

Prevence hypoglykémie u novorozenců narozených nad 35. gestační týden. Použití mezinárodních doporučení v praxi.

Dušek. J.¹, Dobrovská J.², Součková D.¹, Víšková S.²

1. Neonatologické oddělení PCIP, Nemocnice České Budějovice a.s.

2. Lékárna Nemocnice České Budějovice, a.s.

Summary

V roce 2020 proběhla na Neonatologickém oddělení Nemocnice České Budějovice změna doporučení zachytu a léčby hypoglykemie u novorozenců nad 35 gestační týden. Tento doporučený postup vychází z národního doporučení Švédské neonatologické společnosti. /1/ V práci chceme poukázat na důsledky těchto provedených změn. Důsledným dodržováním celého schématu se podařilo zachytit všechny klinicky i laboratorní známky hypoglykemie. Současně díky časnému dokrmu a použití glukózového gelu došlo k významné redukci podání intravenózního podání glukózy. Samotná spěšnost podání dextrogelu je 82 %, u pacientů, kde selhal časný dokrm. V našem případě se díky perorálnímu podání dextrogelu podařilo snížit podání intravenózního podání glukózy o 28 pacientů za rok. Jedná se o pacienty, kteří mohli zůstat na stanici fyziologických novorozenců a nemuselo dojít k překladu na vyšší stupeň péče. Nedošlo k separaci dětí se všemi důsledky z toho vyplývajícími.

Klíčová slova: hypoglykémie, diabetes mellitus, glukozový gel, Dextrogel

Úvod

Hypoglykémie je jednou z nejčastějších komplikací a zůstává důležitým klinickým problémem v novorozeneckém období. Vzhledem k tomu, že dlouhodobá hypoglykémie je spojena s vývojovým rizikem pro novorozence, je nezbytně nutné efektivně hypoglykémii předcházet. Hranice hypoglykémie po narození není jednoznačně určena – hladina osciluje kolem 2,5 mmol/l.^[1] Fyziologicky dochází u donošeného novorozence k poklesu hladiny glukózy v krvi během prvních 2-4 hodin po porodu. Po dokončení adaptačního procesu, asi 72 hodin po narození, by měla hladina plazmatické glukózy zůstat stabilně nad 3 mmol/l. Při protražované hypoglykémii je riziko zhoršeného neurologického vývoje /2, 3/.

Fyziologie a patofyziologie

Glukóza je nejdůležitějším zdrojem pro produkci energie v těle. V průběhu těhotenství přechází glukóza přes placentu pomocí facilitované difuze. Poté, co byl novorozenec zvyklý na nepřetržitý přísun živin přes pupečník, se po porodu musí přizpůsobit bolusovým dávkám krmení, než se plně rozběhne laktace u matky a dojde tak nejen k pravidelnému krmení, ale především k dostatečnému energetickému příjmu. Enterální přívod glukózy v prvních dnech života donošených novorozenců je schopný pokrýt jen 20-50 % celkového množství využívané glukózy.

Mozek novorozence se podílí na spotřebě glukózy asi z 50 %, kromě toho využívá také do určité míry ketolátky a laktát jako alternativní zdroj energie. Po narození tak dochází k adaptaci metabolismu.

Stres, který vzniká v souvislosti s narozením a současným snížením hladiny glukózy, usnadňuje metabolickou přeměnu. Do tohoto transformačního procesu je zapojeno několik hormonů, kde zahájení rozkladu glykogenu, tuku a proteinu (glykogenolýza, lipolýza, proteolýza) vytváří substrát pro endogenní produkci glukózy (glukoneogeneze) – nejdůležitější zdroj energie v prvních hodinách života.

Hypoglykemie je pak výsledkem nedostatečného přívodu glukózy – relativního či absolutního.

Rizikové faktory a symptomy spojené s hypoglykemií

Riziko hypoglykémie zvyšují rizikové faktory jak ze strany matky, tak ze strany novorozence.

