

Wytyczne ESPEN: Żywnienie pozajelitowe w Intensywnej Terapii

Pierre Singer¹, Mette M. Berger², Greet Van den Berghe³, Gianni Biolo⁴, Philip Calder⁴, Alastair Forbes⁶, Richard Griffiths⁷, Georg Kreyman⁸, Xavier Leverve⁸, Claude Pichard¹⁰

ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive Care Clinical Nutrition 28 (2009) 387–400

¹General Intensive Care Department and Institute for Nutrition Research, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Tikva, Izrael

²Department of Intensive Care Medicine, Lozanna, Szwajcaria itd.

³Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgia

⁴Department of Clinical Morphological and Technological Sciences, University of Trieste, Włochy

⁵Institute of Human Nutrition, School of Medicine, University of Southampton, Southampton, Wielka Brytania

⁶Division of Medicine, University College London, Cleveland Street, London, Wielka Brytania

⁷School of Clinical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, Wielka Brytania

⁸Department of Intensive Care, University Medical Centre, Hamburg-Eppendorf, Niemcy

⁹Université Joseph Fourier, Grenoble Cedex 9, Francja

¹⁰Geneva University Hospital, Genewa, Szwajcaria

STRESZCZENIE. Leczenie żywieniowe na oddziałach intensywnej terapii (OIT) stanowi wyzwanie, lecz – na szczęście – jego podaż i monitorowanie mogą być ściśle przestrzegane. Wytyczne dotyczące żywienia dojelitowego wskazały na możliwości uzyskania korzyści wynikających z jego wczesnej podaży oraz faktu wykorzystania do tego przewodu pokarmowego. Żywnienie pozajelitowe (PN) stanowi alternatywę dla żywienia dojelitowego lub może je uzupełniać, wówczas gdy inne drogi dostarczania żywienia są nieskuteczne (niekoniecznie całkowicie) lub gdy wykorzystanie tych innych dróg nie jest możliwe bądź mogłoby być niebezpieczne. Głównym celem PN jest dostarczenie w bezpieczny sposób mieszaniny odżywczej ściśle odpowiadającej wymaganiom, co pozwala uniknąć powikłań.

Żywienie pozajelitowe – PN (parenteral nutrition) stało się tematem wielu dyskusji w ostatnich dziesięcioleciach. Jest ono związane z istotnym ryzykiem przekarmienia, które może być tak samo szkodliwe, jak niedożywienie. W związku z tym autorzy przedstawiają nie tylko dostępne dowody naukowe, dotyczące wskazań do stosowania PN, metody jego podawania, zapotrzebowanie na energię, potencjalnego stosowania jednocześnie z żywieniem dojelitowym, lecz także znaczenie makro- i mikroelementów w mieszaninie zalecanej dla pacjentów w stanie krytycznym. Za istotną miarę wyników uznaje się także dane odnośnie czasu przeżycia długoterminowego (wyrażonego jako 6-miesięczny czas przeżycia).

W piśmiennictwie istnieje wiele różnych poglądów dotyczących składu preparatów do PN, czy też stosowania tej metody żywienia, jednak niniejsze wytyczne niekoniecznie muszą odzwierciedlać te różne poglądy. Dostępne powszechnie prace mają bardzo różnorodny charakter pod względem jakości i stosowanych metod (liczba kalorii, składniki odżywcze, proporcje składników odżywczych, grupy pacjentów, itp.), dlatego nie wszystkie metaanalizy zostały uwzględnione. Stosowanie PN jako jedynej metody żywienia lub jako żywienia uzupełniającego może prowadzić do wątpliwości, bowiem cele kaloryczne są rzadko osiągnane, a różne składniki odżywcze nadal są stosowane w różnych proporcjach. Niniejsze wytyczne są wynikiem analizy dostępnego piśmiennictwa; a ponieważ ograniczenia są duże, niektóre przedstawione zalecenia są celowo wyrażone w znacznej części jako opinie ekspertów.

1. Czy powinno się stosować żywienie pozajelitowe? Kiedy powinno się je rozpoczynać?

ZALECENIE. *Pacjenci powinni być żywieni, gdyż głodzenie lub niedożywienie pacjentów przebywających na oddziałach intensywnej terapii jest związane z większą częstością powikłań i zgonów. Stopień zaleceń C.*

Komentarz. Szanse pacjentów przebywających na OIOM-ie^{1*} na przeżycie bez leczenia żywieniowego są nieznane, lecz zwiększone potrzeby metaboliczne związane ze stresem prawdopodobnie przyspieszają rozwój niedożywienia, tzn. stanu, który jest związany z gorszymi wynikami leczenia. W randomizowanym badaniu 300 pacjentów poddawanych poważnym operacjom otrzymywało stałe całkowite PN lub wyłącznie glukozę (250–300 g/dobę) dożylnie przez 14 dni. Wśród pacjentów otrzymujących PN umieralność była 10-krotnie mniejsza niż wśród chorych otrzymujących glukozę.¹

¹Pacjenci przebywający na OIOM-ie: Pacjenci, u których wystąpiła nasilona reakcja zapalna z niewydolnością co najmniej jednego narządu (SOFA > 4). Niniejsze wytyczne nie mają zastosowania do pacjentów przyjmowanych wyłącznie w celu monitorowania (pobyt na OIOM-ie nieprzekraczający 3 dni), lecz do pacjentów z ostrymi chorobami wymagającymi wspomagania czynności narządów podczas epizodu związanego z przyjęciem na OIOM, co do którego oczekuje się, że będzie on trwał dłużej niż 3 dni.

Simpson i Doig przeprowadzili metaanalizę² porównującą PN z żywieniem dojelitowym – EN (enteral nutrition), w której ocenili 9 badań z zakończoną obserwacją. Autorzy ci zaobserwowali korzyści wynikające ze stosowania PN w porównaniu z opóźnionym rozpoczęciem EN w aspekcie śmiertelności, aczkolwiek zależności takiej nie odnotowano w przypadku wczesnego rozpoczęcia EN. Pomimo związku z większą częstością powikłań zakaźnych, można przedstawić oparte na dowodach zalecenie stopnia B, dotyczące stosowania PN u pacjentów, u których nie można rozpocząć EN w 24 godziny od chwili przyjęcia na OIOM lub wystąpienia urazu.

Giner i wsp.³ wykazali, że terapia żywieniowa ma korzystny wpływ na częstość oraz na zmniejszenie występowania powikłań i zgonów u pacjentów w stanie krytycznym. W prospektywnym badaniu z udziałem 129 pacjentów zaobserwowali oni, że 43% spośród nich było niedożywionych. Częstość występowania powikłań ($p < 0,01$), a także liczba pacjentów, których nie udało się wypisać ze szpitala ($p < 0,05$) były większe wśród pacjentów niedożywionych niż wśród pacjentów dobrze odżywionych. U pacjentów z mniej nasilonymi chorobami stan niedożywienia prowadził do gorszych wyników niż u pacjentów w cięższym stanie.

Wyniki kliniczne leczenia 48 pacjentów przebywających na OIOM-ie przeanalizowano pod kątem czasu stosowania wentylacji mechanicznej, czasu pobytu w OIOM-ie oraz umieralności w okresie 30 dni.⁴ Deficyt energii po 7 dniach, ulegający kumulacji w trakcie pobytu na OIOM-ie ($-12\ 600 \pm 10\ 520$ kcal) był skorelowany zarówno z łączną częstością powikłań, jak i z częstością występowania powikłań zakaźnych (odpowiednio $p = 0,048$ i $p = 0,0049$). Bardzo wyraźna była także korelacja z czasem stosowania wentylacji mechanicznej, liczbą dni stosowania antybiotyków oraz czasem pobytu na OIOM-ie. Nie wykazano związku pomiędzy deficytem energetycznym a śmiertelnością. Villet i wsp.⁴ uznali, że nadal nie jest znana odpowiedź na pytanie „jak długo pacjent przebywający na OIOM-ie może być głodzony bez szkodliwych następstw?”.

2. Czy powinno się czekać, aż stan pacjenta poprawi się i odzyska on zdolność normalnego odżywiania się, czy też powinno się rozpoczynać PN u pacjentów, którzy nie podejmą normalnego przyjmowania pokarmów w ciągu 10 dni?

ZALECENIE. *Wszyscy pacjenci, w przypadku których przewiduje się, że w ciągu 3 dni nie odzyskają zdolności normalnego odżywiania się, powinni otrzymać PN w ciągu 24–48 godzin, jeżeli EN jest przeciwwskazane lub nietolerowane. (Stopień C).*

Komentarz. Zgodnie z wytycznymi ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) w kwestii EN:⁵ „Niewystarczające dostarczanie substancji odżywczych prawdopodobnie spowoduje

niedożywienie w ciągu 8–12 dni po operacji i/lub przyjęcie na OIOM. Aby zapobiec niedożywieniu i związanym z nim niekorzystnym następstwom, wszyscy pacjenci przebywający na OIOM-ie, co do których nie oczekuje się, aby powrócili do pełnej diety doustnej w ciągu trzech dni, powinni otrzymać EN^o. Żywnienie dojelitowe zaleca się w związku z tym jako drogę żywienia pierwszego wyboru w przypadku wspomaganie żywienia u pacjentów przebywających na OIOM-ie. Jednak zgodnie z doniesieniami, częstość stosowania PN obejmuje od 12 do 71%, a EN – od 33 do 92% wszystkich pacjentów w stanie krytycznym, którzy otrzymują wspomaganie żywienia.⁶⁻¹¹

W żadnym badaniu nie oceniano czasu rozpoczęcia stosowania PN u pacjentów przebywających na OIOM-ie. Pomimo to europejskie (ESPEN)⁵ i kanadyjskie (CSCN)¹¹ wytyczne kliniczne zalecają rozpoczęcie EN odpowiednio w ciągu 24 godzin lub 24–48 godzin od przyjęcia na OIOM. Żywnienie pozajelitowe, jeżeli jest wskazane, także należy rozpoczynać w ciągu 24-48 godzin od przyjęcia na OIOM, gdyż wykazano, że nie zwiększa ono umieralności w porównaniu z EN. U 10–20% pacjentów przebywających na OIOM-ie występują przeciwwskazania do stosowania EN (nieδροżność jelita, zespół krótkiego jelita, zespół przedziału brzuszego, niedokrwienie krezki itp.) lub tolerancja EN jest bardzo ograniczona, co uniemożliwia dostarczanie tą drogą pokarmu wystarczającego do zaspokojenia zapotrzebowania. Stan taki jest często ograniczony do 3–5 dni i stanowi on względne wskazanie do zastosowania PN.

U innych pacjentów nietolerancja EN utrzymuje się przez o wiele dłuższy czas i odpowiada bezwzględnemu wskazaniu do rozpoczęcia podawania PN, gdyż niezastosowanie wspomaganie żywienia zwiększyłoby ryzyko wystąpienia powikłań lub zgonu.¹² Można racjonalnie uważać, że wszyscy pacjenci, w przypadku których przewiduje się, że w ciągu 2 dni nie odzyskają zdolności normalnego odżywiania się, powinni otrzymać PN, jeżeli EN jest przeciwwskazane lub, jeżeli nie tolerują oni EN, gdyż nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach klinicznych pomiędzy EN i PN u pacjentów przebywających na OIOM-ie.¹³

W metaanalizie Heylanda oceniano 26 randomizowanych badań z udziałem 2211 pacjentów pod względem wyników klinicznych u pacjentów otrzymujących PN w porównaniu ze standardowym postępowaniem (tradycyjna dieta doustna z dożylnym podawaniem dekstrozy) u pacjentów chirurgicznych lub będących w stanie krytycznym. Nie zaobserwowano wpływu PN na umieralność (współczynnik ryzyka 1,03); mimo to wystąpiła pewna tendencja w kierunku mniejszej częstości wystąpienia powikłań u pacjentów z niedożywieniem. Co więcej, w analizie tej uwzględniono wielu pacjentów, którzy otrzymywali suboptymalne PN (niewystarczające pokrycie zapotrzebowania na energię i białka), co mogło zmniejszyć rzeczywisty wpływ PN na wyniki. Takie niewystarczające pokrycie zapotrzebowania na energię i białka zaobserwowano w większości badań poświęconych tej tematyce.

Inna metaanaliza porównująca PN i EN² także potwierdziła oparte na dowodach zalecenie stopnia B, dotyczące stosowania PN u pacjentów, u których nie można rozpocząć EN w 24 godziny od przyjęcia na OIOM lub od urazu. Jednak w porównującej PN i EN metaanalizie Gramlich i wsp.,¹⁴ oceniano 13 badań i zaobserwowano, że zastosowanie EN było związane z istotnym zmniejszeniem częstości powikłań zakaźnych (ryzyko względne 0,64–0,87; $p = 0,004$), choć nie wystąpiły różnice dotyczące umieralności (ryzyko względne = 1,08–1,65; $p = 0,7$). Nie wystąpiły różnice czasu pobytu w szpitalu pomiędzy grupami otrzymującymi EN lub PN ($p = 0,6$). PN było związane z wyższym ryzykiem hiperglikemii. Dane porównujące długość stosowania wentylacji mechanicznej i częstość występowania biegunki są niespójne.

