

PARENTERÁLNÍ GLUTAMIN V INTENZIVNÍ ONKOLOGICKÉ LÉČBĚ

PARENTERAL GLUTAMINE IN INTENSIVE ONCOLOGICAL THERAPY

JELÍNEK P., VYZULA R., KAPLAN Z., UMLAUF J., BUŘILOVÁ H.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO, ODDĚLENÍ INTENZIVNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE

Souhrn: Prognóza pacienta v kritickém stavu je ovlivněna rychlostí a efektivitou zvládnutí primárního inzultu. Důležitou součástí terapie je nutriční podpora. V posledních letech je v popředí zájem o význam parenterální aplikace glutaminu. Hlavními uživateli glutaminu jsou rychle rostoucí tkáně – enterocyty, krevní buňky a buňky imunitního systému. Jde o neesenciální aminokyselinu, která se za stavů vystupňovaného katabolismu stává podmíněně esenciální a od jeho parenterálního přísunu můžeme očekávat příznivý efekt v rámci zvládnutí závažných stavů pacientů, hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče.

Klíčová slova: multiorganové selhání, glutamin, parenterální nutriční podpora, imunita

Summary: Prognosis of patient in critical condition is influenced by quickness and effectiveness of solution of primary insult. Nutrition support is an important part of therapy. Increasing interest has been focused on parenteral application of glutamine in the last years. Quickly growing tissues – enterocytes, blood cells, and immune system cells – are main consumers of glutamine. Glutamine is a non essential amino acid, which becomes conditionally essential during situations of hypercatabolism. We can expect a beneficial effect of its parenteral application in management of critical state patients at intensive care units.

Key words: multiorgan dysfunction, glutamine, parenteral nutrition support, immunity

Úvod

Výrazné pokroky v léčebných postupech v rámci intenzivní a resuscitační péče v průběhu posledních 20 let vedly ke zlepšení terapeutických výsledků, zejména pak ke snížení mortality a zkrácení doby hospitalizace.

Každý z lékařských oborů má své komplikace, které v určité fázi, bez ohledu na svou příčinu splývají a jsou si svým průběhem velice blízké.

Multiorganovému selhání, které je typické pro lůžka intenzivní péče, vždy předchází různý stupeň patofyziologických poruch, nejčastěji hypotenze, sepse, hypoxemie, stavy nízkého srdečního výdeje či přímé tkáňové poškození. Přežití primárního postižení je často následováno více či méně vyjádřeným rozvojem syndromu multiorganové dysfunkce.

U onkologických pacientů je jednou z nejčastějších vyvolávajících příčin především toxický účinek chemoterapie na krevní buňky a na buňky sliznice GIT. Celý následující průběh a prognóza pacienta je přitom výrazně ovlivněn právě rychlostí a efektivitou zvládnutí vyvolávající příčiny.

Význam nutriční podpory

Základní složkou komplexní péče o kriticky nemocného, která má svou nezastupitelnou pozici mezi ostatními léčebnými postupy, je adekvátní nutriční podpora. Její strategie je určována aktuálním klinickým stavem, který má vliv na dobu zahájení, cestu podávání a na složení nutriční směsi. V současnosti není třeba diskutovat o výhodách jednotlivých aplikačních cest výživy. Je všeobecně akceptováno, že enterální výživa má nižší frekvenci komplikací a větší přínos než totální parenterální výživa, především pro svůj protektivní vliv na sliznici gastrointestinálního traktu /GIT/ a podpoře její integrity /1/. Nicméně problémem typickým pro pacienta v kritickém stavu je intolerance příjmu do GIT, ať už jsou to stavy po rozsáhlých resekčních výkonech /2,3/ nebo projevy slizniční toxicity znemožňující enterální aplikaci nutriční /4/. V této situaci přichází na řadu totální parenterální výživa se všemi svými

klady i zápory. Otázka potřeby množství energie pro pacienta v kritickém stavu a jejího pokrytí jednotlivými složkami je v současné době již vyřešena – nejjednodušší a v praxi i nejprínosnější je rozdělení nemocných do tří skupin podle energetické spotřeby:

