PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2003 - 1337

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 9/00
A 61 K 31/195
A 61 K 31/22
A 61 K 33/24
A 61 K 33/30
A 61 P 1/14

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.11.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.11.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10057290**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.09.2003**
(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/13163**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/039978**

(71) Přihlašovatel:
FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH, Bad Homburg, DE;

(72) Původce:
Kessler Barbara, Kronberg, DE;
Riedel Angelika, Grävenwiesbach, DE;
Suchner Ulrich, Erding, DE;

(74) Zástupce:
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Enterálně aplikovatelný suplement pro parenterální výživu nebo parciální enterální/orální výživu při kritických onemocněních, chronických onemocněních a u nedostatečně živených

(57) Anotace:

Enterálně podávaný doplněk pro udržení nebo znovuobnovení intestinální střevní bariéry vážně nebo chronicky nemocných jakož i podvyživených pacientů obsahuje ve formě roztoku, vztaženo na jednu denní dávku a) glutamin a/nebo prekurzor glutaminu v množství 15 až 70 g, b) alespoň dvě látky ze skupiny látek působících jako antioxidanty, a c) mastné kyseliny s krátkým řetězcem a/nebo prekurzory mastných kyselin s krátkým řetězcem v množství 0,5 až 10 g.

CZ 2003 - 1337 A3

02.06.03
2003-1337

Enterálně podávaný doplněk k parenterální výživě nebo částečné enterálně/orální výživě vážně nemocných, chronicky nemocných a podvyživených pacientů

Oblast techniky

Vynález se týká doplňku výživy (dále označovaného jako doplněk) enterálně podávaného resp. podávatelného u vážně nemocných (pacientů intenzivní péče nebo operovaných pacientů), chronicky nemocných nebo podvyživených pacientů navíc k parenterální výživě nebo k nedostačující orální výživě, jehož pomocí je možno ve smyslu ochrany předcházet vážným porušením střevní bariéry nebo je, po jejich vzniku, léčit.

Dosavadní stav techniky

Střevní bariéra zahrnuje ve smyslu vynálezu nejen epiteľové vrstvy střevní sliznice, ale také mikroflóru, peristaltiku, produkci hlenu jakož i lokální imunitní obranu, jako složky „gut associated lymphoid tissue" (GALT). Střevní bariéra představuje první obrannou linií proti hrozícímu pronikání patogenních zárodků a toxinů, dále označovanému jako translokace. Význam její „údržby" se ukázal již v souvislosti s ranou enterální výživou vážně nemocných.

Život ohrožující poruchy funkcí jiných orgánů, jako zejména srdce, plic nebo ledvin, je dnes možno do značné míry kompenzovat prostřednictvím náhrady orgánů nebo jiným léčebným zásahem. To však není případ střeva. Střevo se svou životně důležitou bariérovou funkcí bylo proto pro prognózu výše uvedených skupin pacientů mnohokrát nejkritičtějším orgánem.

02.06.03

Za vážné nebo těžce nemocné ve smyslu vynálezu jsou pokládáni pacienti s klinickým obrazem, jaký bývá např. při těžkých nemocích a úrazech, rozsáhlých poraněních, akutních poškození ozářením, těžkých popáleninách, nebo také při velkých operacích, a při poruchách životních funkcí jako dýchání, stability krevního oběhu nebo vylučovacích funkcí. Za chronicky nemocné ve smyslu vynálezu jsou pokládáni pacienti s benigními nebo maligními chronicky stravujícími klinickými obrazy, které probíhají bez ohrožení životních funkcí. Také tito pacienti mohou často jen nedostatečně přijímat obvyklou enterálně/orální výživu kvůli nedostatečnému trávení a vstřebávání, jako například při chronických zánětlivých onemocněních střev s potlačeným imunitním systémem (Morbus Crohn nebo Colitis ulcerosa) nebo u pacientů s nádory. Za podvyživené jsou ve smyslu vynálezu pokládáni pacienti, kteří z nejrůznějších důvodů nemohou v dostatečné míře přijímat potravu, jako například podvyživení geriatričtí pacienti.

V počátečním ošetřování těžce traumatizovaných pacientů byly dosaženy velké pokroky. Výrazně je to dokumentováno snížením rané mortality těchto pacientů. Pozdní mortalita těžce traumatizovaných vážně nemocných pacientů však stále zůstává zatížena vysokým výskytem sepse a celkového selhání orgánů (MOV, Multiorganversagen). Bylo zjištěno, že zhroucení intestinální střevní bariéry gastrointestinálního traktu představuje vstupní místo původců nákazy a toxinů. Po translokaci živých bakterií a toxinů skrze střevní stěnu do portálního oběhu následuje jejich napadení dalších orgánů, jako jater a plic. Zejména buňky retikuloendotelového systému jater a alveolární makrofágy plic se podílejí na zprostředkování následně se vyvíjející stresové reakce. Jsou známy jako místa produkce mediátorů podporujících záněty, jako jsou například interleukin II-1, II-2, faktor nádorové nekrózy TNF-α a prostaglandin E_2. Tyto mediátory jsou

02.06.03

příčinami a modulátory klinicky převažujících všeobecných zánětlivých reakcí, které jsou dále označovány jako „Systemic Inflammatory Response Syndrome" (SIRS, syndrom systémové zánětlivé reakce). Velmi zjednodušeně může být představa systémového zánětu viscerálního původu shrnuta schématem, kde střeva jsou startérem a játra jsou motorem celkového selhání orgánů.

V souladu s novými poznatky jsou výživově-léčebné faktory, jako například stavy podvyživenosti nebo nedostatečné enterální výživy, založeny na jevech bakteriální translokace. To platí zejména pro vážně nemocné, kteří jsou prostřednictvím recidivující intestinální hypoperfúze vystaveni vysokému riziku porušení intestinální střevní bariéry. Stává se stále zřejmějším, že enterální výživa může poskytovat důležitý příspěvek k zachování struktury a funkce intestinální sliznice. Kromě toho existují důkazy nasvědčující tomu, že prostřednictvím enterálního zavádění substrátů je možno minimalizovat rizika bakteriální translokace jakož i z ní vyplývající systémové infekce. Možné výhody rané enterální výživy vážně nemocných je možno v současné době shrnout do čtyř bodů:

1. Raná enterální výživa vážně nemocných přispívá k ochraně intestinální bariéry jakož i k její regeneraci po předcházejícím traumatu sliznice (např. při viscerální hypoperfuzi) a snižuje výskyt infekcí a dysfunkcí orgánů na základě snížení výskytu intestinální translokace.

2. Posttraumatická, v průběhu několika hodin započatá minimální enterální výživa vede ke sníženému uvolňování stresových hormonů a mediátorů a tím k menší spotřebě energie a tím ke snížení katabolismu pacienta.

02.06.03

3. Volba fyziologické enterální cesty aplikace, která zahrnuje viscerální „first pass" efekt, vede ke zlepšení využití substrátu a

4. ke zvýšení snášenlivosti substrátu. Zvýšení zhodnocení substrátu se projevuje, vedle příznivější homeostázy a zlepšení viscerální syntézy proteinů, zlepšením výživového stavu. Zlepšení snášenlivosti substrátu se klinicky projevuje ve snížení vedlejších účinků. To se týká zejména viscerálních orgánů, jako slinivky, jater a střeva, a je znatelné v malém růstu ukazatelů integrity a v lepším získaném intestinálním výkonu vstřebávání. Kromě toho bylo opakovaně pozorováno snížení výskytu gastrointestinálního krvácení.

Podle dnešních názorů proto nesmí být výživa vážně nemocných postavena na úplném obejití intestinálního traktu, pokud střevo může alespoň částečně plnit svou funkci. To může být přeneseno také na chronicky nemocné pacienty, zejména pacienty se zánětlivými onemocněními střev.