W metaanalizie porównującej PN i EN, Braunschweig i wsp.¹⁵ zaobserwowali wyższe ryzyko zakażenia związane z PN, co można częściowo wyjaśnić większą liczbą pacjentów z hiperglikemią w tej populacji. Autorzy ci podsumowują, że „standardowe postępowanie było związane z wyższym ryzykiem zakażenia lub zgonu w 3 badaniach obejmujących populacje z wysokim odsetkiem pacjentów niedożywionych; jednak w 4 badaniach obejmujących populacje pacjentów normalnie odżywionych było ono związane z niższym ryzykiem zakażenia”.

Rzeczywiście jest prawdopodobne, że PN może być związane z większą częstością hiperglikemii niż EN, a hiperglikemia (między innymi) zmniejsza chemotaksję i zdolności fagocytarne neutrofilów, jak również zaobserwowano, że może ona być niezależnym czynnikiem ryzyka krótkotrwałych zakażeń u pacjentów poddawanych operacjom tętnic wieńcowych.¹⁶ A zatem można uważać, że hiperglikemia (indukowana przez PN lub spowodowana innymi przyczynami) może stanowić ważny czynnik wklajający w większości badań dotyczących pacjentów w stanie krytycznym, w których porównuje się EN i PN pod względem wyników klinicznych, gdyż dopiero niedawno wprowadzono ścisłą kontrolę glikemii jako rutynowe postępowanie u pacjentów przebywających na OIOM-ie.¹⁷

3. Czy powinno się stosować centralny dostęp żylny do podawania PN?

Urządzenie do centralnego dostępu żylnego jest często niezbędne do podawania mieszanki PN o wysokiej osmolarności, jaka ma całkowicie zaspokoić zapotrzebowanie białkowo-energetyczne (stopień C).

Zastosowanie urządzeń do obwodowego dostępu żylnego można rozważyć w przypadku mieszanek o niskiej osmolarności (<850 mOsm/l H₂O), przeznaczonych do częściowego pokrycia zapotrzebowania białkowo-energetycznego oraz do zmniejszenia ujemnego bilansu energii (stopień C).

W przypadku gdy podawane obwodowo PN nie umożliwi całkowitego pokrycia zapotrzebowania pacjenta, należy rozpocząć centralne podawanie PN (stopień C).

Komentarz. Żywienie pozajelitowe zazwyczaj podaje się do naczynia krwionośnego o dużej średnicy, zwykle do żyły głównej górnej lub do prawego przedsionka, z dostępu przez żyłę szyjną lub podobojczykową. W przypadku dłuższego stosowania PN w warunkach OIOM-u czasem stosuje się cewnik tunelizowany lub port, jako alternatywę dla standardowych urządzeń do centralnego dostępu żylnego. Urządzenia do centralnego dostępu żylnego zazwyczaj mają pojedyncze światło, lecz dostępne są także cewniki z podwójnym lub nawet potrójnym światłem, które umożliwiają jednoczesne monitorowanie i podawanie PN oraz jednego lub więcej produktów leczniczych, które nie są zgodne z mieszankami PN. Żywienie pozajelitowe podawane centralnie może zaspokoić całe zapotrzebowanie żywieniowe, gdyż tolerancja hiperosmolarnych roztworów przez duże naczynia krwionośne jest dobra.

Alternatywnie PN można podawać do żyły obwodowej, zazwyczaj na dłoni lub przedramieniu. Czasem wykorzystuje się żyły kończyny dolnej, gdy naczynia na kończynach górnych nie są dostępne. Jednak podawane obwodowo PN nie jest w stanie zaspokoić całkowitego zapotrzebowania na makro- i mikroelementy, gdyż podawana ilość może być ograniczona przez nietolerancję hiperosmolarności mieszanki przez naczynie krwionośne, jak również przez bardziej ograniczoną szybkość przepływu w mniejszym naczyniu.

Od dawna trwa debata dotycząca względnej skuteczności preparatów PN do podawania centralnego i obwodowego,¹⁸ jak również metod optymalizacji obwodowego podawania PN,¹⁹ a obserwowane wady dostępu obwodowego doprowadziły do opracowania i wykorzystywania cewników do żył centralnych wprowadzanych obwodowo (PICC). Turcotte i wsp. niedawno oceniali badania porównujące cewniki do żył centralnych wprowadzane obwodowo (PICC) z tradycyjnymi cewnikami do żył centralnych (CVC) w kontekście PN u pacjentów po operacjach.²⁰ Częstość występowania powikłań zakaźnych była zbliżona, lecz epizody zakrzepicy występowały częściej i wcześniej w przypadku PICC, a powikłania związane z zapaleniem żyły powodowały konieczność przedwczesnego usunięcia cewnika w około 6% przypadków; około 40% cewników PICC usunięto przed zakończeniem leczenia.

W prospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Alonso-Echanove i wsp.²¹ analizowano czynniki ryzyka wystąpienia zakażeń krwiobiegu (BSI) związanych z cewnikiem do żył centralnych (CVC) w 8593 przypadkach zastosowania CVC. Autorzy ci wykazali, że CVC impregnowane substancjami o działaniu przeciwbakteryjnym zmniejszają ryzyko BSI związane z CVC o 66% tylko wśród pacjentów, u których cewniki CVC były wykorzystywane do podawania PN (2,6 przypadków BSI związanego z CVC na 1000 dni stosowania CVC w porównaniu z 7,5 przypadków BCI związanego z CVC na 1000 dni stosowania CVC u pacjentów, którzy nie otrzymywali PN; $p = 0,006$). Ponadto w badaniu tym cewniki do żył centralnych

wprowadzane obwodowo (PICC) były związane z mniejszym ryzykiem BSI wywodzącym się z CVC ($p = 0,0001$).

Obwodowe podawanie PN stosuje się często do uzupełnienia niewystarczającego EN, jeżeli cewniki centralne są niedostępne lub przeciwwskazane, choć nie przeprowadzono rozstrzygającego badania, które potwierdziłoby zasadność takiej praktyki. Wyniki wydają się stosunkowo mało korzystne w warunkach stosowania na OIOM-ie. Być może linie typu PICC oferują odpowiedni sposób pośredni pomiędzy cewnikami obwodowymi i tradycyjnymi cewnikami do żył centralnych. Niezbędne są dodatkowe prospektywne badania porównawcze, dotyczące pacjentów przebywających na OIOM-ie. U otrzymujących PN pacjentów przebywających na OIOM-ie żywienie to powinno zaspokajać całe zapotrzebowanie białkowo-energetyczne. A zatem jeżeli PN podawane do naczynia obwodowego lub przy użyciu PICC nie umożliwi zaspokojenia całego zapotrzebowania białkowo-energetycznego pacjenta, PN należy podawać do żyły centralnej (stopień C).

4. Czy powinno się stosować worki typu „wszystko w jednym” do podawania PN?

ZALECENIE. *Mieszanki PN należy podawać jako kompletne preparaty w workach typu „wszystko w jednym” (stopień B).*

Komentarz. Schematy stosowania PN obejmują ponad 40 różnych składników, w tym wodę, makroelementy (węglowodany, tłuszcze, aminokwasy), elektrolity, mikroelementy (w tym witaminy) oraz inne dodatki (np. glutamina, insulina, heparyna). Mogą one być podawane przy użyciu osobnych pojemników albo za pomocą „systemu worka typu wszystko w jednym”, przygotowywanego w aptece szpitalnej lub gotowego do użycia. Metoda osobnych pojemników wymaga licznych manipulacji liniami dożylnymi, co jest związane z wyższym ryzykiem błędów przy podawaniu, jak też wyższym ryzykiem powikłań septycznych i metabolicznych.²²

W prospektywnym, randomizowanym, niezaślepionym, kontrolowanym badaniu²³ porównywano osobne pojemniki, worki przygotowywane w szpitalu oraz worki typu „wszystko w jednym”. Określano czas, jakiego potrzebował personel medyczny, pielęgniarski i farmaceutyczny na działania związane z PN. Stosowanie worków typu „wszystko w jednym” było najtańszym systemem PN. Koszty używania osobnych pojemników były istotnie wyższe ($p < 0,01$). Niedawno opublikowany konsensus A.S.P.E.N. (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)²⁴ zaleca standaryzowany proces podawania PN w celu

poprawienia bezpieczeństwa pacjentów i prawidłowości klinicznej, jak też maksymalnego zwiększenia wydajności wykorzystywania zasobów. Proces ten obejmuje stosowanie standaryzowanych preparatów PN, lecz także aspekty dotyczące zamawiania, oznakowania, badań przesiewowych, przygotowywania i podawania preparatów do PN.

Musi istnieć bezpieczny system PN, który ogranicza do minimum błędy wynikające z procedury oraz maksymalnie zwiększa możliwości zaspokojenia zapotrzebowania żywieniowego pacjentów. Dostępność klinicystów, mających odpowiednie doświadczenie w terapii wspomagającej żywienie, zdecydowanie ułatwia osiągnięcie tego celu.

5. Jaka ilość żywienia podawanego pozajelitowo powinni otrzymywać pacjenci w stanie krytycznym?

ZALECENIE. *W okresie ostrych zaburzeń celem PN powinno być dostarczenie pacjentowi takiej ilości energii, która jak najbardziej jest zbliżona do zmierzonego wydatku energetycznego; ma to na celu zmniejszenie ujemnego bilansu energii (stopień B). Gdy kalorymetria pośrednia nie jest dostępna, wówczas pacjenci przebywający na OIOM-ie powinni otrzymywać 25 kcal/kg m.c./dobę, przy czym ilość tę należy zwiększać do docelowej w okresie następnych 2–3 dni (stopień C).*

Komentarz. Nie można zalecić żadnej określonej wartości energii, jaką należy dostarczać w formie częściowego lub całkowitego żywienia pozajelitowego, gdyż w żadnym dużym, prospektywnym badaniu nie wykazano zalet jakiegokolwiek techniki pomiarowej lub wzoru prognostycznego. Obecnie trwają badania mające na celu określenie potencjalnych korzyści z celowanego dostarczania energii w zależności od zmierzonego wydatku energetycznego.

Wielu autorów opisuje trudności w osiągnięciu zalecanej podaży energii, pomimo zaleceń dotyczących wczesnego stosowania EN u pacjentów w stanie krytycznym³. Wynika to z wielu czynników, w tym ostrożnego podejmowania decyzji we wczesnych fazach stresu, a także we wczesnym okresie pooperacyjnym,²⁵ gastroparezy i braku normalnego opróżniania żołądka,^{26, 27} co jest związane z sepsą lub leczeniem z zastosowaniem noradrenaliny (norepinefryny) czy pochodnych morfiny, braku odpowiednich protokołów,¹² a także tendencji do rzadszego zlecenia PN.^{10, 28} Wszystkie te czynniki stanowią wyzwanie i mogą indukować deficyt energii. Ponadto dokładne określenie spoczynkowego wydatku energetycznego nie zawsze jest możliwe. Równania umożliwiają jedynie przybliżoną ocenę,²⁹⁻³¹ a kalorymetria pośrednia nie

jest dostępna lub na wielu oddziałach nie jest stosowana.³² Co więcej, brakuje badań opartych na dowodach, które wykazałyby przydatność pomiaru wydatku energetycznego u pacjentów w stanie krytycznym.

W 1985 r. Bartlett³³ w badaniu retrospektywnym wykazał, że wśród pacjentów po operacjach przebywających na OIOM-ie o łącznym bilansie energetycznym poniżej $-10\ 000$ kcal podczas całego pobytu na tym oddziale umieralność przekraczała 85%. Mault i wsp.³⁴ w przeprowadzonym prospektywnym, wieloośrodkowym badaniu porównywali pacjentów z dodatnim i ujemnym całkowitym bilansem energetycznym i wykazali, że u osób z dodatnim bilansem energii czas stosowania wentylacji mechanicznej był krótszy, podobnie jak cały pobyt na OIOM-ie.

Rubinson³⁵ oceniał przebywających na OIOM-ie pacjentów z małą podażą doustną lub dojelitową i wykazał, że u osób, u których podaż taka zmniejszała się poniżej 25% zapotrzebowania, następowało istotne zwiększenie częstości występowania bakteriemii. Villet i wsp.⁴ wykazali, że ujemny bilans energii jest związany ze zwiększeniem częstości występowania powikłań zakaźnych po otwartych operacjach serca, natomiast Dvir i wsp.³⁶ zaobserwowali prospektywnie zwiększenie częstości występowania wszystkich powikłań w populacji pacjentów przebywających na ogólnym oddziale intensywnej terapii. Petros i wsp.³⁷ retrospektywnie porównywali pacjentów, u których osiągnięto cele kaloryczne, z pacjentami, u których celów tych nie osiągnięto; autorzy ci wykazali, że w tej ostatniej grupie wyższe są wyniki w skali SOFA oraz wskaźniki umieralności.