- základní 120-150 kJ/kg/den – nemocní bez zjevného katabolismu
- střední 150-200 kJ/kg/den – mírná až střední katabolismus, mírné teploty a stres
- vysoká 200-250 kJ/kg/den – vysoký katabolismus, horečka, těžký stres – nemocní s polytraumaty, v sepsi, s rozsáhlými popáleninami apod. /5/

Nyní, se zvyšováním kvality parenterálních směsí, se nebyvale rozšiřují možnosti ovlivnění průběhu kritického stavu právě díky přesně definované a pro určitou situaci vhodné nutriční podpoře. V rámci výživy se takto vyděluje podobor, který je označován jako nutriční farmakologie. Zaměřuje se na prvky výživy, které ve vyšších dávkách mají farmakologický účinek. V posledních letech je v této souvislosti často a intenzivně diskutován především přínos glutaminu.

Glutamin v organismu

První zmínky o přítomnosti a funkci glutaminu v lidském organismu pocházejí od autorů Thierfeldera a Sherwina z r. 1914. O dvacet let později se jej Krebsovi a jeho spolupracovníkům daří syntetizovat in vitro inkubací kyseliny glutamové a amoniakálních iontů se vzorky jater. Současně se podařilo z jater, ledvin, sítnice a mozkové tkáně izolovat enzym glutaminázu. Jde o neesenciální aminokyselinu, která se v podmínkách extrémní zátěže organismu stává podmíněně esenciální.

Tvorba glutaminu je katalyzována mitochondriálním enzymem glutaminsyntetázou – katalyzuje syntézu glutaminu z glutamátu a čpavku. Hydrolyza je katalyzována mitochondriální glutaminázou. Ve většině tkání převládá jeden z těchto dvou enzymatických systémů. Největším poskytovatelem glutaminu jsou skeletální svaly a plíce, které mají vysokou aktivitu

glutaminsyntetázy. Glutamin je nejvíc zastoupenou volnou aminokyselinou v lidském těle. V extracelulární tekutině představuje přibližně 25%, v kosterních svalech více než 60% v rámci všech volných aminokyselin /6/. Z hlediska nutriční farmakologie je důležité to, že glutamin je hlavním energetickým zdrojem, pro rychle se dělící buňky, především krvetvorné buňky v kostní dřeni, buňky střevní sliznice a buňky imunitního systému. V těchto buňkách je základním prekurzorem syntézy nukleotidů. Glutamin slouží jako substrát pro syntézu glutathionu, argininu a amoniaku v ledvinách. Působí jako glukoregulační faktor, může stimulovat syntézu glykogenu, což je nesmírně důležité pro udržování funkce svalů /7/.

Glutamin během kritického stavu

Často probíranou otázkou je vliv výživy na imunitní systém v průběhu kritického stavu – glutamin preferenčně zvyšuje imunitní odpověď Th1 lymfocytů, která je charakterizována produkcí IL-2, aktivací makrofágů a zlepšenou buněčnou imunitou proti bakteriím, houbám, virům a nádorovým buňkám /8/. Neméně důležitý je jeho protektivní vliv na velikost a funkci lymfoidní tkáně /gut associated lymphoid tissue – GALT/ a to i během jeho parenterální aplikace. Funkce sekrečního imunoglobulinu IgA je na sliznicích GIT a respiračního traktu ovlivňována GALT aktivitou a exogenní glutamin zvyšuje aktivitu GALT a zlepšuje primární imunitní obranu sliznic proti infekci, respektive bariérové funkce GIT a respiračního traktu /9/. Potřeba glutaminu dramaticky vzrůstá za stavů metabolického stresu s vystupňovaným katabolismem bílkovin /10/. V rámci těchto stavů nároky na glutamin převyšují endogenní možnosti jeho produkce. Není-li dostatečný zevní přísun glutaminu, rychle klesá jeho koncentrace v séru a následuje proteolýza svalstva a tkání a samozřejmě je omezena i funkce buněk na něm závislých – glutamin se v této fázi stává esenciální aminokyselinou. Za těchto situací je třeba zvýšit exogenní přísun glutaminu. Deplece glutaminu ve svalech je charakteristickým symptomem u kriticky nemocných a míra deplece koreluje velmi těsně s prognózou kriticky nemocných.