Vážně nemocní a chronicky nemocní pacienti se zánětlivými onemocněními střev však často mají jen nedostatečnou gastrointestinální toleranci vůči vysokým objemům obvyklých enterálních výživných roztoků. To platí zejména pro množství nosičů kalorií a dusíku, pokrývající potřebu (glukóza, tuk, aminokyseliny). Objemy obvyklých živných roztoků pokrývajících potřebu při enterálním podávání jsou zpravidla kolem 1,5 až 2 litrů denní dávky (zvláštní výživa) a tito pacienti je těžko snášejí, když jsou podávány jejunální aplikací. Gastrální aplikace je často v důsledku poruch vyprazdňování žaludku zvláště problematická.

Vážně nemocní a chronicky nemocní přitom trpí dlouho trvajícím, těžkým zatížením látkové výměny, postagresním

02.06.03

syndromem, který je při zvýšené klidové spotřebě energie spojen s katabolickou látkovou výměnou. To vede ke zvýšené potřebě vybraných makro- a mikrovživin, jako například glutaminu nebo určitých vitamínu a stopových prvků. Jejich nedostatek je spojen s těžkými omezeními imunity a funkce orgánů a způsobuje zvýšení nemocnosti a úmrtnosti.

Nedostatek určitých živin u vážně nemocných a chronicky nemocných pro udržení nebo znovuobnovení střevní bariéry je založen jednak na nedostatečně možném enterálním zavádění a jednak na zvýšené potřebě těchto substrátů. U těžce podvyživených pacientů může v důsledku deficitu substrátu a následného porušení intestinální střevní bariéry rovněž dojít k translokaci, která i u těchto pacientů může vést k systémovému zánětu, který se sice projevuje slaběji než u vážně a chronicky nemocných, avšak rovněž může vést k infekční komplikacím.

Až dosud se důležité substráty chránící střevní bariéru přivádějí převážně parenterální cestou. Tím způsobem však není dosaženo požadovaného ochranného a terapeutického vlivu na střevní bariéru.

Enterálně podávatelné substráty již byly popsány. Tak například EP-A 875 155 popisuje peri-operační nápoj, který vedle uhlohydrátů obsahuje glutamin nebo prekurzor glutaminu. Z WO 98/41216 je známa kompozice pro prevenci hepatické steatózy, která může vedle komplexotvorného činidla pro kyselinu žlučovou dále obsahovat imunonutrient.

Z WO 92/09277 je známa orálně nebo parenterálně podávatelná kompozice, která vedle volného L-glutaminu obsahuje alespoň jeden derivát L-glutaminu a popřípadě alespoň jeden prekurzor L-glutaminu.

02.06.03

Podstata vynálezu

Vynález je založen na úkolu, poskytnout vážně nemocnému, chronicky nemocnému nebo podvyživenému pacientovi navíc k parenterální výživě nebo k nedostačující enterálně/orální výživě enterálně podávaný nebo podávatelný doplněk pro udržování nebo obnovení funkce střevní bariéry. Další úkol spočívá v tom, poskytnout výživový systém sestávající z parenterální a enterální výživy, uzpůsobený aktuální stresové situaci. Tím má být dosaženo účinku proti hrozícímu „selhání střeva" u vážně nemocných, chronicky nemocných nebo podvyživených pacientů, snížení výskytu stavů selhání orgánů, snížení úmrtnosti a minimalizace doby, kdy je nutná parenterální výživa.

Obecně je tento úkol řešen tím, že navíc k částečné nebo úplné parenterální výživě nebo navíc k nedostatečné enterálně/orální výživě je poskytnut enterálně podávaný doplněk, který je upraven tak, že a) enterálně podávané substráty s ochranným/terapeutickým účinkem na intestinální střevní bariéru jsou odděleny od dodávání substrátů nezbytných ke kvantitativnímu pokrytí potřeby energie a bílkovin; b) je zajištěn „luminálně" (enterálně) potřebný výběr ochranných/terapeutických substrátů; c) je zajištěno ochranné/terapeutické dávkování; a d) ochranné/terapeutické substráty jsou sdruženy, tzn. jsou přítomny v definovaném množstevním poměru, neboť jejich optimální účinky jsou vázány na současné odpovídající poskytnutí všech jednotlivých substrátů.

Konkrétně je tento úkol řešen tím, že enterálně podávaný doplněk obsahuje, vztaženo na jednu denní dávku, v kombinaci a) glutamin a/nebo prekurzor glutaminu v množství 15 až 70 g, b) alespoň dvě látky ze skupiny látek působících jako antioxidanty, a c) mastné kyseliny s krátkým řetězcem a/nebo prekurzory mastných kyselin s krátkým

02.06.03

řetězcem, zejména tributyrin, v množství 0,5 až 10 g, popřípadě spolu s dalšími vždy podle příslušného klinického obrazu orientovanými imunologicko/farmakologickými živinami.

Pod pojmem prekurzory glutaminu se rozumí sloučeniny, které obsahují glutamin, který se uvolňuje při látkové výměně. příklady prekurzorů glutaminu jsou deriváty glutaminu, jako například α-ketoglutarát, jakož i peptidy s krátkým řetězcem obsahující glutamin, jako například di- až dekapeptidy, s výhodou tripeptidy, zvláště výhodně dipeptidy. Příklady tripeptidů jsou X-Gln-X', X-X'-Gln a X-Gln-Gln, kde X a X' jsou přirozeně se vyskytující aminokyseliny.

Výhodné jsou tripeptidy Ala-Gln-Ala, Ala-Ala-Gln, Ala-Gln-Gln, Gly-Gln-Gly, Gly-Gly-Gln, Gly-Gln-Gln, Ala-Gln-Gly, Gly-Gln-Ala, Ala-Gly-Gln a Gly-Ala-Gln.

Příklady dipeptidů jsou X-Gln, kde X jsou přirozeně se vyskytující aminokyseliny. Výhodné jsou dipeptidy Ala-Gln a Gly-Gln.

Množstevní údaje u prekurzorů glutaminu jsou vztaženy na obsah glutaminu v těchto prekurzorech.

Pod pojmem mastné kyseliny s krátkým řetězcem se rozumí karboxylové kyseliny se dvěma až pěti, s výhodou se dvěma až čtyřmi atomy uhlíku. příklady jsou kyselina octová, kyselina propionová, kyselina α-methylpropionová, kyselina pentanová (valerová) a zejména kyselina máselná.

Pod pojmem prekurzory mastných kyselin s krátkým řetězcem se rozumí sloučeniny, které obsahují mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které se uvolňují látkovou výměnou. Jejich příklady jsou soli nebo estery mastných kyselin s krátkým řetězcem. Estery mohou být odvozeny od jedno- nebo vícesytných alkoholů. Příklady esterů jsou

02.06.03

methyl- nebo ethylester, fosfolipidy nebo estery glycerinu. Estery vícesytných alkoholů mohou být přítomny vedle mastných kyselin s krátkým, nebo také středním nebo dlouhým řetězcem. S výhodou jsou v případě esterů vícesytných alkoholů s různými mastnými kyselinami všechny kyselinové zbytky odvozeny od mastných kyselin s krátkým řetězcem.

Výhodné jsou estery mastných kyselin s krátkým řetězcem s glycerinem, zvláště výhodný je trubutyrin (triester kyseliny máselné s glycerinem). Množstevní údaje týkající se prekurzorů mastných kyselin s krátkým řetězcem jsou vztaženy na obsah mastné kyseliny s krátkým řetězcem v tomto prekurzoru.