W pilotażowym, prospektywnym badaniu³⁸, porównano podaż kalorii uzyskaną z kalorymetrii pośredniej z podażą określoną na podstawie wzoru $25\text{ kcal/kg m.c./dobę}$ u 50 pacjentów. Ścisła kontrola kalorii oparta na kalorymetrii pośredniej wyraźnie skracała czas hospitalizacji oraz częstość zgonów podczas hospitalizacji o ponad 50%. W pierwszym prospektywnym, randomizowanym badaniu dotyczącym tej kwestii dążono zarówno drogą dojelitową, jak i pozajelitową do osiągnięcia celu kalorycznego; badanie to doprowadziło Heiddegera i wsp.³⁹ do promowania szerszego stosowania uzupełniającego żywienia PN w połączeniu z EN w pierwszych dniach pobytu na OIOM-ie.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że uzyskane dane sugerują pewne zagrożenie wynikające z dostarczania zbyt dużej liczby kalorii. Kirshman i wsp.⁴⁰ wykazali prospektywnie, że pacjenci (żywieni drogą dojelitową lub pozajelitową) odnosili większe korzyści z dostarczania od 9 do $18\text{ kcal/kg m.c./dobę}$ niż pacjenci otrzymujący więcej kalorii. W innym prospektywnym, obserwacyjnym badaniu z udziałem 415 pacjentów, wśród których 20% otrzymywało EN, 35% PN, a 35% otrzymywało żywienie mieszane, wśród pacjentów otrzymujących PN wyższe były wskaźniki umieralności, lecz wyższe były także wyniki oceny w skali **APACHE II**.⁴¹

6. Czy istnieje wskazanie do żywienia pozajelitowego stosowanego jako uzupełnienie żywienia dojelitowego?

ZALECENIE. *U wszystkich pacjentów, u których po 2 dniach żywienie dojelitowe nie spełnia założonych celów, należy rozważyć zastosowanie uzupełniającego żywienia pozajelitowego (stopień C).*

Tabela 1 zawiera podsumowanie sprzecznych wyników dotyczących stosowania PN w połączeniu z EN oraz bez EN, jak też wyjaśnia, dlaczego zalecenia te sklasyfikowano jako zalecenia stopnia C.

Komentarz. Żywienie dojelitowe jest związane z dwoma dużymi wadami: liczba pacjentów, którzy mogą otrzymywać takie żywienie oraz często niska ilość dostarczanej energii. Wprowadzenie algorytmu opartego na dowodach naukowych może pozwolić na zwiększenie liczby pacjentów odżywianych drogą dojelitową. Jednak badanie ACCEPT⁴² wykazało, że – nawet w grupie interwencji – średni udział pacjentów otrzymujących EN w 4. dniu wynosił poniżej 60%. W grupie badań klinicznych ANZICS udało się zastosować żywienie na wcześniejszym etapie, lecz nadal na poziomie dalekim od spełnienia zapotrzebowania żywieniowego.⁴³ Może to wyjaśniać, dlaczego wyniki kliniczne nie poprawiły się. Nie stanowi zatem zaskoczenia fakt, że przeprowadzona przez Simpsona i Doiga metaanaliza obejmująca 11 badań wysokiej jakości porównujących żywienie dojelitowe i pozajelitowe wykazała istotną korzyść płynącą z PN w porównaniu z późnym żywieniem EN (patrz tab. 1).²

Ograniczenia EN często prowadzą do kumulacji ujemnego bilansu energetycznego. W dwóch pracach^{4,36} wykazano, że jest to związane z większą częstością powikłań. Wydaje się wskazane uzupełnianie EN żywieniem typu PN. Pomimo to, nadal dostępnych jest niewiele danych potwierdzających zasadność takiego postępowania. Metaanaliza przeprowadzona przez Dhaliwala i wsp.⁴⁴ objęła pięć badań klinicznych⁴⁵⁻⁵⁰ porównujących suplementację EN z żywieniem PN. Jedno z tych badań⁴⁸ stanowi najwyraźniej przedłużenie wcześniejszego badania,⁴⁹ w związku z czym liczbę badań zredukowano do czterech. W trzech badaniach⁴⁶⁻⁴⁸ zastosowano uzupełniające żywienie pozajelitowe u pacjentów z wyraźnie funkcjonującym przewodem pokarmowym; w dwóch z tych badań niektóre uzyskane wyniki były nieoczekiwane.

Dunham i wsp.⁴⁷ opisali 37 pacjentów zrandomizowanych do trzech grup: całkowitego żywienia pozajelitowego – TPN (total parenteral nutrition), całkowitego żywienia dojelitowego – TEN (total enteral nutrition) oraz żywienia mieszanego (PN/EN). Autorzy ci zaobserwowali, że umieralność wyniosła 6,6% w grupie TPN i 8,3% w grupie TEN, lecz w grupie PN/EN wyniosła 30%; jest to prawdopodobnie efekt niewielkiej liczebności próby. Herndon i wsp.⁴⁸ oceniali 39 pacjentów z oparzeniami obejmującymi > 50% powierzchni ciała i zaobserwowali, że umieralność wyniosła 63% w przypadku PN w porównaniu z 26% w grupie kontrolnej (która także otrzymywała od 1086 do 2454 kcal/kg m.c./dobę drogą pozajelitową).

Badanie to sugeruje szkodliwe działanie wyłącznie żywienia pozajelitowego (i może ono zakończyć koncepcję „hiperalimentacji”).

A zatem, badanie opisane przez Bauera i wsp.⁴⁵ jest jedynym badaniem, które można naprawdę wykorzystać do wyjaśnienia wartości mieszanego żywienia dojelitowo/pozajelitowego. Badacze opisali dwie grupy po 60 pacjentów, którzy otrzymywali albo żywienie dojelitowe plus pozajelitowe (grupa leczenia), albo dojelitowe plus placebo (grupa kontrolna). Podaż energii była codziennie korygowana w taki sposób, aby suma energii dostarczanej obiema drogami osiągała wartość docelową 25 kcal/kg m.c./dobę. Po 7 dniach stosowania żywienia, stężenie białka wiążącego retinol i prealbumin istotnie ($p < 0,05$) poprawiło się w grupie leczonej w porównaniu z grupą kontrolną. Nie zaobserwowano różnic pod względem umieralności w okresie 90 dni ani częstości występowania zakażeń. Czas pobytu w szpitalu był istotnie mniejszy ($33,7 \pm 27,7$ vs $31,2 \pm 18,5$ dnia), lecz jest to najwyraźniej jedynie niewielka korzyść i zdecydowanie konieczne są trwające dłużej i prowadzone na większą skalę badania w celu oceny koncepcji mieszanego żywienia poza- i dojelitowego.

7. Węglowodany: jakie są wymagania?

ZALECENIE. *Minimalna wymagana ilość węglowodanów wynosi około 2 g/kg m.c. glukozy na dobę.*

Nie są dostępne przekonujące dowody wskazujące na to, aby węglowodany (CHO) stanowiły niezbędne elementy odżywcze u ludzi, tak jak wiele aminokwasów, kwasów tłuszczowych i mikroelementów.⁵⁰ Silna endogenna zdolność syntezy glukozy (glukoneogenezy) z mleczanów, glicerolu i aminokwasów w wątrobie, lecz także w nerkach⁵¹ i – być może – w innych tkankach, takich jak: mięśnie i jelita,⁵² jest prawdopodobnie wystarczająca do zapewnienia całkowitej autonomii. Pomimo to glukoza stanowi wygodne i bezpieczne źródło kalorii do stosowania w PN.

Metabolizm. Specyficzny charakter glukozy, wśród innych heksoz występujących w metabolizmie zwierząt, wynika z jej bardzo wysokiego powinowactwa do określonych transporterów glukozy w cytoplazmie i błonie komórkowej (np. GLUT), a także do jej enzymów fosforylujących (heksokinaz). Heksokinazy tworzą jednolitą rodzinę enzymów, które są w stanie katalizować metabolizm glukozy, natomiast glukozo-6-fosfataza jest jedynym katalizatorem wytwarzania glukozy z glukozo-6-fosforanu.

Glukozo-6-fosforan jest metabolizowany za pomocą trzech głównych mechanizmów: (1) glikolizy (z wytworzeniem glicerolo-3-fosforanu, pirogronianu i innych substancji pośrednich), (2) syntezy glikogenu oraz (3) szlaku fosforanu pentoz – niezbędnego szlaku prowadzącego do syntezy NADPH, który jest głównym elementem w homeostazie stresu oksydacyjnego. Kwasy tłuszczowe i CHO stanowią źródła energii wykorzystywane do syntezy adenosynotrifosforanu (ATP). W porównaniu z kwasami tłuszczowymi

CHO (w postaci glukozy i pirogronianu) wykazują trzy unikatowe właściwości związane z metabolizmem energii. (1) mogą one dostarczać ATP w sytuacji braku tlenu; (2) oferują wysoką wydajność oksydacyjną (stosunek ATP/tlen) oraz (3) umożliwiają przepływ anaplerotyczny z dostarczeniem substancji pośrednich z cyklu Krebsa oraz z innych związków.⁵³ Cechy te wskazują na niezbędną rolę węglowodanów w ekonomii energii w komórkach. O ile jednak dostarczanie pirogronianu do mitochondriów jest niezbędne, o tyle sposób jego dostarczania nie jest jednolity – wyniki są takie same, niezależnie od tego, czy pochodzi on z glukozy, mleczanu czy z alaniny.^{54,55}

Poza istotną rolę w metabolizmie energii, CHO są także ściśle związane z metabolizmem białek. Wprawdzie kwasy tłuszczowe nie są odpowiednimi prekursorami dla syntezy węglowodanów (w odróżnieniu od pirogronianu nie występuje przepływ anaplerotyczny z acetylo-CoA), jednak pula aminokwasów uwalnianych z rozkładu białek (w mięśniach) stanowi ważne źródło endogennych substratów, wraz z glicerolem uwalnianym w wyniku hydrolizy triglicerydów. Z kolei metabolizm CHO zapewnia szkielet węglowy konieczny do syntezy aminokwasów, które nie są niezbędne.

Wymaganie. Wydajne szlaki umożliwiające syntezę *de novo* oraz przekształcanie CHO komplikują zapotrzebowanie na CHO egzogenne. Istnieje kilka doniesień na temat stosowania diety o niskiej lub bardzo niskiej zawartości węglowodanów u ludzi, bez wyraźnych działań niepożądanych.⁵⁶ Jednak szacuje się, że podstawowe zapotrzebowanie na glukozę u dorosłych wynosi około 2 g/kg m.c./dobę. Podstawa do takiej oceny jest nikła i tak jak powiedziano: „węglowodany mogą teoretycznie zostać wyeliminowane z diety, lecz prawdopodobnie bezpieczne (bezpieczniejsze) jest podawanie ich w dawce 150 g/dobę”!⁵⁷ Można wyróżnić trzy sytuacje dotyczące uzależnienia narządów do glukozy.

- Tkanki całkowicie lub w znacznym stopniu pozbawione mitochondriów (o bardzo słabym metabolizmie oksydacyjnym lub pozbawione takiego metabolizmu) – ATP może zostać dostarczone jedynie w wyniku glikolizy (lub glikogenolizy). Tkanki te są całkowicie uzależnione od dostarczanej glukozy; należą do nich: eryocyty, prawdopodobnie wiele komórek układu odpornościowego, wszystkie przezroczyste tkanki w oku, rdzeń nerki oraz mięśnie podczas skurczów w warunkach beztlenowych. Niekoniecznie musi to jednak oznaczać zapotrzebowanie na dostarczanie egzogennej glukozy, gdyż szlaki recyklingu są w stanie zaopatrywać te tkanki w glukozę endogenną kosztem utleniania kwasów tłuszczowych w wątrobie, w wyniku czego możliwa jest glukoneogeneza.
- Tkanki w dużym stopniu, lecz nie całkowicie zależne od glukozy – mózg. Metabolizm mózgu jest odpowiedzialny za większą część utleniania glukozy w całym organizmie (100–120 g/dobę), a

szybkie zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu prowadzi do śpiączki z potencjalnymi nieodwracalnymi następstwami neurologicznymi. Wykazano jednak, że ketony i mleczany⁵⁸ umożliwiają bezpieczne zastąpienie niedoboru glukozy w mózgu. W związku z tym wydaje się, że zależność mózgu od utleniania glukozy ma charakter względny i uzależniony od warunków metabolicznych. Także w tym przypadku glukoza może być pochodzenia egzogennego lub endogennego. Jednak w odróżnieniu od opisanego przypadku, w której glukoza jest tylko przekształcana w mleczan (glikoliza), w przypadku mózgu glukoza jest utleniana całkowicie, w związku z czym musi być zastępowana nowo powstającymi cząsteczkami pochodzącymi z aminokwasów lub glicerolu.