Pokles intramuskulární koncentrace glutaminu může znamenat vystupňovaný rozpad svalových bílkovin. Svalové zásoby jsou relativně malé /240g/, takže množství glutaminu získané katabolismem je velmi omezené. Stresový katabolismus 1 kg svalové hmoty poskytne přibližně 9g glutaminu, což nestačí krýt zvýšené požadavky během kritického stavu. Denní dávka parenterálního přívodu glutaminu doposud nebyla stanovena. Autoři výše uvedených studií podávali glutamin v rozmezí 0,3-0,4 g/kg/den. Přesnější určení dávky v závislosti na charakteru onemocnění je předmětem dalších výzkumů.

Parenterální aplikace glutaminu

Při enterální aplikaci je glutamin téměř kompletně využíván ve stěně střeva a udržuje anatomicky i funkčně bariérové funkce sliznice GIT, brání atrofii GALT, zlepšuje funkci imunitního systému a brání rozvoji infekčních komplikací /11/. Bohužel i přes veškeré známé výhody enterálního podání stále existuje velké množství pacientů, pro které je intravenózní výživa, po určité období, jedinou reálně využitelnou aplikační cestou. V praxi jde především o septické stavy s multiorgánovým selháním doprovázené paralyzou zažívacího ústrojí, o projevy slizniční a hematologické toxicity nebo o chirurgické resekční výkony na GIT. Jejich společným jmenovatelem je doprovodný katabolismus a oslabení obranyschopnosti organismu, vyžadující kvalitní a vyváženou nutrici se zaměřením na podporu imunitního systému a ostatních glutamin dependentních tkání. Za této situace je jedinou možností zvýšení hladiny sérového glutaminu jeho zevní přísun parenterální cestou /12,13/. V rutinním intravenózním klinickém využití volného glutaminu jako nutričního substrátu brání jeho nevhodné chemické vlastnosti, především nestabilita během sterilizace a skladování a omezená rozpustnost. Proto je vhodné rutinní podání

ve formě dipeptidu glutaminu pod firemním názvem Dipetiven. Dipeptiven je 20%-ní roztok N(2)-L-alanyl-L-glutaminu, jehož výhodou je převážně vysoká stabilita a výborná rozpustnost a díky tomu bezproblémová aplikace /14/.

V současnosti je klinický a experimentální výzkum zaměřen na imunomodulační účinky parenterálně podaného glutaminu. Zájem je podpořen prvními výsledky srovnávacích studií.

První klinická studie se syntetickým glutaminovým dipeptidem, prezentovaná Furstem, je z roku 1986. Soubor tvořili pacienti po elektivní resekci kolon a rekta Po dobu 5 dní podávaná parenterální výživa zlepšila dusíkovou bilanci. V kontrolní skupině byli pacienti s izodusíkovou a izoenergetickou parenterální výživou bez glutaminu.

Zlepšení dusíkové bilance bylo spojeno se zachováním nitro-buněčných zásob glutaminu, zatímco u kontrolních pacientů hladiny glutaminu v porovnání s předoperačními hodnotami významně poklesly /15/.