Pod pojmem imuno/farmakologické živiny se rozumí složky výživy, které jsou v celkové denní dávce enterálně popř. parenterálně podávané výživy obsaženy ve vyšších koncentracích než by odpovídalo doporučeným dávkám podle RDA (Recomended Dietary Allownaces, doporučený potravní příjem). Tento koncept výživy s imunologicko/farmakologickými živinami, působící navíc k parenterální výživě nebo navíc k nedostačující částečné orálně/enterální výživě přímo na střevní sliznici a prostřednictvím portálního oběhu na játra, slouží ke kompenzování lokálně vyvolaného poklesu koncentrace substrátu a s tím spojeného omezení popř. výpadku životně důležitých funkcí látkové výměny, k podpoře imunitního systému a/nebo určitých biochemicko/ fyziologických procesů látkové výměny nebo s výhodou k regulaci a zajištění integrity intestinální střevní bariéry.

Pod pojme denní dávka se rozumí objem doplňku podle vynálezu, který má být podáván při příslušné aplikaci. Typické denní dávky mohou činit až 2000 ml, s výhodou jsou v rozmezí 200 až 1000 ml a nejvýhodněji 400 až 500 ml.

02.06.03

Doplněk podle vynálezu slouží také pro všechny výše uvedené skupiny pacientů, u kterých musí být výživa zajištěna parenterálně nebo může být jen částečně prováděna enterálně/orálně, jako enterálně podávaná nebo podávatelná přídavná výživa. S doplňkem podle vynálezu je umožněno rozhodující zlepšení funkcí střevní bariéry a tím i prognózy pacientů, která je funkcí střevní bariéry ovlivněna. Dosavadní praxe rané enterální výživy popř. enterální minimální výživy nemohla tento terapeutický přínos poskytnout, neboť byla v podstatě zaměřena na kvantitativně spolehlivé dodávání energie a bílkovin. Teprve doplněk podle vynálezu poskytuje nezbytné koncentrace a množstevní poměry substrátů, které jsou nezbytné pro zachování struktury a funkce rychle proliferující tkáně, jako buněk sliznice nebo imunokompetentních buněk. Enterální dodávání vysokých dávek dále popsaných substrátů v doplňku podle vynálezu má největší význam pro zachování (ochrana) nebo znovuvytvoření (terapie) střevní bariéry.

Podle vynálezu je enterální doplněk nízkoenergetický, zatímco jako hlavní zdroj pro dodávání nosičů energie a dusíku, vody a elektrolytů slouží, zejména na začátku umělé výživy vážně nemocných parenterální výživa. Enterální doplněk, rozpuštěný ve vhodném rozpouštědle, s výhodou ve vodě, se podává orálně nebo prostřednictvím sondy umístěné v gastrointestinálním prostoru v denní dávce, která obvykle nepřekročí 1 litr. Doplněk podle vynálezu může, vedle rozpuštěných složek, obsahovat také dispergované, suspendované a/nebo emulgované složky.

S výhodou se na začátku ošetřování vážně nebo chronicky nemocných začíná s objemem denní dávky doplňku 500 ml. S postupným zlepšováním celkového stavu pacienta pak může být zvýšeno také dodávání nosičů energie a dusíku pro pokrytí potřeby kalorií a bílkovin jakož i vody a elektrolytů prostřednictvím enterální aplikace.

02.06.03

Složení substrátu podle vynálezu je v souladu s danými objemy různé, přičemž v následujícím bude rozlišováno mezi doplňkem I (menší objem, například 500 ml) a doplňkem II (větší objem, například 1000 ml).

Doplněk I:

Enterálně podávanný doplněk I podle vynálezu obsahuje, vedle glutaminu a/nebo prekurzoru glutaminu a mastné kyseliny s krátkým řetězcem a/nebo jejího prekurzoru, jako například tributyrinu, jako podstatné složky dále alespoň dva, s výhodou však více antioxidnatů nebo antioxidačně působících živin, kterými mohou být např. vitamín C, vitamín E, S-adenosylmethionin, cystein, cystin, taurin, glutathion, selen, zinek, polyfenoly a karotenoidy, s výhodou β-karoten, které obecně slouží k zachování intestinální střevní bariéry, a které se zejména synergickým efektem účastní potlačování volných radikálů vznikajících oxidačním stresem.

S výhodou může enterální doplněk podle vynálezu dále obsahovat prekurzorové látky pro syntézu DNA a RNA, s výhodou ve formě nukleotidů. Dále může doplněk podle vynálezu obsahovat substráty, za normálních podmínek vytvářené z balastních látek mikroorganismy a příznivě ovlivňující metabolismus kolonocytů, jako například jednu nebo více látek s kalciumantagostickým účinkem, zejména glycin.

Tento na glutamin bohatý doplněk s antioxidanty a mastnými kyselinami s krátkým řetězcem a/nebo jejich prekurzory, například tributyrinem, ke kterému se s výhodou přidávají dále nukleotidy a/nebo glycin, je určen k enterálnímu podávání podvyživeným a vážně nebo chronicky nemocným pacientům na začátku léčení navíc k úplné parenterální výživě nebo navíc k enterálně/orální výživě. Místo uvedených látek mohou být použity také fyziologicky

02.06.03

stejně působící sloučeniny, například místo glutaminu α-ketoglutarát.

Doplněk může být pacienty přijímán buď orálně, nebo prostřednictvím sondy. Doplněk s výhodou rozpuštěný ve vodě se s výhodou rozdělí na denní dávky a předloží se, v tomto případě například jako 500 ml roztoku, do pytlíku nebo lahve. Může však být rozdělen také na objem například 250 ml, přičemž pak jsou množstevní údaje týkající se denní dávky vztaženy na objem 500 ml.

Protože na začátku ošetřování vážně nebo chronicky nemocných ve smyslu vynálezu jsou nosiče energie a dusíku potřebné pro úplnou výživu podávány pokud možno parenterálně, neboť při enterálním podávání by byly těžko snášeny nebo vůbec nesnášeny, musí být enterálně podávaný doplněk I na začátku ošetřování prakticky nekalorický, tzn. celkové množství energie by nemělo překročit 400 kcal/den. Z toho důvodu by enterální doplněk podle vynálezu určený pro začátek ošetřování vážně nemocných nebo chronicky nemocných měl být, s výjimkou složky c), prostý tuku, a jako bílkoviny by měl obsahovat nejvýše aminokyseliny glutamin, glycin a popř. alanin (například v dipeptidu spolu s glutaminem) a cystein (jako antioxidant), a množství uhlohydrátů v denní dávce by nemělo překročit nejvýše 20 g (s výhodou ve formě maltodextrinů).

Příklady použití doplňku I jsou:

- Pro parenterálně vyživované pacienty bez kontraindikace enterálního dodávání substrátu při současně vysoké nesnášenlivosti vůči obvyklým enterálním výživovým roztokům (např. při SIRS, sepci, při terapii vysokým dávkováním katecholaminu, při celkovém selhání orgánů a popáleninách),
- při velké břišní chirurgii,

02.06.03

- pro pacienty, kteří musí před diagnostickými a operačními zákroky zůstat nalačno,
- při zánětlivých onemocněních střev (M. Crohn, Colitis ulcerosa),
- při mukotitidě nebo stomatitidě (po chemoterapii, radioterapii, transplantaci kostní dřeně),
- při syndromu krátkého střeva,
- při akutní pankreatitidě.

Vynález se týká také použití výše uvedených složek a) až c) k výrobě enterálně podávaného doplňku pro ošetřování výše uvedených nemocí.

Doplněk II

Po znatelné stabilizaci střevní funkce, kdy již mohou být snášeny větší objemy než například 500 ml doplňku I, může být část parenterální úplné výživy aplikována prostřednictvím enterálního doplňku II, upraveného k tomu účelu. V tom případě mohou být do enterálního doplňku navíc k živinám, které jsou obsaženy již v maloobjemovém počátečním doplňku (doplňku I), přidáno, vztaženo na denní dávku, až 30 g bílkovin, zejména ve formě bílkovinného hydrolyzátu ze syrovátky, a/nebo až 45 g tuku, zejména ve formě triglyceridů se středně dlouhým (C_6-C_{12}) řetězcem a esenciálních mastných kyselin. Denní dávka uhlohydrátů (s výhodou ve formě maltodextrinu) ve velkoobjemovém enterálním doplňku II pro podvyživené a vážně nemocné nebo chronicky nemocné pacienty pak může být, vedle případné částečné parenterální výživy, zvýšena například na 115 g.