Mezi mateřské faktory patří: DM matky, pozitivní glukózový toleranční test, tedy GDM, preeklampsie, gestační hypertenze, užívání některých skupin léčiv jako antidepresiva, betablokátory atd. Mezi rizikové faktory patří také abusivní užívání drog.

Zvýšené riziko rozvoje hypoglykémie mají především nezralí novorozenci pod 37 t.g., hypotrofičtí nebo naopak hypertrofičtí novorozenci zejména vzhledu diabetické fetopatie, novorozenci po prodělané perinatální asfyxii, sepsi či podchlazení novorozenci. Tito rizikovní novorozenci mají sníženou schopnost regulovat hladinu glukózy v krvi hlavně první den po porodu. Prolongovaná nebo opožděná hypoglykémie má často jinou základní příčinu – hypothyreóza, hyperinzulinismus, metabolické vady – viz tabulka č. 1.

Příznaky hypoglykémie mohou být němé, tedy se jedná o hypoglykémii asymptomatickou. U symptomatické formy můžeme pozorovat třes, záškuby, zvýšenou dráždivost, křeče, hypotonii, slabé sání, zvracení, tachykardii, tachypnoei, grunting. Mezi nejzávažnější příznaky hypoglykémie patří apnoické pauzy, teplotní nestabilita, cyanóza, bledost a poruchy vědomí. Intenzita a závažnost klinických symptomů roste se snižující se hladinou glukózy v krvi.

Prevence a léčba hypoglykémie dle mezinárodních doporučení

Na našem oddělení je cílem optimalizovat prevenci, diagnostiku a léčbu hypoglykémie u novorozenců s gestačním stářím $\geq 35 + 0$ týdnů. Doporučený postup záchytu hypoglykémie a její terapie vychází z algoritmu Švédské neonatologické společnosti, zavedeným od roku 2017 v rámci národního doporučení. Celý koncept byl na mezinárodním poli publikován v Acta Paediatrica 2019 /1/. Terapie s použitím glukózového gelu byla použita i v dalších studiích. /3/ Od 1.1. 2020 jsme zahájili a úspěšně aplikovali tento postup tak, abychom snížili riziko vzniku hypoglykémie a současně minimalizovali podávání glukózy intravenózně

Základem efektivní prevence hypoglykémie u všech novorozenců samozřejmě zůstává časná iniciace rozvoje laktace u matky s pravidelným přikládáním novorozence k prsu. U rizikových novorozenců je důležité zavedení takové strategie, abychom co nejefektivněji hypoglykémii předcházeli.

Na našem oddělení je u dětí se zvýšeným rizikem zavedeným standardem podávání časného dokrmu. Pojem časný dokrm znamená podání 5-7 ml cizího mateřského mléka rizikovému novorozenci v 1 hodině života věku, tedy ještě za pobytu novorozence s matkou na porodním sále v průběhu bondingu. Jeho podání nijak neovlivní časně přiložení k prsu. Matka dítěte je lékařem řádně informována o riziku rozvoje hypoglykémie a její prevenci. Podání dokrmu je vždy iniciováno se souhlasem matky.

Součástí našeho oddělení je banka mateřského mléka, která je jedním ze čtyř pracovišť svého druhu v České republice. Díky tomu disponujeme dárcovským mateřským mlékem, které je použito, jako časný dokrm u všech rizikových novorozenců. Přítomnost banky mateřského mléka na našem oddělení, nám umožňuje ve všech případech, zcela eliminovat firemně připravované náhražky mateřského mléka / např. z důvodu opožděného nástupu laktace po císařském řezu/.