- Tkanki, które nie są bezpośrednio uzależnione od glukozy – wszystkie pozostałe tkanki. Podaż ATP w tych tkankach można zapewnić w całości w procesie utleniania tłuszczów, biorąc pod uwagę fakt, że nadal pozostaje zapotrzebowanie na CHO dla celów innych niż metabolizm energii (anapleroza, kwasy nukleinowe, cząsteczki sygnałowe itp.). Rzeczywiście – w niektórych przypadkach ekstremalnego niedoboru glukozy, jak np. w ciężkim zatruciu insuliną, dramatyczne zaburzenia czynności mózgu pozostają w kontraście wobec niewystępowania żadnych poważnych następstw w pozostałych istotnych funkcjach fizjologicznych.

Rozważania patofizjologiczne. Wysokie stężenie glukozy stanowi sygnał zapalny i prooksydacyjny, a ścisła homeostaza glukozy, wynikająca z bardzo złożonej regulacji stężenia tej substancji, stanowi prawdopodobnie istotne osiągnięcie ewolucji. W warunkach stresu następuje zapobieganie wykorzystywaniu glukozy w mięśniach i tkance tłuszczowej (szlaki o niskim priorytecie), oporność na insulinę może bowiem umożliwić zaoszczędzenie cząsteczek glukozy dla ważniejszych celów ważnych dla tkanek uszkodzonych lub ważnych narządów. Co ciekawe, w przypadku urazów nieuszkodzone mięśnie wykazują oporność na insulinę, podczas gdy mięsień uszkodzony u tej samej osoby oporności takiej nie wykazuje! Oporność na insulinę może zatem stanowić przykład odpowiedniej reakcji organizmu na trudną sytuację: zaoszczędzenie glukozy jako niezwykle cennego substratu pochodzącego tylko z rozkładu białek w mięśniach oraz równocześnie zapewnienie jej wystarczającej podaży do ważnych narządów i uszkodzonych tkanek. Można zaobserwować, że dostarczanie dużych ilości egzogennej glukozy takim pacjentom może zaburzać tę delikatną adaptację, która zmienia metabolizm glukozy przy minimalnych konsekwencjach dotyczących stężenia glukozy we krwi i nasilenia rozkładu w mięśniach, poprzez indukowanie szkodliwej hiperglikemii. Jednak równie dobrze wiadomo, że utrzymujący się dłużej katabolizm białek w mięśniach także jest szkodliwy, a potencjalnie można mu zapobiec poprzez podanie glukozy egzogennej!

Obecnie autorzy podejmują próby rozwiązania tego problemu poprzez dostarczanie pacjentom zarówno węglowodanów, jak i insuliny.¹⁷ Wprawdzie nie ma wątpliwości co do tego, że zarówno zmniejszenie stężenia glukozy, jak i hiperglikemia są szkodliwe, jednak optymalne postępowanie metaboliczne u takich pacjentów stanowi nadal temat do dalszych badań.

8. Węglowodany – jaka powinien być docelowa wartość glikemii?

ZALECENIE. *Hiperglikemia (stężenie glukozy >10 mmol/l) przyczynia się do zwiększenia śmiertelności pacjentów w stanie krytycznym; należy jej także unikać w celu zapobieżenia powikłaniom zakaźnym (stopień B). Wśród pacjentów przebywających na OIOM-ie, u których stężenie glukozy we krwi utrzymywano w zakresie od 4,5 do 6,1 mmol/l, zaobserwowano zarówno zmniejszenie, jak i zwiększenie wskaźników śmiertelności. Obecnie nie jest zatem możliwe przedstawienie jednoznacznych zaleceń w tej kwestii. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii jest większa wśród pacjentów leczonych zgodnie ze ściślejszymi wartościami granicznymi (stopień A).*

Komentarz. Węglowodany stanowią główne źródło kalorii niemal we wszystkich preparatach do PN. Glukoza stanowi główne paliwo metaboliczne dla organizmu ludzkiego. Mózg i nerwy obwodowe, rdzeń nerki, leukocyty, erytrocyty i szpik kostny wykorzystują glukozę jako główne źródło energii oksydacyjnej. Minimalną dobową ilość glukozy pozwalającą zaspokoić zapotrzebowanie mózgu szacuje się na 100–120 g. Jeżeli ilość taka nie zostanie dostarczona w formie egzogennej w postaci pokarmu, zostanie ona wygenerowana w wyniku glukoneogenezy z wykorzystaniem prekursorów aminokwasowych dostarczanych w procesie proteolizy mięśni szkieletowych. W przypadku głodzenia, dostarczanie glukozy drogą pozajelitową wykazuje działanie oszczędzające białko, gdyż zmniejsza zapotrzebowanie na rozkład mięśni szkieletowych. Nie jest jasne, czy mechanizm ten jest skuteczny także u pacjentów w stanie krytycznym.

Obecnie prowadzone jest duże badanie kliniczne, którego celem ma być uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy korzystne jest wczesne dołączenie żywienia pozajelitowego do żywienia dojelitowego w celu osiągnięcia celu żywienia u pacjentów przebywających na OIOM-ie.⁵⁹ Badanie to, które będzie trwało do roku 2011, ocenia wpływ wczesnego PN, rozpoczynającego się od dożylnego podawania glukozy ze stopniowym dołączaniem białek i lipidów, w ramach uzupełnienia wczesnego EN w celu osiągnięcia obliczonego zapotrzebowania kalorycznego.

W oczekiwaniu na dalsze wyniki można rozważyć, że u pacjenta narażonego na stres maksymalna szybkość utleniania glukozy wynosi 4–7 mg/kg m.c./min (czyli 400–700 g/dobę u pacjenta o masie ciała 70 kg). A zatem, aby zmniejszyć ryzyko zaburzeń metabolicznych, maksymalna szybkość wlewu glukozy prawdopodobnie nie powinna przekraczać 5 mg/kg m.c./min;⁶⁰ w obecnie zalecanych schematach jest ona zazwyczaj o wiele mniejsza.

U pacjentów w stanie krytycznym oporność na insulinę stanowi przyczynę, dla której wlew dożylny glukozy drogą pozajelitową oraz żywienie pozajelitowe w ogóle, dodatkowo zwiększają stężenie glukozy krążącej. Istnieją dowody na to, że hiperglikemia u pacjentów w stanie krytycznym przyczynia się do zwiększenia częstości występowania powikłań, takich jak: ciężkie zakażenia, zaburzenia czynności narządów oraz zgon. Fakt, że wlew dożylny insuliny w celu utrzymania normoglikemii (stężenia docelowego od 4,5 do 6,1 mmol/l) podczas pobytu na OIT pozwala uniknąć takich powikłań, wykazano w 2 badaniach przeprowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów chirurgicznych i internistycznych przebywających na OIOM-ie,⁶¹ lecz nie udało się tego wykazać w późniejszym ważnym badaniu wieloośrodkowym, w którym strategia taka była związana ze zwiększeniem umieralności.⁶²

W badaniu NICE SUGAR porównywano wpływ dwóch docelowych stężeń glukozy na umieralność ogólną w okresie 90 dni wśród pacjentów przebywających na OIOM-ie.⁶² W okresie 24 godzin od przyjęcia osoby dorosłe, w przypadku których przewidywano, że będą one wymagały leczenia na OIOM-ie przez co najmniej 3 kolejne dni, losowo przydzielano do grupy, w której stosowano intensywną kontrolę glukozy z docelowym zakresem stężenia glukozy we krwi 4,5–6,0 mmol/l, bądź do grupy, w której stosowano bardziej tradycyjną kontrolę ze stężeniem docelowym 10,0 mmol/l lub mniejszym. Spośród 6104 pacjentów 3054 przydzielono do grupy kontroli intensywnej, a 3050 – do grupy kontroli tradycyjnej.

Charakterystyka początkowa pacjentów w obu grupach była zbliżona. Po 90 dniach obserwacji dane były dostępne dla odpowiednio 3010 i 3012 pacjentów. W grupie kontroli intensywnej zmarło 829 pacjentów (27,5%) w porównaniu z 751 pacjentami (24,9%) w grupie kontroli tradycyjnej. Iloraz szans dla zwiększenia umieralności w grupie kontroli intensywnej wynosił 1,14 (95% przedział ufności: 1,02–1,28; $p = 0,02$). Efekt leczenia nie różnił się w sposób istotny pomiędzy pacjentami chirurgicznymi i pacjentami, którzy nie byli poddawani operacjom. Ciężką hipoglikemię (stężenie glukozy < 2,2 mmol/l) zaobserwowano u 6,8% w grupie kontroli intensywnej oraz u 0,5% w grupie kontroli tradycyjnej ($p < 0,001$). Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy obiema grupami pod względem mediany dni pobytu na OIOM-ie, czasu hospitalizacji, a także mediany dni stosowania wentylacji mechanicznej lub leczenia nerkozastępczego.

Te nowe wyniki są już źródłem dyskusji, m.in. z tego powodu, że sugerują one, iż pacjenci włączani do badania są stosunkowo często pozbawieni substancji odżywczych, lecz z pewnością wyniki te mogą stanowić solidną podstawę do zalecenia ścisłej kontroli glikemii w niniejszych wytycznych.

Dodatkowe analizy wcześniejszych badań sugerują, że zapobieganie hiperglikemii stanowi ważny czynnik, który jest istotniejszy niż jakiegokolwiek bezpośrednie działanie insuliny⁶³⁻⁶⁶ oraz, że zapobieganie hiperglikemii jest korzystne niezależnie od ilości podanej dożylnie glukozy/kalorii.⁶³

Niewielkie, wielośrodkowe badanie z udziałem pacjentów z ciężką sepsą przerwano przedterminowo z powodu ryzyka hipoglikemii; badanie to nie miało wystarczającej mocy do potwierdzenia korzyści wynikającej z kontroli stężenia glukozy we krwi.⁶⁷ Inne badanie wielośrodkowe przerwano przedterminowo z powodu niezamierzonego naruszenia protokołu i ryzyka hipoglikemii.⁶⁸

Aby zbadać wpływ glukozy podawanej drogą pozajelitową (jako jedynej substancji bądź w połączeniu z lipidami i białkami) na wyniki kliniczne u pacjentów w stanie krytycznym, należy przeprowadzić badania z zastosowaniem porównywalnej kontroli stężenia glukozy. Faktem jest, że dodatkowa hiperglikemia, wynikająca z podawania dużych ilości glukozy drogą pozajelitową, może – z dużym prawdopodobieństwem – niwelować potencjalne korzyści wynikające z interwencji żywieniowej. Dalsza optymalizacja wytycznych w kwestii podawania glukozy drogą pozajelitową będzie możliwa na podstawie wyników takich badań, jak badanie EPaNIC (numer identyfikacyjny ClinicalTrial.gov: NCT 00512122).⁵⁹

9. Czy powinno się stosować emulsje lipidowe w żywieniu pozajelitowym u pacjentów w stanie krytycznym?

Emulsje lipidowe powinny stanowić integralny element PN w celu dostarczenia energii oraz niezbędnych kwasów tłuszczowych u pacjentów długotrwale przebywających w OIT (stopień B).

9.1. Wprowadzenie: klasyfikacja

Kwasy tłuszczowe klasyfikuje się na podstawie ich cech strukturalnych, w tym długości łańcucha węglowego, obecności i położenia podwójnych wiązań w łańcuchu, a także ich konfiguracji (tj. cis- albo trans-). Ogólnie rzecz biorąc, kwasy tłuszczowe można podzielić na nasycone (niezawierające podwójnych wiązań), bądź nienasycone (zawierające co najmniej jedno podwójne wiązanie), przy czym te ostatnie dzieli się dodatkowo na jednonienasycone (jedno podwójne wiązanie) lub wielonienasycone (dwa lub więcej podwójnych wiązań).

W zależności od długości łańcucha kwasy tłuszczowe dzieli się na grupy związków o krótkim łańcuchu (<8 atomów węgla), średnim łańcuchu (8–14 atomów węgla) lub długim łańcuchu (16 lub więcej atomów węgla). Kwasy tłuszczowe o łańcuchach utworzonych przez 20 lub więcej atomów węgla określa się czasem jako kwasy tłuszczowe o bardzo długim łańcuchu. Na podstawie lokalizacji podwójnego wiązania w łańcuchu kwasu tłuszczowego zazwyczaj wyróżnia się trzy grupy: omega-3, omega-6 i omega-9 (określane także jako n-3, n-6 i n-9). Terminologia omega opisuje położenie podwójnego wiązania w stosunku do metylowego końca łańcucha. Kwasy tłuszczowe pełnią różne funkcje – są źródłem energii, przyczyniają się do struktury i właściwości fizycznych błon komórkowych, działają jako prekursorzy w metabolizmie lipidów bioaktywnych, takich jak prostaglandyny, a także regulują reakcje komórkowe, w tym ekspresję genów.