Kromě toho je výhodné přidávat k doplňku II podávanému navíc k částečné parenterální výživě až nejvýše 1 mg chrómu, s výhodou ve formě chloridu chromitého.

Doplněk pro podávání podvyživeným nebo vážně nemocným nebo chronicky nemocným pacientům vedle případné

02.06.03

parenterální výživy nebo vedle částečné enterálně/orální výživy uvedeného složení může mít pro denní dávku objem až 1000 ml a může obsahovat až 1000 kcal. Tento doplněk pak může být rozdělen na objemy 1000 ml, 500 ml a 250 ml, přičemž množstevní údaje týkající se denní dávky jsou vztaženy na objem 1000 ml.

Příklady použití doplňku II jsou:

- Pro parenterálně vyživované pacienty bez kontraindikace enterálního dodávání substrátu při méně výrazné nesnášenlivosti vůči obvyklým enterálním výživovým roztokům,
- pro výživu
  - při chronických onemocněních střev,
  - geriatrických pacientů,
  - při neurologických poruchách,
  - při mukotitidě/stomatitidě,
  - při tumorové kachexii,
  - pro preventivní předoperační výživu.

Vynález se týká také použití výše uvedených složek a) až c) pro výrobu enterálně podávaného doplňku pro ošetřování výše uvedených nemocí.

Následující množstevní údaje pro příslušné substráty v doplňku podle vynálezu, vztažené na denní dávku, představují vyváženou směs pro podvyživené jakož i vážně nebo chronicky nemocné pacienty, přičemž mohou být vyrovnány a tím léčeny katabolickým zatížením způsobené ztráty anebo, ve smyslu ochrany, ještě před prolomením intestinální střevní bariéry zachyceny již na začátku onemocnění vznikající stavy nedostatečnosti. Přitom je zajištěn synergický účinek substrátů dodávaných v kombinace, a může být zamezeno vzniku nerovnováhy s následnými poruchami látkové výměny při jinak samostatném podávání jednotlivých substrátů.

02.06.03

Glutamin představuje pro zdravé osoby neesenciální aminokyselinu a hraje ústřední roli jako mezistupeň v metabolismu dusíku. Glutamin slouží jako donor dusíku při syntéze purinů, pyrimidinů, nukleotidů, aminocukrů a glutathionu, a představuje nejdůležitější látku pro vytváření amoniaku v ledvině (regulace acidobázické rovnováhy). Glutamin dále slouží jako látka pro transport dusíku mezi různými tkáněmi. Glutamin je také nejdůležitějším nositelem energie pro látkovou výměnu buněk gastrointestinálního traktu (enterocytů, kolonocytů), jakož i pro rychle proliferující buňky, například imunitního systému.

U vážně nemocných, např. pacientů po plánované operaci, po větším úrazu, při popáleninách, infekcích nebo také v rámci pankreatitidy, nastávají zvýšené katabolické a metabolické stavy, nezávisle na aktuálním stavu výživy, se značným snížením koncentrace glutaminu ve svalových buňkách. Kromě toho se periferní zásoby glutaminu při katabolické stresové situaci nebo u hostitelů tumorů rychleji odbourávají, přičemž aminokyseliny jako zdroj energie jsou přednostně dopravovány k trakčníku popř. tumorům. Urychlené odbourávání pak vede k ochuzení o glutamin, což má za následek, že glutamin chybí enterocytům a imunocytům. Proto bylo navrženo pokládat glutamin při katabolickém stresu, například traumatu nebo sepsi, za podmínečně esenciální aminokyselinu (srv. EP-A 238 553).

Proto je výhodné při léčení stresovaných a podvyživených pacientů provádět přídavnou luminální (enterální) výživu střeva glutaminem pro zlepšení funkce střevní bariéry a imunity. Koncentrace glutaminu by přitom měla být v rozmezí 15 až 70 g, s výhodou 20 až 50 g, zejména 20 až 45 g na denní dávku. Jestliže se doplněk ve formě roztoku vyrábí krátce před jeho zamýšleným podávání, může být glutamin přidán volný nebo ve formě di- nebo tripeptidu

02.06.03

a Ala a/nebo Gly. Jestliže je předpokládáno skladování hotového roztoku doplňku a/nebo sterilizace roztokového doplňku, přidává se glutamin s výhodou ve formě dipeptidu s Ala nebo Gly. V tom případě jsou množstevní údaje vztaženy na hmotnostní podíl glutaminu v příslušném dipeptidu.

Je známo, že podvyživení nebo kriticky popř. chronicky nemocní jsou vystaveni zvýšenému oxidačnímu stresu, jaký lze např. zvláště výrazně pozorovat po ischemickém/reperfúzním poškození. Přitom dochází k deregulaci enzymových systémů, což má za následek zvýšený výskyt toxických kyslíkových radikálů. Pro obranu proti oxidativnímu stresu uschovává tělo za normálních podmínek rezervoár různých redukujících sloučenin (antioxidantů), jako např. kyseliny askorbové, karotenoidů, kyseliny dihydroliponové. Jako antioxidanty mohou účinkovat také stopové prvky, jako např. selen a zinek. Tyto endogenní antioxidanty však při podvýživě, při chronických onemocněních nebo po intenzivní stresové události, které může být vystaven vážně nemocný pacient, nedostačují pro zachycení vysoké koncentrace vytvářených volných radikálů nebo pro zamezení jejich vzniku. To způsobuje, že v rámci celkového zánětu se dále zhoršuje patologický klinický obraz systémového zánětu. Proto je přiměřené podávání antioxidantů indikováno tehdy, když má působit proti účinku volných radikálů a jimi způsobenému oxidačnímu poškození.

Kromě toho je známo, že antioxidanty při odstraňování volných radikálů v organismu účinkují vzájemně synergicky pokud jde o jejich regeneraci, tím, že tvoří antioxidantovou spirálu. Tak například vitamín C, vitamín E, glutathion a NADP se oxidují a po své redukci získávají znovu zpět svou aktivitu. Takováto antioxidantová spirála je doložena také pro vzájemné působené vitamínu C a E, selenu a zinku.

02.06.03

Kvůli vzájemně se doplňujícím antioxidačních účinků různých substrátů je účelné v kombinaci s doplňkem podle vynálezu vedle obou dalších podstatných složek (glutaminu a mastných kyselin s krátkým řetězcem nebo jejich prekurzorů) přidat alespoň dva dále uvedené antioxidanty, s výhodou více antioxidantů, zejména vitamín C a E, β-karoten a stopové prvky selen a zinek.

Příklady antioxidantů jsou vitamíny a antioxidačními vlastnostmi, jako například vitamín C nebo vitamín E; aminokyseliny nebo deriváty aminokyselin s antioxidačními vlastnostmi, cystein, cystin nebo glutathion; aminosulfonové kyseliny, jako například taurin; stopové prvky s antioxidačními vlastnostmi, jako například selen nebo zinek; polyfenoly a karotenoidy, s výhodou β-karoten.

Potřeba vitamínu C u podvyživených, chronicky nebo vážně nemocných pacientů je vyšší než u zdravých. Tak například bylo zjištěno, že koncentrace kyseliny askorbové v plazmě pacientů intenzivní péče, navzdory podávání 200 mg vitamínu 'C denně, leží zřetelně pod normální hodnotou zdravých. U zvířat s popáleninami bylo možno prostřednictvím časného podávání velkých množství kyseliny askorbové zmenšit množství tekutiny potřebné pro terapii kritických stavů. Protože vitamín C hraje roli také při syntéze kolagenů, jsou u takovýchto chorobných stavů vysoké dávky kyseliny askorbové o to výhodnější, že jsou potřebné pro hojení ran. Proto je možno pokládat vysoké dávky vitamínu C v enterálním doplňku I a II za vhodné vyrovnání projevů nedostatku vitamínu C, které jinak vznikají u podvyživených, chronoicky nebo vážně nemocných pacientů. V enterálním doplňku podle vynálezu proto může být obsažen vitamín C v množství 0,5 až 4 g, s výhodou 1 až 2,5 g na denní dávku.