V roce 2002 provedl Dechelotte a Bleichen multicentrickou studii sledující výskyt infekčních komplikací u pacientů hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče /ICU/, kterým byl podávána totální parenterální výživa /TPV/ obohacená glutaminem. Studie zahrnovala celkem 114 pacientů – 38 polytrauma, 65 komplikované chirurgické výkony a 11 septických pacientů při akutní pankreatitidě. Výsledkem byl signifikantně nižší výskyt veškerých infekčních komplikací u sledované skupiny pacientů /16/.

Na experimentálním pokusu prokázal Li, že parenterální podávání glutaminu zlepšuje bariérové funkce respiračního traktu díky zvýšení sekrece a aktivity IgA /17/.

Griffiths a Allen v roce 2002 zveřejnili prospektivní, dvojité slepé sledování u 48 pacientů ICU. Sledované skupiny – glutaminem obohacená parenterální výživa a běžná parenterální nutrice bez obohacení glutaminem. Neshledali signifikantní rozdíl ve výskytu infekčních komplikací v prvních 5-ti dnech, avšak po 5-ti dnech podávání glutaminem obohacené parenterální výživy se objevil jednoznačný trend ke snížení počtu výskytů infekce. Mimo to bylo sledováno přežití pacientů s výskytem katetrové kandidové infekce po dobu 6-měsíců.. Skupina pacientů s výskytem katetrové kandidové infekce, které byla podávána parenterální výživa s glutaminem, měla signifikantně vyšší přežití /18/.

V další studii věnované parenterální aplikaci glutaminu prokázal Lacey v roce 1996 u předčasně narozených novorozenců snížení délky umělé plicní ventilace a časnější přechod na enterální výživu /19/.

Petersson a spol. v roce 91 studovali dlouhodobé účinky pooperační parenterální výživy doplněné glutaminem na proteo-syntézu v kosterních svalech. V glutaminové skupině byl zjištěn významný pokles proteosyntézy /měřený ribozomovým profilem/ méně výrazný než u kontrolní skupiny bez glutaminu /20/.

Barua a spol. referovali v roce 92 o příznivých účincích krátkodobého podávání glutaminu na svalovou proteosyntézu, vyhodnocovanou podle zabudovávání leucinu. Potvrdil se i příznivý účinek přidávání glutaminového dipeptidu do parenterální výživy u rozsáhlých břišních operací na dusíkové hospodářství, úpravu lymfocytů, zachování plazmatické hladiny glutaminu a zkrácení hospitalizace /21/.

Imunomodulačnímu účinku parenterálně podaného glutaminu se věnuje studie Zieglera z roku 92. Parenterální výživa obohacená glutaminem byla podávána pacientům po allogenní transplantaci kostní dřeně. Výsledkem byl potvrzený nižší výskyt infekcí a zkrácení hospitalizace sledovaných pacientů /22/.

Další svoji studii Ziegler potvrdil, že nemocní po parenterální aplikaci glutaminu mají vyšší počet lymfocytů po připojení dárcevské kostní dřeně /23/.

Brown prokázal na souboru 34 nemocných v randomizované studii po transplantaci kostní dřeně, že podání glutaminu zabránilo poklesu proteinu C. /24/

Závěr

Vzhledem k potvrzenému přínosnému působení glutaminu na řadu tkání při enterálním podání a prvních zkušenostech s parenterální aplikací lze oprávněně očekávat přínos i pro pacienty v situaci sepse s vystupňovaným katabolismem, kdy je intravenózní podání jediné možné. Cílem je zvýšení obranyschopnosti podporou imunitního systému a bariéro-

vých vlastností sliznic a snížení incidence infekčních aplikací. Tím vším dosáhnout rychlejšího zvládnutí kritického stavu. Veškeré dostupné informace podporují zařazení glutaminu do managementu léčby kriticky nemocných. Otázkou zůstává užší specifikace konkrétních indikací a dávkování k parenterálnímu podání glutaminem obohacené parenterální výživy.