Wiele kwasów tłuszczowych może być syntetyzowanych w organizmie ludzkim, lecz dwa z nich (kwas linolowy, zawierający 18 atomów węgla kwas tłuszczowy omega-6, oraz kwas alfa-linolowy, zawierający 18 atomów węgla, kwas tłuszczowy omega-3) nie mogą być syntetyzowane. Te kwasy tłuszczowe, które należy dostarczać do organizmu ludzkiego – określa się je jako niezbędne kwasy tłuszczowe. Typowy pacjent przebywający na OIOM-ie wymaga 9–12 g/dobę kwasu linolowego oraz 1–3 g/dobę kwasu alfa-linolowego.

Niezbędne kwasy tłuszczowe są syntetyzowane w roślinach i występują w dużej ilości w olejach roślinnych (np. kukurydzianym, słonecznikowym, sojowym). Ich znaczenie wynika także z ich dalszego metabolizmu do podstawowych kwasów tłuszczowych o większej długości łańcucha i mniejszym stopniu nasycenia, takich jak kwas arachidonowy (omega-6) i kwas eikozapentaenowy (EPA) oraz kwas dokozaheksaenowy (DHA) (oba należą do grupy omega-3). Tran rybi zawiera EPA i DHA. Oliwa z oliwek zawiera jednonienasycony kwas tłuszczowy omega-9 – kwas oleinowy.

9.2. Energia

Lipidy podawane dożylnie stanowią integralny element schematów PN typu „trzy w jednym”, w których stanowią one źródło energii i niezbędnych kwasów tłuszczowych, niezbędnych u pacjentów długotrwale przebywających na OIOM-ie. Umożliwiają one ograniczenie ilości energii dostarczanej w postaci węglowodanów, co ułatwia kontrolę stężenia glukozy. Emulsje lipidowe podawane w ilości 1–2 g/kg m.c./dobę są bezpieczne i dobrze tolerowane oraz zapewniają wymaganą energię (tj. 10 kcal/dobę).

Aberg i wsp.⁷⁰ oceniali eksploracyjnie odpowiedź metaboliczną (z zastosowaniem techniki „klamry hipertriglicerydowej”) oraz termogenną (z wykorzystaniem kalorymetrii pośredniej) na podanie

egzogennych tłuszczów w zależności od wieku (pacjenci w młodym albo w podeszłym wieku) i zaobserwowali, że wlew dożylny lipidów zwiększa wydatek energetyczny o 6–9%. Podczas wlewu dożylnego utlenianie tłuszczów zwiększyło się o 15–24% w porównaniu z wartościami początkowymi i było związane ze zwiększeniem aktywności lipazy lipoproteinowej (od 4 do 5 razy).

Tappy i wsp. wykazali,⁷¹ że podawanie lipidów zmniejsza frakcyjną lipogenezę *de novo* w porównaniu z PN opartym na glukozie, indukuje stosunkowo mniejszy wzrost stężenia glukozy w osoczu (7% w porównaniu z 26%), stężenia insuliny (40% w porównaniu z 284%) i nie zwiększa wytwarzania CO₂, podczas gdy schemat PN oparty na glukozie zwiększał stężenie CO₂ o 15%. Lipidy nie były w stanie zahamować wytwarzania endogennej glukozy i utleniania białek.

Ta sama grupa autorów⁷² zaobserwowała także, że stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 jest związane ze zmniejszeniem wydatku energetycznego. Utlenianie glukozy i lipidów jest podobne, niezależnie od tego, czy zastosowano lipidy n-6, czy n-3. Inni autorzy porównywali stosowanie żywienia opartego na oliwie z oliwek ze schematem PN opartym na glukozie u pacjentów z urazami wielonarządowymi⁷³ i zaobserwowali, że jest ono tak samo bezpieczne i skuteczne, jak żywienie oparte na glukozie. Emulsje lipidowe oparte na oliwie z oliwek są także związane z niższym stężeniem glukozy we krwi.

9.3. Działania metaboliczne lipidów podawanych dożylnie

Zarówno w diecie, w krwiobiegu, w komórkach i w tkankach, jak i w emulsjach lipidowych, kwasy tłuszczowe występują głównie w formie zestryfikowanej, zwykle w połączeniu z glicerolem, czyli w postaci triglicerydów i fosfolipidów, bądź z cholesterolem, w postaci estrów cholesterylowych. Zestryfikowane kwasy tłuszczowe krążą w krwiobiegu jako elementy lipoprotein. Białkowe elementy lipoprotein są ważne dla określenia interakcji z receptorami lipoprotein w komórkach, jak i metabolizmu lipoprotein oraz ich usuwania z krążenia. W krążeniu występują także pewne niezestryfikowane kwasy tłuszczowe; są one związane niekowalencyjnie z albuminami. Stężenie lipidów i lipoprotein we krwi jest regulowane przez wiele różnych hormonów i cytokin, a także uzależnione od zmian fizjologicznych i patologicznych, w tym także od stanu zapalnego.

Ciężkie choroby związane są z aktywacją procesów zapalnych, w tym wytwarzania eikozanoidów, cytokin i form reaktywnych. Choć odpowiedź zapalna stanowi element normalnych mechanizmów obronnych organizmu, jednak nadmierne wytwarzanie mediatorów zapalnych może wykazywać uszkodzające działanie na tkanki organizmu, jak też może być związane z mniej korzystnymi wynikami leczenia. Wysokie stężenie mediatorów zapalnych w krążeniu obserwuje się u większości pacjentów w stanie krytycznym.⁷⁴ Jest to

związane (niekoniecznie przyczynowo) z mniej korzystnymi wynikami.⁶⁹ W związku z aktywacją procesów zapalnych u pacjentów mogą występować zaburzenia odporności komórkowej, w tym supresja aktywności komórek prezentujących antygen, i limfocytów T.⁷⁵ Osłabia to zdolność do zwalczania zakażeń, co prowadzi do pogorszenia już złego stanu klinicznego pacjenta, a także do indukowania dodatkowego stanu zapalnego.⁷⁶

Kwasy tłuszczowe mogą wpływać na procesy zapalne i immunologiczne poprzez swoje działania na strukturę i funkcję błon komórkowych, modyfikowanie profilu mediatorów zapalnych, a także zmiany ekspresji genów.⁷⁷⁻⁸⁰ A zatem charakter oraz ilość lipidów podawanych pacjentom w stanie krytycznym mogą odgrywać istotną rolę w określaniu wyniku klinicznego.⁸⁰ Dane z badań eksperymentalnych oraz klinicznych nie pozwalają jeszcze uzyskać wyraźnego obrazu zróżnicowanych działań preparatów lipidowych, jakie są obecnie dostępne do stosowania w żywieniu pozajelitowym,⁸⁰ choć zazwyczaj uważa się, że kwasy tłuszczowe omega-3 działają w sposób mniej zapalny, a być może wykazują także działanie przeciwzapalne.^{79,80} Kwasy tłuszczowe omega-3 mogą wykazywać działanie odwrotne do kwasów tłuszczowych omega-6, które mogą nasilać procesy zapalne (kwas arachidonowy jest substratem do syntezy eikozanoidów zapalnych).

Preparaty lipidowe stosowane w żywieniu pozajelitowym składają się z triglicerydów z fosfolipidami pełniącymi funkcję emulgatorów. W handlu dostępnych jest kilka różnych preparatów lipidów przeznaczonych do podawania drogą pozajelitową. Są to:

- preparaty oparte na oleju sojowym, często określane (w sposób niepełny) jako triglicerydy o długich łańcuchach (LCT);
- mieszanki „farmaceutyczne” (zazwyczaj 50 : 50) LCT pochodzenia sojowego i triglicerydów o średnich łańcuchach z oleju kokosowego (MCT);
- mieszanki „farmakologiczne”, czyli preparaty triglicerydów, w których każda cząsteczka glicerolu wykazuje losowy lub określony z góry rozkład kwasów tłuszczowych o różnej długości łańcucha;
- mieszanki (20 : 80) oleju sojowego i oliwy z oliwek;
- mieszanki lipidów zawierające tran rybi (np. mieszanka oleju sojowego, MCT, oliwy z oliwek i tranu w stosunku 30 : 30 : 25 : 15, bądź mieszanka oleju sojowego, MCT i tranu w stosunku 40 : 50 : 10);
- tran rybi często dostępny osobno do stosowania w charakterze suplementu diety, w połączeniu z innymi emulsjami.

Metaanaliza dotycząca zarówno pacjentów chirurgicznych, jak i pacjentów w stanie krytycznym zasugerowała, że stosowanie emulsji lipidowych jest związane z większą częstością występowania powikłań.⁷⁹ Jednak łączna liczba podawanych kalorii i/lub węglowodanów nie zawsze była odpowiednio kontrolowana w poszczególnych grupach lub badaniach. Należy przyjąć, że dowody na szkodliwe działanie lipidów nie są zbyt solidne. W dwóch dużych badaniach przeglądowych podsumowujących wpływ różnych emulsji lipidowych na funkcje immunologiczne^{80,81} nie zaobserwowano istotnych korzyści dotyczących jednej określonej emulsji. W każdym przypadku oceniano wiele różnych parametrów immunologicznych, które wykazywały różnice pomiędzy laboratoriami. Ogólnie trudno jest podsumować działania poszczególnych emulsji w taki sposób, aby możliwe było przedstawienie wskazówek na temat wyboru określonych typów emulsji.

10. Czy emulsje lipidowe typu LCT/MCT oferują przewagę kliniczną w porównaniu z emulsjami LCT?

ZALECENIE. *Tolerancja mieszanych emulsji lipidowych zawierających LCT/MCT podczas standardowego stosowania została wystarczająco udokumentowana. W wielu badaniach wykazano swoiste zalety kliniczne MCT/LCT w porównaniu z samymi LCT pochodzenia sojowego, lecz wymaga to potwierdzenia w prospektywnych, kontrolowanych badaniach (stopień C).*

Komentarz. Emulsje lipidowe oparte na oleju sojowym, zawierające duże ilości kwasu linolowego, są powszechnie stosowane na oddziałach intensywnej opieki medycznej i w większości badań pełniły rolę emulsji referencyjnych. Kontrolę stężenia glukozy można uzyskać, stosując zrównoważoną podaż glukozy w połączeniu z takimi lipidami.⁸⁰ W wielu badaniach wykazano wyższość mieszanek LCT/MCT nad samymi LCT pochodzenia sojowego. Wydaje się, że poprawiają one stan odżywienia skuteczniej niż emulsje zawierające wyłącznie LCT.⁸²

W grupie pacjentów z nowotworami poddawanych zabiegom operacyjnym, LCT/MCT istotnie poprawiały stężenie prealbumin w osoczu⁸³ oraz (w innej grupie) zapewniały korzystniejszy bilans azotu.⁸⁴ Mieszanki LCT/MCT wykazują mniejsze działanie immunosupresyjne w badaniach laboratoryjnych,⁸⁵ jak też są związane z mniejszą częstością zakażeń klinicznych.⁸⁶ W grupie 72 pacjentów chirurgicznych z ciężkim niedożywieniem, w grupie, w której stosowano LCT/MCT istotnie mniejsza była częstość występowania ropni wewnątrzbrzusznych.

W tym samym badaniu u pacjentów bez chorób nowotworowych, którzy otrzymywali LCT/MCT, odnotowano istotnie niższe wskaźniki umieralności.⁸⁷ Stosowanie mieszanki LCT/MCT było związane z większymi korzyściami u pacjentów przebywających na OIOM-ie, zwłaszcza w przypadku wentylacji

mechanicznej. U 21 pacjentów OIOM-u, leczonych z zastosowaniem LCT albo LCT/MCT, pojemność minutowa, zużycie tlenu i dostarczanie tlenu ulegały istotnej poprawie tylko w grupie LCT.⁸⁸ W innym badaniu wlew dożylny LCT zwiększał średnie ciśnienie w tętnicy płucnej oraz mieszanie żyłne w płucach oraz zmniejszał stosunek tlenu tętniczego do wdychanego ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) (czyli pogarszał utlenowanie). Smyrnotis i wsp.⁸⁹ wykazali, że wlew dożylny emulsji LCT/MCT zwiększał zużycie tlenu (VO_2), pojemność minutową i wytwarzanie CO_2 (VCO_2), jak też wykazano, że LCT/MCT może zwiększać stosunek $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ w porównaniu z emulsją zawierającą wyłącznie LCT.⁹⁰

W jednym z badań zaobserwowano mniejsze stężenie lipoproteidy X (LpX) w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem MCT/LCT w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie LCT.⁹¹ W grupie pacjentów po ortotopowym przeszczepieniu wątroby, powrót funkcji układu siateczkowo-śródbłonkowego następował znacznie szybciej w grupie otrzymujących LCT/MCT.⁹² Te korzystne działania można także zaobserwować przy utrzymaniu statusu niezbędnych kwasów tłuszczowych.⁹³

11. Czy istnieją dowody na to, że żywienie pozajelitowe oparte na oliwie z oliwek jest dobrze tolerowane przez pacjentów w stanie krytycznym?