Po podání časného dokrmu je s odstupem jedné až dvou hodin měřena hladina glykémie. U donošeného novorozence bez klinických projevů měříme hladinu glykémie z kapilární krve pomocí glukometru. U lehce nezralých novorozenců či novorozenců, kteří se po porodu dostanou na stanici intermediální péče, například pro poruchu adaptace či klinické projevy časně infekce, spojujeme vyšetření hypoglykémie s krevními odběry a vyšetřením acidobazické rovnováhy. Pro analýzu je důležité zpracování vzorku co nejdříve po odběru, neboť při prolongované analýze může být výsledek zatížen chybou v důsledku utilizace glukózy erytrocyty.

Dle stanovené hladiny glykémie přistupujeme k jednotlivým krokům léčby dle algoritmu, jenž vychází z doporučení Švédské neonatologické společnosti. /1/ a je součástí této práce. U nižších hladin či neschopnosti dosažení normoglykémie se invazivní terapie postupně zvyšuje.

Mezi neinvazivní metody léčby na našem oddělení aktuálně patří použití Dextrogelu. Dextrogel je v současné době neregistrovaný *léčivý přípravek* obsahující 40 % glukózu, jehož aplikace vyžaduje souhlas matky a písemný zápis do dokumentace dítěte. Dávkování se odvíjí od aktuální hmotnosti dítěte – viz Tabulka č.1. Požadované množství se natáhne do injekční stříkačky a v ochranných rukavicích se vmasíruje do bukalní sliznice v průběhu 3 minut, aby došlo k efektivnímu vstřebání gelu - viz. obr. 1-3. Dextrogel se stal standardní součástí vybavení k transportu rizikového novorozence při výjezdech našeho transportního týmu do okresních nemocnic Jihočeského kraje a kraje Vysočina. U žádného pacienta, u kterého byl Dextrogel podán, jsme nezaznamenali nežádoucí efekt. Můžeme tedy tvrdit, že podání je bezpečné a efektivní.

Tabulka č. 1

Glukózový gel	Dávkování
Koncentrace: 400 mg/ml	2 kg 1,0 ml
Dávkování: 0,5 ml/kg	2,5 kg 1,25 ml
Maximálně 2 dávky	3,0 kg 1,5 ml
Vmasírovat bukálně	3,5 kg 1,75 ml
	4,0 kg 2,0 ml
	4,5 kg 2,25 ml
	5,0 kg 2,5 ml

Obrázek 1-3. Aplikace Dextrogelu



Pokud se ani léčba hypoglykémie pomocí Dextrogelu nejeví jako efektivní, je nutno přistoupit k léčbě pomocí intravenózně podávané glukózy – viz. Doporučený postup. Intravenózní glukózový bolus se doporučuje při velmi nízké hladině glukózy (<1,5 mmol / l), aby se hladina glukózy v krvi normalizovala rychleji. Protože podání glukózového bolusu inhibuje produkci endogenního glukagonu, musí po podání glukózového bolusu okamžitě následovat infuze glukózy.

Od 1.1. 2020 před možností využití Dextrogelu ještě používali orální 40 % glukózu, kterou nám ve formě gelu připravovala jako magistraliter přípravek naše ústavní lékárna. Během podávání tohoto přípravku jsme nezaznamenali žádné negativní účinky ani rozdíl v úspěšnosti léčby obou výše zmíněných preparátů. Tento magistraliter přípravek je na rozdíl od dováženého Dextrogelu bez konzervantů, a tedy jeho nevýhodou je kratší doba použitelnosti (v souladu s vyhl.84/2008), podání je nutné do 14 dnů od přípravy.

Předpis magistraliter:

Carmellosa natr.	0,3
Glukoza 40 % amp.	10,0

Carmellosa se vysterilizuje v parním sterilizátoru při teplotě 105 °C 60 minut a poté se smíchá tato gelotvorná látka s inj. glukosou 40 % v ampulích za studena v prostředí lam. boxu tř. čistoty A. Neosvědčila se příprava ze substance glukózy, protože při zahřátí docházelo ke karamelizaci, proto v ústavní lékárně použili inj. glukozu 40 % v ampulích. Hotový přípravek se uchovává při teplotě 8-15 °C a je potřeba chránit ho před světlem. Doporučený postup záchytu a léčby hypoglykemie na Neonatologickém oddělení Nemocnice České Budějovice. a.s.