V lipidech rozpustný vitamín E (tokoferol) chrání bílkoviny, nukleové kyseliny a především v membránách

02.06.03

zabudované nenasycené mastné kyseliny před oxidací kyslíkovými radikály. Vážně nebo chronicky nemocní pacienti vykazují velmi nízké hladiny vitamínu E. Podstatnou příčinou sekundárních poškození po traumaticky způsobených poškození lidské lebky jsou poškození volnými radikály. Experimentálně bylo prokázáno, že časný přídavek α-tokoferolu nebo α-tokoferolu v kombinaci s kyselinou askorbovou může snížit obsah produktů peroxidace lipidů v mozku, čímž působí ochranným účinkem proti rozšíření poškození buněk. Enterální doplněk podle vynálezu může obsahovat vitamín E v množství 0,2 až 2 g, s výhodou 0,3 až 1,2 g na denní dávku.

V literatuře je hodně důkazů toho, že karotenoidy, zejména β-karoten, kromě své známé schopnosti zachycovat excitované stavy tripletového a singletového kyslíku, mohou zachycovat také peroxidové radikály a jiné formy aktivního kyslíku. Tyto vlastnosti mají význam zejména při reperfúzních poškozeních. Vychází se z toho, že u pacientů s ischemickým/reperfúzním poškozením tkáně je produkováno značné množství singletového kyslíku, přičemž β-karoten představuje specifický prostředek pro neutralizaci těchto zvláště reaktivních sloučenin kyslíku. V denní dávce enterálního doplňku I nebo II může být obsaženo 5 až 80 mg, s výhodou 10 až 60 mg β-karotenu.

Selen představuje, jakožto strukturní prvek aktivního centra glutathion-peroxidázy, podstatnou složku systému intracelulárních antioxidantů. Tento na selenu závislý enzym hraje hlavní roli při ochraně buněk před poškozením peroxidací, zejména peroxidací lipidů. Selen tedy přímo hraje roli při regulaci zánětlivých procesů.

Při systémové zánětlivé reakci nebo sepsi podléhají pacienti silnému oxidačnímu stresu. U těchto pacientů se ukazuje rychle silně snížená hladina selenu, která je

02.06.03

spojena s narůstajícími ztrátami ledvinami jakož i s redukcí aktivity peroxidázy a přírůstkem produkce peroxidace lipidů. Někteří pacienti se specifickým klinickým obrazem jsou přitom zvláště náchylní: pacienti s popáleninami a traumaty, jakož i pacienti při hemodialýze. Výhodná denní dávka selenu pro enterální doplněk je 0,2 až 1 mg, s výhodou 0,2 až 0,6 mg, pro dosažení normalizace různých biologických funkcí podvyživených jakož i chronicky nebo vážně nemocných.

Zinek představuje podstatný kofaktor pro více než 100 enzymů. Je možno ukázat, že při nedostatku zinku je nepříznivě ovlivněna funkce T-buněk a aktivita přirozených obranných buněk. Kromě toho lze pozorovat také omezení jak s antigenem spojené imunoregulační funkce makrofágů, tak také uvolňování interleukinu-1. Agresivní látková výměna podvyživených, jakož i vážně nebo chronicky nemocných pacientů je příčinou zvýšené ztráty zinku močí. U pacientů s popáleninami může nastat také nedostatek zinku v důsledku ztrát kůží a u traumatických pacientů v důsledku zvýšené diurézy. Vždy podle druhu nemoci se navrhuje přídavek 15 až 40 mg zinku. Pro zlepšení imunologického stavu vážně nemocných je proto enterální doplněk I a II podle vynálezu opatřen denní dávkou zinku 10 až 60 mg, s výhodou 20 až 40 mg.

Pojem mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA) zahrnuje kyselinu octovou, kyselinu propionovou, kyselinu máselnou a kyselinu pentanovou (C_2-C_5). Ty mohou být vytvořeny mikrobiální fermentací uhlohydrátů v gastrointestinálním traktu savců. Butyrát se vyskytuje na přírodní bázi v různém ovoci a zelenině. Nejvydatnější zdroj je mléčný tuk (máslo) (3-4 % butyrátu), kde se vyskytuje jako ester glycerinu.

Acetát, propionát a butyrát jsou vytvářeny střevními bakteriemi v téměř konstantním molárním poměru 60:25:15 a

02.06.03

jsou rychle absorbovány intestinální sliznicí. Jsou relativně kaloricky bohaté, jsou metabolizovány intestinálním epitelem a játry a stimulují absorpci vody a sodíku v tlustém střevě. Působí tropicky na intestinální tkáň. Navíc slouží jako výživa a účinkují jako esenciální látky, neboť funkce orgánů je oslabena, jestliže chybí.

Prekurzory pro výrobu SCFA jsou balastní látky. Proto je možno na tvorbu CSFA působit prostřednictvím změny balastních látek. Naopak, prostřednictvím odstranění balastních látek z výživy lze koncentraci butyrátu značně snížit. Kromě toho je možno ukázat, že butyrát představuje výhodný energetický substrát pro kolonocyty. Butyrát hraje roli také roli při zamezení určitých druhů kolitidy. Při experimentálním syndromu krátkého střeva způsobuje přídavek butyrátu k enterální výživě urychlený únik aminokyselin z portálního oběhu, což ukazuje na to, že butyrát vyvíjí svůj tropický účinek hlavně ve střevě a přes střevo. Je možno také ukázat, že po orálním podávání glycerintributyrátu v denních dávkách 50 až 400 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 3 týdnů je možno koncentrace butyrátu v plazmě zvýšit až asi na 0,5 mMol/l, aniž by byly pozorovány toxické vedlejší účinky (srv. B.A.Conley aj., Clinical Cancer Research, sv. 4, 629-634, 1998).

Tak je možno předpokládat, že mastné kyseliny s krátkým řetězcem, jako například butyrát, jako přídavné látky enterálního doplňku I a II, mohou přispět ke zlepšení trávení a absorpce ve střevě. Proto jsou tyto sloučeniny nebo jejich deriváty, jako například tributyrin, obsaženy v doplňku podle vynálezu v denní dávce 0,5 až 10 g, s výhodou 1 až 6 g.

Pro podporu a zlepšení imunologického stavu podvyživených jakož i vážně a chronicky nemocných pacientů je potřebná zvýšená proliferace imunitních buněk, což je

02.06.03

podmíněno zvýšenou rychlostí syntézy DNA a RNA. Při infekci následující po traumatu existuje tedy zvýšená potřeba nukleotidů, pro umožnění požadované produkce imunitních buněk. Syntéza polynukleotidových řetězců DNA a RNA z odpovídajících energeticky bohatých desoxyribonukleosid- nebo ribonukleosidtrifosfátů je katalyzována vždy příslušnou DNA nebo RNA-polymerázou. Energeticky bohaté desoxyribonukleosid- nebo ribonukleosidtrifosfáty vznikají fosforylací příslušných dezoxyribonukleosid- nebo ribonukleosidmonofosfátů (tj. nukleotidů).

Nukleotidy tedy představují důležité složky pro syntézu DNA a RNA. Požadovaná syntéza nukleotidů vyžaduje dostatečná množství purinů a pyrimidinů. U zdravých jsou efektivně absorbovány z potravy, ve které jsou normálně obsaženy v množství 1 až 2 g denně. Puriny a pyrimidiny se buď nově syntetizují nebo se získávají reakcemi látkové výměny nukleotidů (Salwage-pathway), při kterých jsou meziprodukty odbourávání nukleových kyselin uchráněny před úplným odbouráním a mohou být znovu použity pro novou výstavbu nukleových kyselin. Tím může buňka ušetřit velké množství energie.