ZALECENIE. *Żywienie pozajelitowe oparte na oliwie z oliwek jest dobrze tolerowane przez pacjentów w stanie krytycznym (stopień B).*

Komentarz. W obserwacyjnym, retrospektywnym, jednośrodkowym badaniu kohortowym porównującym emulsje oparte na oliwie z oliwek z emulsjami opartymi na oleju sojowym u 39 pacjentów w stanie krytycznym, Mateu de Antonio i wsp.⁹⁴ nie zaobserwowali żadnych różnic pod względem częstości występowania zakażeń, stężenia białek fazy ostrej ani istotnych wyników zdrowotnych. Przy końcu badania maksymalna liczba leukocytów oraz stężenie fibrynogenu były wyższe w grupie oliwy z oliwek.

W prospektywnym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z oparzeniami. Garcia-de Lorenzo i wsp.⁹⁵ porównywali tolerancję i działania metaboliczne żywienia pozajelitowego zawierającego LCT/MCT ze stosowaniem emulsji opartej na oliwie z oliwek. Nie zaobserwowano różnic pod względem stężenia białek fazy ostrej. Wyniki badań czynnościowych wątroby były korzystniejsze w grupie oliwy z oliwek. Obserwacje te można wyjaśnić zmniejszeniem stężenia cytokiny prozapalnej – czynnika martwicy nowotworu (TNF- α).

Sala-Vila i wsp.⁹⁶ przedstawili podsumowanie piśmiennictwa dotyczącego stosowania emulsji opartych na oliwie z oliwek; uznali oni, że preparaty te są bezpieczne, dobrze tolerowane i oferują pewne zalety w kontekście czynności wątroby u pacjentów z oparzeniami. Istnieją także wiarygodne dane na temat ich

bezpieczeństwa oraz długookresowego stosowania u pacjentów otrzymujących żywienie pozajelitowe w warunkach domowych z powodu niewydolności jelit.⁹⁷ Nie ma dostępnych prospektywnych badań dotyczących stosowania tego typu preparatów w innych stanach chorobowych, takich jak ARDS czy wstrząs septyczny.

12. Czy dołączenie EPA i DHA do emulsji lipidowych ma wpływ na procesy zapalne bądź na częstość występowania powikłań lub zgonów?

ZALECENIE. *Wykazano, że dołączenie EPA i DHA do emulsji lipidowych ma wpływ na błony komórkowe oraz procesy zapalne (stopień B). Emulsje lipidowe wzbogacone o tran rybi prawdopodobnie skracają czas hospitalizacji u pacjentów w stanie krytycznym (stopień B).*

Komentarz. Podawany dożylnie tran rybi, zawierający EPA i DHA, powoduje zwiększenie procentowego udziału EPA i DHA w błonach komórkowych oraz zmniejszenie procentowego udziału kwasu arachidonowego,⁹⁸ co przekłada się na zmniejszenie nasilenia syntezy zapalnych eikozanoidów i cytokin, w tym TNF- α , IL-6 i IL-8. Tran rybi osłabia reakcję stresową na endotoksyny podane dożylnie.⁹⁹ U pacjentów po operacjach w obrębie jamy brzusznej tran rybi bardziej zmniejsza stężenie TNF- α i IL-6 niż LCT/MCT.¹⁰⁰

W ostatnim czasie opisano odpowiednie mechanizmy działania.¹⁰¹ W niezaślepionym, wieloośrodkowym badaniu dawkowania obejmującym 661 pacjentów (wynik 32 w skali SAPS II) wykazano, że suplementacja dożylna z zastosowaniem tranu rybiego podawanego w dawce od 0,1 do 0,2 g/kg m.c./dobę wykazuje korzystny wpływ na przeżywalność, częstość występowania zakażeń, zmniejsza konieczność stosowania antybiotyków i skraca czas pobytu w szpitalu.¹⁰² Największy wpływ zaobserwowano w przypadku sepsy brzusznej, w której wykazano także zmniejszenie spoczynkowego wydatku energetycznego bez żadnych innych wykrywalnych działań.⁷²

Wichmann i wsp.¹⁰³ zrandomizowali 256 pacjentów wymagających intensywnej opieki medycznej do grup otrzymujących przez 5 dni PN zawierające olej sojowy albo mieszaną emulsję zawierającą LCT pochodzenia sojowego/MCT/tran rybi. W tej ostatniej podgrupie pacjentów zaobserwowano istotne zwiększenie stężenia EPA, wytwarzania LTB5 i substancji o działaniu przeciwutleniającym, jak również istotne skrócenie czasu hospitalizacji (17,2 vs 21,9 dnia, $p = 0,006$). Stosowanie tranu rybiego w PN w ciężkim zapaleniu trzustki także powodowało zmniejszenie nasilenia odpowiedzi zapalnej i poprawę czynności oddechowej.¹⁰⁴

Z drugiej strony, Friesecke i wsp.¹⁰⁵ zaobserwowali, że stosowanie mieszanej emulsji lipidowej zawierającej LCT pochodzenia sojowego/MCT/tran rybi u pacjentów w stanie krytycznym przebywających na OIOM-ie

nie miało wpływu na markery zapalne, ani też na ogólne wyniki kliniczne, w tym na częstość występowania zakażeń, wymagania dotyczące stosowania wentylacji, ani też na czas pobytu na OIOM-ie lub w szpitalu w porównaniu z mieszanką zawierającą MCT/LCT bez tranu rybiego.

W niedawno opublikowanym badaniu przeglądowym na temat wpływu dołączenia tranu rybiego do PN u pacjentów przebywających na OIOM-ie¹⁰⁶ autorzy uznali, że jest to związane z istotnym zmniejszeniem czasu hospitalizacji w rozpatrywanych łącznie badaniach Hellera,¹⁰² Wichmanna,¹⁰³ Tappy'ego,⁷² Wanga¹⁰⁴ i Frieseckiego,¹⁰⁵ przy czym nie zaobserwowano istotnych różnic w umieralności.

13. Mieszane emulsje lipidowe i kwestie dotyczące ich podaży

Oprócz przedstawionych już uzasadnień włączenia tranu rybiego do emulsji lipidowych, istnieją pewne dowody na to, że ich włączenie może poprawiać profil farmakologiczny takich mieszanek.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Mieszane emulsje lipidowe zawierające tran rybi zastosowano w dwóch badaniach – jednym z udziałem zdrowych ochotników i jednym z udziałem pacjentów przebywających na OIOM-ie, przy czym w obu badaniach jako kontrolę stosowano olej sojowy (LCT). Wykazano, że emulsje mieszane są korzystniejsze niż LCT pod względem eliminacji i tolerancji u zdrowych ochotników,¹¹⁰ jak też zapewniają korzystniejszy status antyoksydacyjny u narażonych na stres pacjentów przebywających na OIOM-ie.¹¹¹

Jeżeli chodzi o kwestie bardziej ogólne, preparaty lipidów są wytwarzane w różnych stężeniach, zazwyczaj wynoszących od 10 do 30%. Uważano, że szkodliwy wpływ profilu lipidowego u pacjentów otrzymujących roztwory lipidów drogą pozajelitową jest związany z emulgatorem – fosfolipidem. W roztworze o wyższym stężeniu lipidów stosunek emulgatora do oleju jest mniejszy, a zatem przekładający się na niższe stężenie triglicerydów, fosfolipidów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. W przypadku zastosowania niższego stężenia lipidów (10%) obserwuje się zwiększenie stężenia patologicznego LpX.^{112,113} Można racjonalnie przyjąć, że dotyczy to także mieszanek lipidowych oraz, że gdy tylko jest to możliwe, należy wybierać stężenia wysokie.

14. Czy bezpieczne jest podawanie emulsji lipidowych (LCT bez MCT lub w połączeniu z MCT bądź emulsji mieszanych) oraz z jaką prędkością?

ZALECENIE. *Emulsje lipidowe przeznaczone do podawania dożylnego (LCT, MCT lub emulsje mieszane) można bezpiecznie podawać z prędkością od 0,7 g/kg m.c. do 1,5 g/kg m.c. w okresie 12–24 godzin (stopień B).*

Komentarz. Wichmann i wsp.¹⁰³ porównywali bezpieczeństwo emulsji lipidowych wzbogaconych o kwasy tłuszczowe n-3 lub z tranu rybiego, bez dodatku takich kwasów tłuszczowych u pacjentów po poważnych operacjach brzusznych; badanie to wykazało, że szybkość podawania wynosząca 1,5 g/kg m.c. jest bezpieczna. Zgodnie z aktualną praktyką w Australii, emulsje lipidowe podaje się szybkością do 2 g/kg m.c./dobę.¹¹⁴ Carpentier i Hacquebard¹¹⁵ wykazali, że większa szybkość podawania, wynosząca 0,10–0,20 g triglicerydów/kg m.c./godzinę, mieszanek zawierających MCT, tran rybi i LCT pochodzenia sojowego może prowadzić do wbudowywania kwasów tłuszczowych n-3 do fosfolipidów w leukocytach i płytkach krwi w okresie kilku godzin.

15. Jaką ilość aminokwasów należy podawać, aby pokryć zapotrzebowanie na białko?

ZALECENIE. *Gdy wskazane jest PN, należy podawać dożylnie zbilansowaną mieszalinę aminokwasów w ilości około 1,3–1,5 g/kg idealnej masy ciała na dobę, w połączeniu z odpowiednią podażą energii (stopień B).*

Komentarz. Głównym celem podawania białek/aminokwasów u pacjentów w stanie krytycznym jest dostarczenie prekursorów do syntezy białek w tkankach o wysokim obrocie, jak też ochrona masy i funkcji mięśni szkieletowych. Wprawdzie wymagania energetyczne można ocenić bezpośrednio metodą kalorymetrii pośredniej, jednak optymalna podaż białek/aminokwasów u pacjentów w stanie krytycznym jest trudna do określenia ilościowego, gdyż bilans azotu w całym organizmie nie jest miarodajnym wskaźnikiem odpowiedniej syntezy białek w wątrobie, błonie śluzowej jelit i układzie immunologicznym. Stymulacja syntezy białek wymaga odpowiedniej dostępności wszystkich niezbędnych aminokwasów. Standardowe roztwory aminokwasów są zdefiniowane jako „zrównoważone”, gdy skład niezbędnych aminokwasów jest zbliżony do indywidualnego zapotrzebowania na aminokwasy u osób zdrowych.¹¹⁶ W warunkach fizjologicznych dożylnie podawanie aminokwasów prowadzi do stymulacji całego organizmu oraz do syntezy białek w mięśniach, podczas gdy wlew dożylny insuliny i glukozy preferencyjnie hamuje proteolizę.¹¹⁷

Łączne podawanie insuliny, glukozy i aminokwasów jest związane z większym działaniem anabolicznym niż podawanie samej insuliny lub aminokwasów.¹¹⁸ Zdolność aminokwasów do stymulowania syntezy białek w mięśniach jest dodatnio skorelowana z poziomem aktywności fizycznej, który ulega wyraźnemu zmniejszeniu u obłożnie chorych.¹¹⁸¹¹⁹ U pacjentów w stanie krytycznym hormony stresu i mediatory zapalne hamują skuteczność anaboliczną insuliny i aminokwasów, w wyniku czego nieodłącznie dochodzi do utraty beztłuszczowej masy ciała u pacjentów z ciężkimi urazami lub sepsą, mimo agresywnego

wspomagania żywienia.¹²⁰ Przyspieszenie proteolizy w mięśniach odgrywa ważną rolę w odpowiedzi katabolicznej na ciężkie choroby.

Działania antykataboliczne aminokwasów podawanych z różną szybkością oceniano w heterogenicznej grupie pacjentów po ciężkich urazach¹²¹ oraz osób z sepsą¹²², otrzymujących całkowite żywienie pozajelitowe. Optymalne działanie oszczędzające białko w całym organizmie uzyskano, gdy aminokwasy były podawane średnio z szybkością 1,3 i 1,5 g/kg m.c./dobę odpowiednio wśród pacjentów z urazami¹²¹ lub sepsą.¹²² Nie zaobserwowano dodatkowych korzyści z podawania większej ilości aminokwasów w tych grupach pacjentów w obu badaniach, przy czym odpowiednią ilość energii dostarczano drogą pozajelitową w postaci tłuszczów i glukozy.

Pomimo faktu, że podobne wyniki uzyskano w przypadku dojelitowego podawania białek,¹²³ zalecenie to może nie dotyczyć wszystkich pacjentów. U pacjentów w stanie krytycznym z niewydolnością nerek z bezmoczem oraz bez skąpomoczu, wentylowanych mechanicznie, Scheinkestel i wsp.^{124,125} i Singer¹²⁶ wykazali, że dodatni bilans azotu można osiągnąć poprzez podawanie większej ilości azotu (0,4 g azotu/kg m.c./dobę), gdy pacjenci byli leczeni z zastosowaniem odpowiednio ciągłej terapii nerkozastępczej lub hemodializ.