Literatura

1. Abumrad N. N., Morse E. L., Lochs H., Williams P. E., Adibi S. A. Possible sources of glutamine for parenteral nutrition: impact on glutamine metabolism. *Am. J. physiol.* 1989, 257, E228-E234
2. Penka I., Biofragmentabilní anastomóza gastrointestinálního traktu. Grada 2004, ISBN 80-247-0627-X.
3. Braga M., Gianotti L., Gentilini O., Parisi V., Salis C., Di Carlo V. Early postoperative nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 2001, 29, 242-248
4. Wilhem Z. a kol., Výživa v onkologii. IPVZ Brno, ISBN 80-7013-3962-0
5. Ševčík P., Černý V., Vítovec J. et al., Intenzivní medicína, Galen 2000, 2003, ISBN 80-7262-203-X, 340-342
6. Smith, R. J.: Glutamine metabolism and its physiologic importance. *JPEN* 1990, 42-44
7. Ziegler T. R., Benfell, K., Smith, R. J. et al.: Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *JPEN* 1990, 14 s.137-146
8. Calder P. C. Glutamine and the immune system. *Clin.Nutr.* 1994, 13:2-8
9. Bai M.-J., Jiang Z.-M., Liu Y.-W., Wang W.-T.: Effects of alanyl-glutamine on gut barrier function. *Nutrition* 1996, 12:793-796
10. Barclay L., MD, Glutamine improves outcomes in burn patients, *Crit Care Med.* 2003, 31:2444-2449, 2555-2556
11. Ballard T., Farag A., Branum G. D., Akwardi O. E., Opara E. C. Effect of L-glutamine supplementation on impaired glucose regulation during intravenous lipid administration. *Nutrition* 1996, 12 :349-354
12. Traeger K., Radmacher P., Brinkmann A., Calzia E., Kiefer P. Gastrointestinal tract resuscitation in critically ill patients. *Curr opin Clin Nutr Metab Care* 2001, 4, 131-135
13. Fink M. P. Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. *Crit Care Med* 1991, 19, 627-641
14. Novak F., Heyland D. K. et al. Glutamine supplementation on serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit. Care Med.* 2002, 30/9/2002-9
15. Furst P., Albers S., Stehle P., Pollack L., Mertes N., Puchstein C., Parenteral use of L-alanyl-L-glutamine and glycyl-L-tyrosine in postoperative patients. *clin. Nutr.* 1998, 7: S41-S41
16. Dechelotte P., Bleichne G. et al. Improved clinical outcome in ICU patients receiving alanyl-L-glutamine supplemented TPN. *Espen* 2002
17. Li J., Kudsk K. A., Janu P., Renegar K. B. Effects of glutamine-enriched total parenteral nutrition on small intestinal gut-associated lymphoid tissue and upper respiratory tract immunity. *Surgery* 121 /5/: 542-549
18. Griffiths R., Allen K. et al. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition* 2002, 18:546-552
19. Lacey J. M., Crouch J. B., Benfell K. et al. /1996/ The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants. *J Parenter Enteral Nutrition* 20:281-284
20. Petersson B., Waller S.-O., Von der Decken A., Vinnars E., Wernermann J. The long-term effect of postoperative TPN supplemented with glycyl-glutamine on protein synthesis in skeletal muscle. *Clin Nutr.* 1991, 10/spec.suppl.2/:10-10
21. Barua J. M., Wilson E., Downie S., Weryk B., Cuschieri A., Rennie M. J. The effect of alanylglutamine peptide supplementation on muscle protein synthesis in post-surgical patients receiving glutamine-free aminoacids intravenously. *Proc.Nutr. Soc.* 1992, 51:104-111
22. Ziegler T. R., Young L. S., Benfell K. et al. /1992/ Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann intern Med* 116:821-828
23. Ziegler T. R., Bye R. L., Persinger R. L. et al. /1998/ Effect of glutamine supplementation on circulation lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study *Am J Med Sci* 315: 4-10
24. Brown S. A., Goringe A., Fegan C. et al. /1998/ Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 22:281-284