Při dostatečném příjmu bílkovin představuje u zdravých nová syntéza hlavní zdroj pro udržení dostatku nukleotidů, přičemž glutamin je hlavním donorem dusíku.

U podvyživených a vážně nebo chronicky nemocných může být omezena dostatečná dostupnost nukleových kyselin, neboť při katabolickém zatížení je nová syntéza enzymů zřejmě narušena, což vede k nedostatku nukleotidů. Omezená dostupnost nukleotidů má pak za následek omezení funkce T-buněk, snížení aktivity přirozených obranných buněk, zpožděnou hostitelskou reakci, potlačení proliferace lymfocytů jakož i sníženou produkci interleukinu-2. Je možno ukázat, že u vážně nemocných snižuje odstranění nukleotidů

02.06.03

z výživy schopnost fagocytózy jakož i zhoršuje odstraňování experimentálně přiváděných patogenů. Prostřednictvím obnovy přijímání nukleotidů v potravě se většina těchto účinků stává reverzibilními.

Podle výhodného provedení se proto do enterálního doplňku podle vynálezu přidávají, pro ochranu a zlepšení imunologického stavu, prekurzory syntézy DNA, RNA a/nebo energeticky bohaté fosfáty, zejména ve formě nukleotidů, s výhodou z kvasnic. Denní dávka by měla být s výhodou v rozmezí 1,5 až 15 g, zvláště výhodně 2 až 6 g.

Dalšími přísadami enterálního doplňku podle vynálezu mohou být ribóza, kyselina listová, B-vitamín a kyselina lysofofatidová.

Glycin je neesenciální aminokyselina a je obvykle obsažen ve všech roztocích pro umělou výživu. Podle novějších má glycin cytoprotektivní, jakož i protizánětlivé aantineoplastické vlastnosti. Kromě toho je možno ukázat, že při hypoxii (sníženém parciálním tlaku O_2) udržuje glycin integritu buněčné membrány a tím může bránit uvolňování intracelulárních enzymů. Po podávání lipopolysacharidů může glycin brzdit syntézu a uvolňování proinflamatorických cytokinů a eikosanoidů v Cu-buňkách jater, čímž snižuje hladinu Ca v cytosolu.

Pro své Ca-antagonistické účinky, v důsledku tlumícího účinku na vznik zánětlivě působícího cytokinu a eikosanoidů (2. a 4. skupiny) s výhodou vyvíjené na imunologický stav, může být glycin s výhodou přidáván do doplňku podle vynálezu v množství 5 až 70 g, zvláště výhodně 10 až 40 g, vztaženo na denní dávku. Jestliže je glycin použit spolu s glutaminem jako dipeptid, je množství vztaženo na hmotnost glycinu v dipeptidu.

02.06.03

Podle zvláště výhodného provedení obsahuje doplněk podle vynálezu, vztaženo na denní dávku, 20 až 45 g, s výhodou 30 g glutaminu, 5 až 20 g, s výhodou 10 g glycinu, 1,5 až 5 g, s výhodou 2 g nukleotidů, 0,5 až 5 g, s výhodou 1 g tributyrinu, 5 až 50 g maltodextrinu, 2 až 30 mg, s výhodou 10 mg β-karotenu, 200 až 1000 mg, s výhodou 500 g vitamínu E, 500 až 2000 mg, s výhodou 1500 g vitamínu C, 200 až 600 μg, s výhodou 300 μg selenu a 10 až 30 mg, s výhodou 20 mg, zinku.

Již dlouho je známo, že chróm je spojen se zlepšením snášenlivosti glukózy, a že nedostatek chrómu zhoršuje využitelnost glukózy. Je možno ukázat, že u nemocných s diabetes mellitus, nezávislých na inzulínu, se vrací potřeba inzulínu, což ukazuje na to, že chróm zvyšuje účinek inzulínu.

U podvyživených a vážně nebo chronicky nemocných pacientů může nastat silná rezistence vůči inzulínu, takže u těchto pacientů může být přídavné podávání chrómu vhodným terapeutickým opatřením. Je možno ukázat, že trojmocný chróm je netoxický. Také autopsie jedné pacientky ženského pohlaví, která dostávala 21 let chróm v parenterální formě, neukázala žádné karcinogenní vlastnosti.

Proto je výhodné přidávat navíc k enterálně podávanému doplňku parenterální částečné výživy až maximálně 1 mg chrómu.

Další možné složky doplňku podle vynálezu jsou bílkoviny, které mohou být obsaženy v množství až 30 g, vztaženo na denní dávku, a/nebo přídavné (navíc k obsahu mastných kyselin s krátkým řetězcem nebo jejich prekurzorů) tuky, které mohou být obsaženy v množství až 45 g, vztaženo na denní dávku.

02.06.03

Bílkoviny jsou použity s výhodou ve formě bílkovinného hydrolyzátu.

Přídavné tuky mohou být mastné kyseliny se středním a/nebo dlouhým řetězcem, nasycené nebo nenasycené. Mohou být použity také deriváty těchto mastných kyselin, jako například soli, estery, zejména estery s glycerinem nebo fosfolipidy, nebo aminy. Mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem mají 6 až 12 atomů uhlíku. Mastné kyseliny s dlouhým řetězcem mají 13 až 22 atomů uhlíku.

Lipidy mohou mít úlohy vycházející z jejich funkce nosiče energie nebo buněčného stavebního prvku. Lipidy je třeba pokládat za farmakologické účinné látky, které mohou být dodávány prostřednictvím výživy. To se týká zejména vícenásobně nenasycených mastných kyselin (PUFA).

S enterálním přijímáním zvýšeného množství n-3 vícenásobně nenasycených mastných kyselin (n-3 PUFA), například kyseliny eikosapentanené (EPA) a dokosahexaenové (DHA) z rybího tuku, mění se poměr n-3 ku n-6 PUFA ve spektru fosfolipidů ve prospěch n-3 PUFA. To má vliv na imunologickou funkci, což přináší dva dopady, které navíc mohou podléhat protisměrným účinkům:

1. Změna fluidity memrány, a
2. Změna uvolňování lipidů vázaných membránou, které vznikají hydrolýzou membránově stálých fosfolipidů.

Ad 1) Změny fluidity mohou ovlivnit receptorové vázání cytokinů a dalších agonistů. Stav fluidity membrány má navíc vliv na intracelulární přenos signálu, což se projevuje například na aktivitě G-proteinů a následně může vést ke změnám aktivity enzymových systémů (adanylát-kinázy, fosfolipázy A_2, fosfolipázy C). Vedle toho jsou vícenásobně nenasycené mastné kyseliny důležitými prekurzory vzniku takzvaných „second messenger", jako diacylglycerinu a

02.06.03

ceramidů. Aplikace rybího tuku je proto spojena s hlubokými změnami intracelulárního přenášení signálu, které může mít vliv na produkci a uvolňování cytokinů, interleukinů a interferonů.

Ad 2) Účinkem enzymu fosfolipázy A_2 mohou být uvolňovány PUFA z membránových fosfolipidů. Po hydrolýze se účastní jako prekurzory vytváření lipidových mediátorů. Prostřednictvím cyklooxygenázy a lipoxygenázy se vícenásobně nenasycené mastné kyseliny přeměňují na eikosanoidy. Nejdůležitější výhody eikosanoidů odvozených od n-3 PUFA ve srovnání s eikosanoidy odvozenými z n-6 PUFA mohou být shrnuty následovně:

1. Thromboxan A_3 (TxA_3) odvozený prostřednictvím cyklooxygenázy z kyseliny eikosapentaenové (EPA) má menší agregační a tím protrombotický účinek na trombocyty než TxA_2 odvozený z n-6 PUFA.
2. EPA se prostřednictvím lipooxygenázy přeměňuje na LTB_5, který má podstatně menší aktivitu než LTB_4 (z n-6 PUFA) a tedy značně sníženou chemotakticky indukovanou migraci jakož i menší endotheliální adherenci imunokompetentních buněk.
3. PGE_2 odvozený od n-3 PUFA má zřetelně menší imunosupresivní účinek než PGE_2, odvozený od n-6 PUFA.