U pacjentów z ostrymi chorobami, otrzymujących żywienie hipokaloryczne, zapotrzebowanie na azot wzrasta o około 25–30%.^{127,128} Zapotrzebowanie na azot u niedożywionych pacjentów w stanie krytycznym także prawdopodobnie wzrasta,¹²³ lecz obecnie nie są dostępne wiarygodne dane kliniczne na ten temat.

16. Czy istnieje wskazanie do podawania konkretnych aminokwasów?

ZALECENIE. *Gdy wskazane jest PN u pacjentów przebywających na OIT, wówczas podawany roztwór aminokwasów powinien zawierać 0,2–0,4 g/kg m.c./dobę L-glutaminy (np. 0,3–0,6 g/kg m.c./dobę dipeptydu alanyloglutaminy) (stopień A).*

Komentarz. W latach 60., wraz z opracowaniem krystalicznych roztworów L-aminokwasów, dożylne źródła azotu zmieniły się z ogólnej mieszanki aminokwasów na hydrolizat białka. Poszczególne aminokwasy wykazują różną rozpuszczalność i stabilność cieplną, w związku z czym ewentualne mieszanki aminokwasów stanowią kompromis farmaceutyczny, pozwalający na praktyczne zastosowanie i zapewniający stabilność. L-glutaminę całkowicie pomijano, gdyż krystaliczna L-glutamina jest słabo rozpuszczalna i ulega rozkładowi podczas sterylizacji ciepłem. Glutamina uczestniczy w wielu procesach metabolicznych. Bierze ona udział, np. w metabolizmie białek i glukozy, pełni funkcję nośnika dla azotu i

węgla pomiędzy narządami, jest ściśle związana z wieloma innymi aminokwasami oraz z syntezą białek – jako prekursor nukleotydów, jak również z ochroną komórek poprzez glutation i białka wstrząsu cieplnego; ponadto jest to regulator stężenia amoniaku i równowagi kwasowo-zasadowej.¹²⁹

L-glutamina to aminokwas występujący w największej ilości w postaci wolnej. W normalnych warunkach nie jest to aminokwas niezbędny, lecz jego szybkość wytwarzania endogennego (głównie w mięśniach szkieletowych) u osoby dorosłej wynosi 50–80 g/dobę^{130, 131} Wydaje się, że u pacjentów w stanie krytycznym występuje większe zapotrzebowanie na ten aminokwas (większa aktywność immunologiczna i procesy naprawcze), które nie jest w wystarczającym stopniu zaspokajane w przypadku utrzymujących się dłużej nasilonych zaburzeń, w wyniku czego jego stężenie w osoczu zmniejsza się.^{129,132} Obniżone stężenie tego aminokwasu w osoczu jest związane z mniej korzystnymi wynikami.¹³³

Dipeptydy zawierające glutaminę (alanyloglutamina lub glicyloglutamina) wykazują lepszą stabilność i rozpuszczalność i obecnie umożliwiają przywrócenie lub nawet zwiększenie zawartości w roztworach aminokwasów przeznaczonych do PN.¹²⁹ W okresie ostatnich 10 lat zgromadzono wiele danych dotyczących bezpieczeństwa i korzystnych wyników klinicznych, w związku z czym podawanie tego aminokwasu drogą pozajelitową można uważać za postępowanie standardowe.¹³⁴

Żadne badanie, dotyczące dożylnego podawania L-glutaminy lub odpowiednich dipeptydów, nie wykazało szkodliwego działania u pacjentów w stanie krytycznym, przy czym dawki 10–30 g glutaminy/dobę są bezpieczne i dobrze tolerowane, a przy tym skutecznie przywracają stężenie tego aminokwasu w osoczu.¹³⁵

Obawy dotyczące ewentualnej toksyczności glutaminianu nie zostały potwierdzone, a stężenie glutaminianu w mózgu nie ulega zmianie nawet u pacjentów z urazami głowy.¹³⁶ Ciągła terapia nerkozastępcza może zwiększać utratę glutaminy o 4–7 g/dobę, co dodatkowo zwiększa zapotrzebowanie na suplementację glutaminy u takich pacjentów.¹³⁷

W różnych przeprowadzonych do tej pory badaniach, oceniających wyniki kliniczne, rekrutowano umiarkowaną liczbę pacjentów, lecz wykazały one zmniejszenie umieralności^{138,139} lub częstości występowania powikłań^{140,141} przy zmniejszeniu ryzyka zakażeń i poprawie kontroli glikemii. Skumulowane dane z trzech badań poziomu 1. i czterech badań poziomu 2., obejmujących 530 pacjentów w stanie krytycznym, wskazują na zmniejszenie ryzyka zgonu podczas stosowania PN zawierającego glutaminę (RR: 0,67; CI: 0,48–0,92; p = 0,01).¹⁴² Dawki zastosowane w tych badaniach wynosiły od 0,2 do 0,57 g glutaminy/kg m.c./dobę.

Z zainteresowaniem oczekuje się opublikowania wyników dużego, wielośrodkowego badania z udziałem pacjentów w stanie krytycznym otrzymujących PN.¹⁴³ Skrócenie czasu hospitalizacji oraz częstości występowania powikłań (w tym zakażeń) wykazano także u pacjentów z zapaleniem trzustki (patrz odpowiednie wytyczne ESPEN). W przypadku braku możliwości włączenia dipeptydów do PN, wykazano, że można podawać je bezpiecznie przez linię obwodową.¹³⁹

Arginina, co do której postuluje się korzystne działania w sytuacjach stresowych, jest już obecna w standardowych roztworach aminokwasów. Nie ma jednak wyraźnych dowodów klinicznych potwierdzających zasadność dodatkowej suplementacji tego aminokwasu u pacjentów w stanie krytycznym. Co więcej, następuje endogenne wytwarzanie argininy z cytruliny, jeśli podaż glutaminy jako substratu jest wystarczająca.¹⁴⁴

17. Czy pacjenci przebywający na OIOM-ie wymagają podawania mikroelementów?

ZALECENIE. *Wszystkie preparaty do PN powinny zawierać odpowiednie dawki dobowe witamin i mikroelementów (stopień C).*

Komentarz. Dostarczanie pełnego zestawu mikroelementów i witamin stanowi integralny element wspomagania żywienia.¹⁴⁵ Ponadto wiele mikroelementów i witamin jest niezbędnych do obrony antyoksydacyjnej. Funkcja ta jest szczególnie istotna u pacjentów w stanie krytycznym – w ich przypadku następuje wręcz zwiększenie zapotrzebowania na określone mikroelementy. Preparaty przeznaczone do podawania drogą pozajelitową i dojelitową różnią się tym, że dostępne w handlu roztwory do PN zawierają tylko aminokwasy, lipidy i niektóre elektrolity, lecz (ze względów stabilności) nie zawierają mikroelementów ani witamin: wymaga to osobnego przepisanie tych substancji. Mikroelementy pomija się jednak nawet u 50% pacjentów otrzymujących PN, także w uniwersyteckich szpitalach klinicznych.¹⁴⁶ Być może ze względu na fakt, że PN jest stosowane rzadziej niż EN, a odpowiednie preparaty są dostarczane pozornie w postaci kompletnej, wielu klinicystów po prostu „zapomina” o mikroelementach po zapoznaniu się z bardziej złożonym charakterem mieszanek do żywienia dojelitowego.

17.1. Mikroelementy

Większość dostępnych w handlu w 2009 r. preparatów mikroelementów do żywienia pozajelitowego opracowano w latach 70. i 80. i zostały one przygotowane dla pacjentów w stanie stabilnym, w znacznym stopniu zgodnie z zaleceniami amerykańskimi opracowanymi w 1979 r.¹⁴⁷ Roztwory te okazują się odpowiednio zbilansowane dla pacjentów przewlekle chorych pod względem większości mikroelementów,

co wykazano np. w badaniu oceniającym stężenie żelaza, miedzi, manganu, chromu i selenu w tkankach pobranych podczas sekcji 8 osób z zespołem krótkiego jelita, które zmarły po długotrwałym stosowaniu PN.¹⁴⁸ Jednak stan większości dzisiejszych pacjentów przebywających na OIOM-ie nie jest stabilny, występuje u nich często niewydolność wielonarządowa, a często także nadmierny metabolizm z podwyższonym zapotrzebowaniem na substancje odżywcze.

Zatwierdzone przez FDA preparaty mikroelementów zapewniają stosunkowo wysoki stężenie miedzi i manganu, co może wiązać się z działaniami toksycznymi podczas długotrwałego stosowania PN w warunkach domowych (patrz wytyczne ESPEN w kwestii żywienia pozajelitowego w warunkach domowych). Toksyczne działania manganu zaobserwowano także podczas krótkotrwałego podawania tego mikroelementu pacjentom w stanie krytycznym, u których powodował on neurotoksycność.¹⁴⁹

Populacja europejska oraz część populacji Australii i Azji są narażone na niskie stężenie selenu (jeszcze przed wystąpieniem choroby) ze względu na obniżoną zawartość tego pierwiastka w glebie w tych częściach świata. W połączeniu z ostrym schorzeniem naraża to pacjentów na bardzo wysoką wrażliwość na stres oksydacyjny, co wykazano na modelu zwierzęcym niedoboru selenu u gryzoni poddanych eksperymentalnemu urazowi oparzeniowemu¹⁵⁰ – niedobór przed wystąpieniem zaburzeń nasilał stres oksydacyjny i związane z nim uszkodzenia. Faktem jest, że u pacjentów w stanie krytycznym występuje nasilony stres oksydacyjny, który jest proporcjonalny do stopnia nasilenia zaburzeń¹⁵¹ i który nasila się w przypadku nieskorygowanego niedoboru selenu.¹⁵²

Następstwa ostrego niedoboru mikroelementów nie są dostrzegalne od razu, gdyż pełny obraz kliniczny rozwija się w ciągu wielu tygodni. Zaburzenia biochemiczne pojawiają się w ciągu 3–5 dni, a zespół niedoboru biologicznego występuje jeszcze wcześniej. U pacjentów przebywających na OIOM-ie zazwyczaj występuje nasilony metabolizm ze zwiększonym zapotrzebowaniem na makroelementy, mikroelementy oraz witaminy (przy czym mikroelementy są wymagane do metabolizmu substratów). Istnieje wiele doniesień na temat następstw niedoboru (przykłady przedstawiono w tabel 2. Z oczywistych względów etycznych nie przeprowadzono randomizowanych badań oceniających stosowanie PN z dodatkiem mikroelementów oraz bez takiego dodatku.

Substraty energetyczne i białkowe są dostosowywane do poziomu metabolizmu u pacjentów przebywających na OIOM-ie i oceniane metodą kalorymetrii pośredniej, lecz nie istnieje podobny test w odniesieniu do mikroelementów, które stale przepisuje się w „1 dawce dobowej”, niezależnie od masy ciała czy szybkości przemian metabolicznych. Dawki mikroelementów powinny być dostosowywane

proporcjonalnie do innych substratów z uwzględnieniem podstawowej etiologii chorobowej (patrz niżej) (stopień C). W przypadku dużych różnic masy ciała należy także rozważyć dostosowanie dawek dobowych (stopień C; tab. 3).

Podczas długotrwałego stosowania PN, a także, gdy pacjent pozostaje w stanie krytycznym, comiesięczne oznaczenie stężenia mikroelementów w osoczu umożliwia wykrycie znacznego stopnia niedoborów, które należy skorygować podawaniem konkretnych mikroelementów; szczególnie istotny jest niedobór selenu i cynku.

Selen jest niezbędnym składnikiem najważniejszej rodziny zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych enzymów antyoksydacyjnych: peroksydaz glutationu (GPX). Stężenie GPX w osoczu wyraźnie obniża się wraz z nasilającym się stanem septycznym.¹⁵² W wielu randomizowanych badaniach dotyczących suplementacji oceniano hipotezę, zgodnie z którą wynik leczenia pacjentów z sepsą może być modulowany przez dawki z zakresu 350–4000 µg/dobę.¹⁵³⁻¹⁵⁸ W badaniu z zastosowaniem najwyższej dawki nie zaobserwowano korzystnego wpływu na umieralność ani na częstość występowania zakażeń, wystąpiła natomiast tendencja w kierunku większej częstości powikłań oddechowych. W badaniach z zastosowaniem niższych dawek (350–1000 µg/dobę) zaobserwowano jednak wyraźne korzyści; w badaniach tych podawano wstępny bolus, a następnie ciągły wlew dożylny.

