kriticky nemocného novorozence

Proteiny

Kriticky nemocný pacient začne na podkladě akutního metabolického stresu využívat bílkoviny jako zdroj energie. Stresová reakce indukuje endogenní proteolýzu ve svalové a pojivové tkáni (substráty pro glukoneogene-

Obr. 2. Patofyziologie akutní metabolické stresové reakce



zi), která je relativně nezávislá na exogenním přísuvu proteinů. Naopak nadměrný a časný parenterální přísuv aminokyselin může způsobit hyperamoniemii, metabolickou acidózu, encefalopatii a křeče (1, 3).

V akutní fázi dochází také ke zvýšené produkci reaktantů akutní fáze (*CRP*, *fibrinogen*, *prokalcitonin*) a snížené produkci jiných proteinů (*albumin*, *transthyretin*, *IGF-1*, *transferin*). Dynamika změn biomarkerů nám může pomoci určit přechod katabolické na anabolickou fázi a optimalizovat tak parenterální přísuv nutrientů (1). Vyšetření většiny uvedených parametrů je běžně dostupné v nemocničních laboratořích.

Lipidy

Akutní metabolický stres indukuje endogenní lipolýzu v tukové tkáni s produkcí substrátů pro glukoneogenezi (glycerol) a energetické zajištění (volné mastné kyseliny). Sérová hladina triglyceridů koreluje s intenzitou stresové reakce, proto se při podávání intravenózních lipidových emulzí u kriticky nemocných novorozenců doporučuje častější kontrola triacylglyceridemie (cílit na hodnoty <3,0 mmol/l). Zvláště ohrožení jsou extrémně nezralí novorozenci, kteří mají sníženou bazální aktivitu lipoproteinové lipázy (1, 4).

Utilizace tuků je dále závislá na exogenním přísuvu glukózy. Excesivní parenterální

přísuv glukózy (*glucose overfeeding*) může způsobit sníženou oxidaci mastných kyselin, *de novo* lipogenezi z cukrů (energeticky náročný proces) a dyslipidemii (*hypertriglyceridemie*, *hypercholesterolemie*) – viz Obr. 2. Při hypertriglyceridemii je proto vhodné nejdříve racionalizovat přísuv glukózy (*glucose infusion rate*, *GIR*) a až následně snížit nebo přechodně vysadit parenterální lipidy (1, 4).

Tukové emulze mají na rozdíl od bílkovin určité benefity pro novorozence v kritickém stavu – imunomodulace (*rybí olej*) a podpora ketogeneze (*tvorba ketolátů*). Především zvýšená koncentrace 3- β -hydroxybutyrátu je asociovaná se sníženou délkou umělé plicní ventilace a mortalitou u kriticky nemocných pacientů (5, 6).

Sacharidy

V akutní fázi kritického onemocnění je velmi častým nálezem hyperglykemie (Obr. 2). Na jejím vzniku se podílí několik faktorů:

- mediátory stresové reakce (Tab. 1)
- stresem indukovaná inzulínová rezistence (snížená utilizace glukózy periferními tkáněmi a snížená schopnost jater omezit glukoneogenezi)
- iatrogenní faktory (nepřiměřený *GIR* – *glucose overfeeding*; medikace zvyšující rezistenci vůči inzulínu – kortikoidy, katecholaminy)

INZERCE

Hyperglykemie ($> 8\text{--}10\text{ mmol/l}$) je asociovaná u novorozenců se zvýšenou mortalitou a morbiditou (1, 7). Nadměrný přívod glukózy v akutní fázi může způsobit hyperglykemii, zvýšenou lipogenezi a nezabrání katabolismu proteinů. V rámci restrikce přívodu sacharidů se v těchto případech ale nedoporučují hodnoty GIR $< 3,0\text{ mg/kg/min}$ (donošení novorozenci), resp. $< 3,5\text{ mg/kg/min}$ (nedonošení novorozenci). V případě, že hyperglykemie ($> 10\text{ mmol/l}$) přetrvává i po racionální úpravě GIR, lze zahájit nízkodávkový inzulín v kontinuální infuzi (např. $0,01\text{--}0,03\text{ IU/kg/hod}$) s pravidelnou kontrolou glykemie (riziko hypoglykemie). Studie EXPRESS demonstrovala sníženou 28denní a 70denní mortalitu u extrémně nezralých novorozenců s hyperglykemií při použití inzulínu bez ohledu na dobu trvání hyperglykemické epizody (8).