Prostřednictvím tohoto mechanismu ovlivňuje n-3 PUFA imunitní odpověď při traumatu nebo infekci dvojím způsobem:

1. Dochází ke snížení často nastávající hyperzánětlivosti.
2. Za podmínek stresové látkové výměny dochází k zesílení imunologické obranné funkce.

Ad 1) je možno ukázat, že hyperzánětlivé procesy mohou být zeslabeny prostřednictvím zvýšeného podávání n-3 mastných kyselin proti n-6 mastným kyselinám. Zejména EPA snižuje uvolňování proinflamatoricky působících cytokinů jako IL-1, IL-6 a TNF-α, -β. Kromě toho vede dávka rybího

02.06.03

tuku ke snížení uvolňování proinflamatorických látek jako leukotrienu B_4 a PAF, jakož i ke sníženému lokálnímu vzniku thromboxanu A_2. Zvláště na příkladu Morbus Crohn a Colitis Ulcerosa je možno ukázat, že prostřednictvím dietetického přívodu rybího tuku je možno zmírnit projevy zánětu.

Ad 2) U vážně nemocných se projevuje zvýšený vliv n-3 PUFA na obrannou funkci buněk, který přináší snížení prostaglandinů 2. skupiny (např. PGE_2) spolu se sníženou zpětnou vazbou a s tím spojený propagační účinek na obrannou funkci buněk. Tato představa je podpořena zjištěním, že dávka n-3 PUFA při SIRS nebo sepsi zvyšuje produkci cytokinu, optimalizuje obraz antigenů, zesiluje proliferaci splenocytů, zlepšuje schopnost opsonizace a snižuje úmrtnost.

Výhody enterálního podávání n-3 PUFA mohou být shrnuty následovně:

1. Snížení zánětlivé imunitní odpovědi.
2. Obnovení obranné funkce imunokompetentních buněk zmenšením uvolňování PGE_2 způsobenému stresem.
3. Antiarytmické vlastnosti.
4. Antitrombotické vlastnosti.
5. Zachování mikrocirkulace.

Z tohoto důvodu sestává tukový podíl (maximálně 45 g tuku) v doplňku II z triglyceridu (MCT) a s výhodou z rybího tuku, který je, jak je známo, bohatý na n-3 mastné kyseliny EPA a DHA. N-3 mastné kyseliny jsou přítomny s výhodou ve formě triglyceridu. Doplněk II pak s výhodou může obsahovat 5 až 15 g, zvláště výhodně 6 až 10 g n-3 mastných kyselin, vztaženo na denní dávku. Rybí tuk může být s výhodou použit samostatně nebo ve směsi v takovém poměru, že je poměr n-3 mastných kyselin k n-6 mastným kyselinám asi 1:1.

02.06.03

Podle zvláště výhodného provedení obsahuje doplněk podle vynálezu, vztaženo na denní dávku, 20 až 45 g, s výhodou 30 g glutaminu, 5 až 20 g, s výhodou 10 g glycinu, 1,5 až 5 g, s výhodou 2 g nukleotidů, 0,5 až 5 g, s výhodou 1 g tributyrinu, 5 až 100 g, s výhodou 90 g maltodextrinu, 2 až 30 mg, s výhodou 10 mg β-karotenu, 200 až 1000 mg, s výhodou 500 g vitamínu E, 500 až 2000 mg, s výhodou 1500 g vitamínu C, 200 až 600 µg, s výhodou 300 µg selenu, 10 až 30 mg, s výhodou 20 mg, zinku, 200 až 600 µg, s výhodou 400 µg chrómu, 15 až 30 g, s výhodou 20 g, bílkovinného hydrolyzátu, celkem 15 až 30 g, s výhodou 22 g, přídavných tuků, z toho 7 až 12 g, s výhodou 10 g, mastných kyselin a 4 až 8 g, s výhodou 6 g n-3 mastných kyselin z rybího tuku s poměrem n-3/n-6 ≥1:1, další vitamíny, stopové prvky a minerální látky.

Příklady provedení vynálezu

Vynález bude blíže objasněn za pomoci následujících příkladů.

Příklad 1 (odpovídající doplňku I)

Kapalný doplněk pro enterální podávání podvyživeným nebo vážně popř. chronicky nemocným pacientům navíc k úplné parenterální výživě nebo navíc k enterálně/orální výživě, pro začátek ošetřování, měl, vztaženo na denní dávku, následující složení:

Objem: 500 ml

glutamin	30 g
glycin	10 g
maltodextrin	16 g
tributyrin	1 g

02.06.03

nukleotidy	2 g
antioxidanty:	
β-karoten	10 mg
vitamín C	1500 mg
vitamín E	500 mg
selen	300 µg
zinek	20 mg

Doplněk obsahoval více než asi 250 kcal a měl kalorickou hodnotu asi 0,5 kcal/ml, osmolalitu 500 mosmol/kg vody a osmolaritu 455 mosmol/l vody.

Příklad 2 (odpovídající doplňku II)

Kapalný doplněk pro enterální podávání podvyživeným nebo vážně popř. chronicky nemocným pacientům navíc k částečné parenterální výživě nebo navíc k enterálně/orální výživě měl, vztaženo na denní dávku, následující složení:

Objem: 1000 ml

bílkovinný hydrolyzát (ze syrovátky)		20 g
glutamin		30 g
glycin		10 g
maltodextrin		90 g
tributyrin		1 g
nukleotidy		2 g
antioxidanty:		
β-karoten	10 mg	
vitamín C	1500 mg	
vitamín E	500 mg	
selen	300 µg	
zinek	20 mg	
tuky:		22 g
n-3 mastné kyseliny (z rybího tuku)		6 g
poměr n-2/n-6		1/1

02.06.03

chróm 400 µg

Doplněk obsahoval více než asi 2800 kcal a měl kalorickou hodnotu asi 0,8 kcal/ml, osmolalitu 530 mosmol/kg vody a osmolaritu 425 mosmol/l vody. Hmotnostní poměr bílkoviny:uhlohydráty:tuk byl přibližně 30:45:25. Doplněk II dále obsahoval další vitamíny a stopové prvky, jakož i minerální látky v množstvích, která korelovala s energetickým obsahem.

Příklad 3: Tento příklad popisuje vliv podávání směsi podle vynálezu na plazmatickou hladinu operovaných pacientů

Chirurgickým pacientům bylo od prvního dne postoperační péče po dobu 10 dní kontinuálně pomocí výživové pumpy aplikováno denně vždy 1500 ml dále popsané směsi.

Denní dávka směsi obsahovala 30 g glutaminu, 10 g glycinu, 224 g maltodextrinu, 1 g tributyrinu, 10 mg β-karotenu, 1500 g vitamínu C, 500 g vitamínu E, 300 µg selenu, 20 mg zinku, 68 g bílkovinného hydrolyzátu ze syrovátky a 65 g tuků, z toho 6 g n-3 mastných kyselin z rybího tuku.

Pacientům bylo před operací, první den po operaci (před začátkem podávání testovaného doplňku) a pátý a jedenáctý den po operaci odebírán krevní vzorek. Následně byl zjišťován obsah vybraných látek v plazmě.

Následující tabulka ukazuje průběh zjištěné plazmatické hladiny glutaminu, zinku, selenu, β-karotenu, vitamínu C a α-tokoferolu den před operací resp. první, pátý a jedenáctý den po operaci (Pre-OP, POD1, POD5 resp. POD11).