W populacji zdrowych osób przyjmujących przez długi czas dawkę 750 µg/dobę zaobserwowano selenozę, w związku z czym prawdopodobnie nie należy przekraczać dawek 750–1000 µg/dobę u pacjentów w stanie krytycznym, a podawanie dawek przekraczających dawki fizjologiczne należy być może ograniczyć do 2 tygodni.¹⁵⁸ Powyższe rozważania wskazują na to, że suplementacja wysokich dawek mikroelementów nie stanowi rzeczywistego problemu PN, lecz należy ją traktować jako interwencję terapeutyczną, mającą na celu wzmocnienie antyoksydacyjnych mechanizmów obronnych w określonych stanach chorobowych, takich jak: ciężki zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) oraz stany septyczne.

Poważne oparzenia stanowią osobny problem ze względu na znaczne straty miedzi, selenu i cynku na skutek wysięku: randomizowane badania wykazały korzyści kliniczne¹⁵³ ze stosowania dawek mikroelementów obliczonych na skompensowanie tych strat (zazwyczaj 3–3,5 mg miedzi, 30–35 mg cynku oraz 350 µg selenu na dobę przez 2–3 tygodnie w oparzeniach obejmujących 20% powierzchni ciała).

Ciągła terapia nerkozastępcza jest innym stanem, w którym dochodzi do stałej utraty mikroelementów rozpuszczalnych w wodzie, odpowiadającej 1–2 dodatkowym dawkom seleniu, cynku i tiaminy dla osób dorosłych każdego dnia.¹⁵⁹ w związku z tym należy stosować odpowiednią suplementację (stopień C).

W świetle możliwości wystąpienia działań toksycznych w przypadku stosowania wielu fiolek dostępnych produktów zawierających mikroelementy (np. nadmierna podaż manganu w związku z próbą dostarczenia dodatkowej dawki seleniu), postulowano, aby każdy mikroelement zlecać osobno.¹⁴⁸ Wymaga to więcej czasu i powoduje większe koszty, jak też zwiększa się ryzyko popełniania błędów przy określaniu dawek; co więcej, w wielu krajach obecnie nie jest możliwe określenie zbilansowanego schematu suplementacji z produktów zawierających pojedyncze związki. Rozwiązaniem kompromisowym może być opracowanie nowych podstawowych preparatów zawierających wiele mikroelementów, do których można dołączać dodatkowe mikroelementy w przypadku pacjentów ze zwiększoną utratą, np. seleniu i cynku.

17.2. Witaminy

Dostępne w handlu roztwory witamin zostały amodyfikowane w ostatnich dziesięciu latach; niedawno pojawiło się także kilka publikacji na temat niedoboru witamin u pacjentów przebywających na OIOM-ie. Zazwyczaj wystarczająca jest odpowiednia podaż dobową zgodnie z kompleksowym nowoczesnym schematem suplementacji witamin. Szczególne ryzyko związane jest z niedoborem tiaminy i witaminy C, m.in. dlatego, że niedobór tiaminy często występuje w populacji osób trafiających na oddziały pomocy doraźnej.¹⁶⁰ Suplementy tiaminy (do stężenia 100–300 mg/dobę) należy podawać w okresie pierwszych 3 dni pobytu na OIOM-ie pacjentom z możliwym niedoborem tiaminy, zwłaszcza w przypadku podejrzenia nadużywania alkoholu, w celu zapobieżenia neurologicznym działaniom niepożądanym wynikającym z dostarczania glukozy w ramach PN (stopień B).

Witamina E, a szczególnie jej postać określana jako alfa-tokoferol, znajduje się we wszystkich emulsjach lipidowych używanych do PN, choć jej stężenia są różne (od 16 do 505 mmol/l), w zależności od źródła lipidów i czasu przechowywania emulsji przed jej użyciem.¹⁶¹ Zazwyczaj nie jest zatem potrzebna dodatkowa jej suplementacja.

U niektórych pacjentów występują określone wymagania związane z substytucją witamin, które należy rozpatrywać oddzielnie od wymagań dotyczących PN – odnosi się to do pacjentów z rozległymi oparzeniami oraz pacjentów poddawanych ciągłej terapii nerkozastępczej. U tych ostatnich zapotrzebowanie jest większe głównie wskutek utraty mikroelementów rozpuszczalnych w wodzie, a zwłaszcza kwasu askorbinowego i

tiaminy¹⁶² – można podawać codziennie 2 lub 3 fiołki istniejących preparatów multiwitaminowych w celu skompensowania tych strat (stopień C).

17.3. Elektrolity

Pacjenci w stanie krytycznym są narażeni na przeładowanie płynami i sodem, zwłaszcza że często występują u nich zaburzenia czynności nerek. W związku z tym nie jest właściwe proponowanie wytycznych w kwestii stosowania elektrolitów na podstawie masy ciała lub jako stałego elementu żywienia pozajelitowego. Zamiast tego należy określać wysoce zmienne wymagania na podstawie monitorowania stężenia elektrolitów w osoczu.

Konflikt interesów

Informacje o konfliktach interesów znajdują się w dokumentacji dostępnej w ESPEN (espenjournals@espen.org).

Piśmiennictwo

Zestawienie zaleceń: Intensywna opieka medyczna			
Temat	Zalecenia	Stopień	Numer
Wskazania	Pacjenci powinni być żywieni, gdyż głodzenie lub niedożywienie pacjentów przebywających na OIOM-ie jest związane z większą częstością występowania powikłań i zgonów	C	1.1
	Wszyscy pacjenci, w przypadku których nie przewiduje się powrotu do normalnego odżywiania w ciągu 3 dni, powinni otrzymać PN w ciągu 24 do 48 godzin, jeżeli EN jest przeciwwskazane lub, jeżeli nie tolerują oni EN	C	1.2
Wymagania	Pacjenci przebywający na OIOM-ie, którzy wymagają PN, powinni otrzymywać kompletny preparat pokrywający w całości ich zapotrzebowanie żywieniowe	C	1.3
	W okresie ostrych zaburzeń celem powinno być dostarczenie energii w ilości możliwie jak najbardziej zbliżonej do zmierzonego wydatku energetycznego dla zmniejszenia ujemnego bilansu energii	B	2.
	Gdy kalorymetria pośrednia nie jest dostępna, wówczas pacjenci przebywający na OIOM-ie powinni otrzymywać 25 kcal/kg m.c./dobę, przy czym ilość tę należy zwiększać do docelowej w okresie następnym 2–3 dni	C	2.
PN jako uzupełnienie EN Węglowodany	U wszystkich pacjentów, u których po 2 dniach żywienie dojelitowe nie spełnia założonych celów, należy rozważyć zastosowanie uzupełniającego PN	C	3
	Minimalna wymagana ilość węglowodanów wynosi około 2 g/kg m.c. glukozy/dobę	B	4
	Hiperglikemia (stężenie glukozy >10 mmol/l) przyczynia się do zwiększenia umieralności u pacjentów w stanie krytycznym; należy jej także unikać w celu zapobiegania powikłaniom zakaźnym	B	5

	Wśród pacjentów przebywających na OIOM-ie, u których stężenie glukozy we krwi utrzymywano w zakresie od 4,5 do 6,1 mmol/l, zaobserwowano zarówno zmniejszenie, jak i zwiększenie wskaźników umieralności. Obecnie nie jest zatem możliwe przedstawienie jednoznacznych zaleceń w tej kwestii	C	5
	Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii jest większa wśród pacjentów leczonych zgodnie ze ściślejszymi wartościami granicznymi	A	5
Lipidy	Lipidy powinny stanowić integralny element PN w celu dostarczania energii oraz niezbędnych kwasów tłuszczowych u pacjentów długotrwale przebywających na OIOM-ie	B	6.
	Emulsje lipidowe przeznaczone do podawania dożylnego (LCT, MCT lub emulsje mieszane) można bezpiecznie podawać z szybkością od 0,7 do 1,5 g/kg m.c. w ciągu 12–24 godzin	B	6.8
	Tolerancja mieszanych emulsji lipidowych zawierających LCT/MCT podczas standardowego stosowania została wystarczająco udokumentowana. W wielu badaniach wykazano swoiste zalety kliniczne w porównaniu z samymi LCT pochodzenia sojowego, lecz wymaga to potwierdzenia w prospektywnych, kontrolowanych badaniach	C	6.4
	Żywienie pozajelitowe oparte na oliwie z oliwek jest dobrze tolerowane przez pacjentów w stanie krytycznym	B	6.5
	Wykazano, że dołączenie EPA i DHA do emulsji lipidowych ma korzystny wpływ na błony komórkowe i na procesy zapalne. Emulsje lipidowe wzbogacone o tran rybi prawdopodobnie skracają czas hospitalizacji u pacjentów w stanie krytycznym	B	6.6
Aminokwas y	Gdy wskazane jest PN, należy podawać dożylnie zbilansowaną mieszankę aminokwasów w ilości około 1,3–1,5 g/kg idealnej masy ciała/dobę, w połączeniu z	B	7

	odpowiednią podażą energii		
	Gdy PN jest wskazane u pacjentów przebywających na OIOM-ie, wówczas podawany roztwór aminokwasów powinien zawierać 0,2–0,4 g/kg m.c./dobę L-glutaminy (np. 0,3–0,6 g/kg m.c./dobę dipeptydu alanyloglutaminy)	A	8
Mikroelementy	Wszystkie preparaty do PN powinny zawierać odpowiednie dawki dobowe witamin i mikroelementów	C	9
Droga podania	Urządzenie do centralnego dostępu żylnego jest często niezbędne do podawania mieszanki PN o wysokiej osmolarności, jaka ma całkowicie zaspokoić zapotrzebowanie żywieniowe	C	13
	Zastosowanie urządzeń do obwodowego dostępu żylnego można rozważyć w przypadku mieszanek o niskiej osmolarności (<850 mOsm/l H ₂ O), przeznaczonych do częściowego zaspokojenia zapotrzebowania żywieniowego oraz do zmniejszenia ujemnego bilansu energii (stopień C)	C	13
	W przypadku gdy podawane obwodowo PN nie umożliwiają całkowitego zaspokojenia zapotrzebowania pacjenta, należy rozpocząć centralne podawanie PN	C	1.
Sposób podawania	Mieszanki PN należy podawać jako kompletne preparaty w workach typu „wszystko w jednym”	B	1.4

Tabela 1. Sprzeczne wyniki metaanaliz dotyczących korzyści ze stosowania PN w różnych populacjach pacjentów przebywających na OIOM-ie

Piśmiennictwo	Liczba uwzględnionych badań	Typ ocenianego żywienia i populacja	RR (95% CI)	Wnioski
Simpson ²	11	W porównaniu z EN		PN poprawia wyniki

Gramlich ¹⁴	13	W porównaniu z EN pod względem zakażeń	0,64 (0,46–0,87)	EN lepsze, lecz bez różnic pod względem umieralności, czasu stosowania wentylacji mechanicznej, czasu hospitalizacji
Dhaliwal ⁴⁴	5	Połączenie PN i EN w porównaniu z samym EN		Bez wpływu PN na umieralność, czas stosowania wentylacji oraz czas hospitalizacji
Brauschweig ¹⁵	27	W porównaniu z EN	0,64 (0,54–0,76)	Standardowe lepsze niż PN
Brauschweig ¹⁵	7	W porównaniu ze standardowym postępowaniem żywieniowym u osób niedożywionych		
		Umieralność	3,0 (1,09–8,6)	PN poprawia wyniki
		Zakażenia	1,17 (0,88–1,56)	PN może poprawiać wyniki

Tabela 2. Cechy kliniczne najczęstszych ostrych niedoborów mikroelementów i witamin, do jakich może dojść podczas pobytu na OIOM-ie

Mikroelement	Najważniejsze oznaki	Piśmiennictwo
Tiamina (B1)	Zastoinowa niewydolność serca, kwasica mleczanowa	163
Kwas askorbinowy	Szkorbut	164
Miedź	Zaburzenia rytmu serca, zaburzenia odporności, szkorbut rzekomy	165, 166
Selen	Ostra kardiomiopatia	167
Cynk	Opóźnione gojenie ran, zakażenia	168

Tabela 3. Dostępność mikroelementów w standardowych mieszankach oraz zmodyfikowane wymagania dotyczące pacjentów przebywających na OIOM-ie

Mikroelement	Zakres w preparatach dostępnych w handlu	Zmodyfikowane wymagania u pacjentów w stanie krytycznym
Chrom (µg)	10–15	↑
Kobalt (µg)	0–1,47	–
Miedź (mg)	0,48–1,27	↓*
Fluorki (mg)	0,57–1,45	–
Żelazo (mg)	1–1,95	–↓
Jod (µg)	10–130	↓
Mangan (mg)	0,2–0,55	↓
Molibden (µg)	10–25	?
Selen (µg)	20–70	↑
Wanad (µg)	0	?
Cynk (mg)	3,27–10	↑

*Zredukowane z wyjątkiem rozległych oparzeń, gdy należy zwiększyć podaż 5-krotnie w okresie występowania otwartych ran.