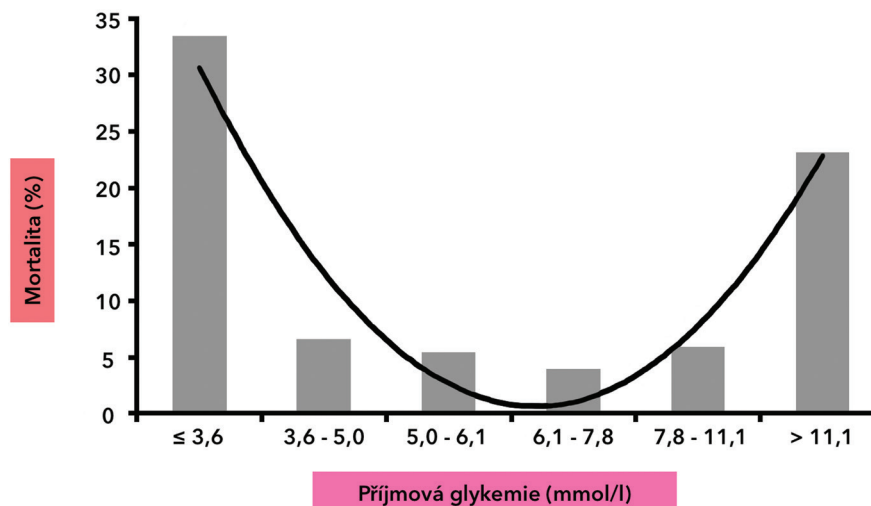
Kromě samotné hyperglykemie se klade důraz i na tzv. glykemickou variabilitu (*glycemic variability*), která je nezávislým rizikovým faktorem pro zvýšenou mortalitu kriticky nemocných dětí bez ohledu na průměrnou hodnotu glykemie. Časná hyperglykemie/hypoglykemie v kombinaci s elevací laktátu (Obr. 3) a následná fluktuace glykemie významně zvyšuje riziko MODS a úmrtí pacientů v kritickém stavu (9).

Energie

Energetické požadavky kriticky nemocného novorozence odpovídají zhruba bazálnímu metabolismu (Tab. 2). Důvodem je snížená dechová práce (*umělá plicní ventilace*), utlumená pohybová aktivita (*analgesedace*) a redukce/absence energetického výdeje na zpracování a využití enterální výživy (*parenterální nutrice*). Endogenní produkce energie (glykogenolýza, lipolýza, proteolýza) zajišťuje většinu nutričních požadavků kriticky nemocných pacientů a je relativně nezávislá na exogenním přívodu makronutrientů (viz výše). Potřeba energie je proto především v akutní fázi onemocnění výrazně nižší v porovnání se stabilními, rostoucími novorozenci (1, 10).

Z hlediska enterální nutrice je nezbytné u velké části kriticky nemocných novorozenců přerušit perorální příjem (např. NEC, oběhová nestabilita). Pokud to stav umožňuje, tak trofické dávky stravy ($< 30\text{ ml/kg/den}$) lze zahájit během 48 hodin od inzultu. V průběhu postupné stabilizace pacienta při přechodu katabolické na anabolickou fázi (zhruba 3–7 dní od

Obr. 3. Asociace příjmové glykemie a mortality u kriticky nemocných pacientů na jednotce pediatrické intenzivní péče



inzultu) je možné postupně navyšovat stravu dle aktuálního stavu a tolerance. Při enterálním příjmu $\geq 30\text{ ml/kg/den}$ je nutné v rámci celkového nutričního a energetického přívodu počítat s parenterální i enterální nutricí (1, 10).

Permisivní underfeeding

V současné době existují důkazy o *negativním dopadu aktivní nutriční podpory v akutní fázi kritického onemocnění prostřednictvím tzv. nutričních inzultů (nutri-traumas)*:

- hyperglykemie, hypertriglyceridemie, hyperurémie
- potlačení autofágie (*suppressed autophagy*)
- mitochondriální dysfunkce
- refeeding syndrom (*závažná hypofosfatemie a hypokalemie*)

U kriticky nemocných novorozenců se proto doporučuje monitoring glykemie, urémie a triacylglyceridémie s adekvátní úpravou parenterálního přívodu makronutrientů a energie dle jednotlivých fází onemocnění (Tab. 2). Nadměrný přívod aminokyselin bez dostatečného přívodu elektrolytů může u hypotrofikých a extrémně nezralých novorozenců způsobit závažné iontové dysbalance s rizikem zvýšené mortality a závažných morbidit (intraventrikulární krvácení, bronchopulmonální dysplazie, seps) – *refeeding syndrom* (11).

V případě donošených dětí studie PEPaNIC (multicentrická, randomizovaná studie; 1 440 kriticky nemocných dětí, vč. novorozenců) prokázala signifikantní asociaci časného a excesivního parenterálního přísunu makronut-

rientů (*především aminokyselin*) se zvýšenou morbiditou kriticky nemocných dětí (1, 5):

- nové infekční komplikace
- prolongace umělé plicní ventilace
- renální insuficience
- delší pobyt na jednotce intenzivní péče
- prodloužená celková doba hospitalizace

Závěr

Stojí za zapamatování

- Strategie parenterální nutrice u kriticky nemocných novorozenců se zásadně liší od strategie u stabilních pacientů.
- Diagnostika kritického onemocnění a diferenciace jednotlivých fází je zásadní pro optimální nastavení parenterální nutrice.
- Fáze onemocnění lze odlišit pomocí dynamiky změn biomarkerů (*CRP, transthyretin*), biochemického vyšetření (*glykemie, urémie, triacylglyceridemie, laktacidemie*) a stupně poskytované kardiopulmonální podpory (*eskalace, stabilizace, deeskalace*).
- Monitorace přívodu makronutrientů a energie u rizikových novorozenců umožňuje flexibilní optimalizaci dodávky nutrientů a prevenci závažných komplikací (*overfeeding, underfeeding, refeeding*).
- Přívod aminokyselin, lipidů, glukózy a energie pro donošené a nedonošené děti je uveden v ESPGHAN doporučení pro kriticky nemocné novorozence (Tab. 2).

Literatura u autora
a na www.pediatricpraxi.cz