02.06.03

Tabulka

Složka plazmy	Glutamin (μmol/l)	Zinek (μmol/l)	Selen (μmol/l)	β-karoten (μmol/l)	Vitamín C (μmol/l)	α-tokoferol (μmol/l)
Pre-OP (n=14)*)	599±121	8,44±2,29	60,4±18,6	0,16±0,11	15,08±12,34	15,50±3,99
POD1 (n=14)*)	508±165	4,38±1,57	46,0±20,1	0,12±0,08	10,06±8,54	11,08±2,76
POD2 (n=14)*)	600±102	7,01±1,98	69,5±17,2	0,22±0,11	34,75±19,47	29,86±10,64
POD11 (n=14)*)	597±83	9,20±3,16	104,2±35,8	0,47±0,22	34,51±13,37	40,20±14,94

*) počet vyšetřovaných pacientů

Výsledky ukazují, že ve všech případech je dosaženo alespoň normalizace plazmatické hladiny a v případě některých klíčových látek bylo dokonce možno zjistit zřetelné zvýšení resp. zlepšení oproti výchozí situaci. Výsledky dále ukazují, že klíčové látky jsou přijímány lidským střevem a přispívají tak ke zlepšení antioxidačního stavu pacientů.

2003-1337
02.06.03

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Enterálně podávaný doplněk pro udržení nebo znovuobnovení intestinální střevní bariéry vážně nebo chronicky nemocných jakož i podvyživených pacientů, **vyznačující se tím**, že obsahuje, vztaženo na jednu denní dávku,

a) glutamin a/nebo prekurzor glutaminu v množství 15 až 70 g,

b) alespoň dvě látky ze skupiny látek působících jako antioxidanty, a

c) mastné kyseliny s krátkým řetězcem a/nebo prekurzory mastných kyselin s krátkým řetězcem v množství 0,5 až 10 g, přičemž množstevní údaje v případě prekurzorů mastných kyselin s krátkým řetězcem jsou vztaženy na jejich obsah mastných kyselin s krátkým řetězcem.

2. Doplněk podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahuje jednu denní dávku 200 až 1000 ml, s výhodou 500 ml.

3. Doplněk podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že je sterilizován a je v kapalné formě připravené pro použití.

4. Doplněk podle některého z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že obsahuje glutamin a/nebo prekurzor glutaminu, s výhodou ve formě peptidů s krátkým řetězcem obsahujících glutamin, zvláště výhodně ve formě dipeptidů, v množství 20 až 45 g, vyjádřeno jako glutamin a vztaženo na denní dávku.

5. Doplněk podle některého z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že obsahuje prekurzory mastných kyselin

02.06.03

s krátkým řetězcem ve formě esterů mastných kyselin s krátkým řetězcem s glycerinem, s výhodou trubutyrin.

6. Doplněk podle některého z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že antioxidnaty jsou zvoleny ze skupiny zyhrnující vitamín C, vitamín E, S-adenosylmethionin, cystein, cystin, glutathion, taurin, selen, zinek, polyfenoly a karotenoidy, s výhodou β-karoten.

7. Doplněk podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že obsahuje jako antioxidnaty vitamín C v množství 0,5 až 4 g a/nebo vitamín E v množství 0,2 až 2 g a/nebo β-karoten v množství 5 až 80 mg a/nebo selen v množství 0,2 až 1 mg, s výhodou 0,3 až 0,6 mg, a/nebo zinek v množství 10 až 60 mg, vztaženo vždy na denní dávku.

8. Doplněk podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že obsahuje kombinaci antioxidantů vitamín C, vitamín E, β-karoten, selen a zinek.

9. Doplněk podle některého z nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje prekurzory pro syntézu DNA, RNA a energeticky bohaté fosfáty.

10. Doplněk podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že prekurzory jsou příslušné nukleotidy.

11. Doplněk podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že nukleotidy jsou obsaženy v množství 1,5 až 15 g, vztaženo na denní dávku.

12. Doplněk podle některého z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje jednu nebo více látek

02.06.03

ze skupiny sentávající z ribózy, kyseliny listové, vitamínu B a kyseliny lysofofatidové.

13. Doplněk podle některého z nároků 1 až 12, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje alespoň jednu látku s Ca-antagonistickým účinkem.

14. Doplněk podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že obsahuje glycin jako látku s Ca-antagonistickým účinkem.

15. Doplněk podle nároku 14, **vyznačující se tím**, že obsahuje glycin v množství 5 až 70 g, vztaženo na denní dávku.

16. Doplněk podle některého z nároků 1 až 13, **vyznačující se tím**, že obsahuje, vztaženo na denní dávku, 20 až 45 g glutaminu, 5 až 20 g glycinu, 1,5 až 5 g nukleotidů, 0,5 až 5 g tributyrinu, 5 až 50 g maltodextrinu, 2 až 30 mg β-karotenu, 200 až 1000 mg vitamínu E, 500 až 2500 mg vitamínu C, 200 až 600 μg selenu a 10 až 30 mg zinku.

17. Doplněk podle některého z nároků 1 až 16, **vyznačující se tím**, že tvoří, v kombinaci s parenterálně podávanou úplnou výživou, systém umělé výživy pro podvyživené, vážně nebo chronicky nemocné pacienty.

18. Doplněk podle některého z nároků 1 až 17, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje, vztaženo na denní dávku, přídavně bílkoviny v množství až 30 g a/nebo tuky v množství až 45 g a/nebo chróm v množství až 1 mg.

19. Doplněk podle nároku 18, **vyznačující se tím**, že přídavně obsažené bílkoviny jsou ve formě bílkovinného hydrolyzátu.

02.06.03

20. Doplněk podle nároku 18 nebo 19, **vyznačující se tím**, že přídavně obsažené tuky jsou mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem.

21. Doplněk podle některého z nároků 18 až 20, **vyznačující se tím**, že přídavně obsažené tuky mají vysoký obsah n-3 mastných kyselin.

22. Doplněk podle nároku 21 **vyznačující se tím**, že n-3 mastné kyseliny zahrnují kyselinu eikosapenataenovou a/nebo dokosahexaenovou.

23. Doplněk podle nároku 21 nebo 22, **vyznačující se tím**, že tuk zahrnuje rybí tuk nebo směs různých rybích tuků.

24. Doplněk podle některého z nároků 18 až 23, **vyznačující se tím**, že obsahuje, vztaženo na denní dávku, 20 až 45 g glutaminu, 5 až 20 g glycinu, 1,5 až 5 g nukleotidů, 0,5 až 5 g tributyrinu, 5 až 100 g maltodextrinu, 2 až 30 mg β-karotenu, 200 až 1000 mg vitamínu E, 500 až 2000 mg vitamínu C, 200 až 600 µg selenu, 10 až 30 mg zinku, 200 až 600 µg chrómu, 15 až 30 g bílkovinného hydrolyzátu, celkem 15 až 30 g přídavných tuků, z toho 7 až 12 g mastných kyselin a 4 až 8 g n-3 mastných kyselin z rybího tuku s poměrem n-3/n-6 ≥1:1, další vitamíny, stopové prvky a minerální látky.

25. Použití složek a) až c) podle nároku 1 pro výrobu enterálně podávaného doplňku pro ošetřování parenterálně vyživovaných pacientů bez kontraindikace enterálního dodávání substrátu při současně vysoké nesnášenlivosti vůči obvyklým enterálním výživovým roztokům, nebo při méně výrazné nesnášenlivosti vůči obvyklým enterálním výživovým roztokům, pro ošetřování podvyživených pacientů nebo při

02.06.03

velké břišní chirurgii, pro ošetřování pacientů, kteří musí před diagnostickými a operačními zákroky zůstat nalačno, pro ošetřování zánětlivý onemocnění střev, mukotitidy, stomatitidy, při syndromu krátkého střeva nebo při akutní pankreatitidě.