Hypoglykémie novorozenců

Doporučený postup screeningu a léčby u novorozenců nad 35 t.g.

Časné přiložení novorozence k prsu do 1 hod. po porodu, bezpečný bonding a termomanagement

Všichni novorozenci

Kojení*
Bezpečný bonding

*Pokud matka nechce či nemůže kojit – nabídní dokrm CM

**S dokrmem můžeme počkat u časného rozvoje kojení u dětí:
LGA bez DM/GDM matky a kontrolní glykémii v normě AGA u matek s GDM IV. typu a kontrolní glykémii v normě > 36 + 0 t.g.

Rizikovní novorozenci

- Předčasně narození (< 37 t.g.)
- SGA (Váha < -2 SD)
- LGA (Váha > +2 SD)
- Děti matek s DM
- Děti matek s GDM dle klinického stavu, na 70. percentilu a více, placenta 800g a více,...
- Novorozenci s infekcí, po prodělané asfyxii,...

Prevence

Přiložení k prsu * a časný dokrm v 1 hod. života věku **

Kontrola glykémie

Před druhým krmením, nejpozději ve 3 hodinách věku

Symptomy

- Třes
- Snížený tonus / Letargie
- Chabý sací reflex
- Hypotermie
- Cyanóza / Bledost
- Apnoe / tachypnoe
- Zvýšená dráždivost / Křeče
- Bradykardie / Oběhová nestabilita

Zkontroluj glykémii
IHNED!

Hladina glykémie v séru (mmol/l)

	1,5 – 1,9	2,0 – 2,5	2,6 – 3,0
< 1,5 nebo < 2,6 a přítomnost závažných symptomů (Apnoe, křeče, porucha vědomí)			
Kojení / dokrmy	<ul style="list-style-type: none"> • Podej Dextrogel • Zintenzivni kojení / dokrmy • Při opakované hypoglykémii → zahájit i.v. léčbu (Krok I.) • Pokud již i.v. terapie → přístup k dalšímu kroku viz. níže 	<ul style="list-style-type: none"> • Podej Dextrogel • Zintenzivni kojení / dokrmy • Při opakované hypoglykémii → zvažt zahájení i.v. léčby (Krok I.) • Pokud již i.v. terapie → přístup k dalšímu kroku viz. níže 	<ul style="list-style-type: none"> • Pokračuj v enterálním příjmu • Pokud již i.v. terapie → pokračuj stejnou rychlostí • Kontrola glykémie před dalším krmením
i.v. terapie			
<ul style="list-style-type: none"> • Podej Dextrogel • Zajisti i.v. vstup • Podej bolus glukózy i.v. • i.v. léčba krok I. • Pravidelný dokrm / kojení • Pokud již i.v. terapie → přístup k dalšímu kroku viz. níže 			
Kontrola glykémie za 30 – 60 minut		Kontrola glykémie za 1 – 2 hod.	
			> 3,0
			<ul style="list-style-type: none"> • Zvaž prodloužení intervalu kontrol • Pokud již i.v. terapie → zvaž snížení rychlosti o jeden krok

Kontrola glykémie do 30 minut

Bolus 10% glukózy i.v. 2 ml/kg

Infuzní léčba	Krok I.	Krok II.	Krok III.	Krok IV.
Příjem glukózy mg/kg/min	5	6,7	10	13,3
Koncentrace glukózy	10 %	10%	15%***	20%***
Rychlost infuze v ml/kg/h	3	4	4	4

***Doporučen centrální žilní katetr

Na našem oddělení se za rok 2020 narodilo 2516 novorozenců, z toho 2362 novorozenců nad 35. týden gestace. K podání časného dokrmu bylo indikováno 178 dětí, z nichž 144 profitovalo z jeho podání výslednou normoglykemií. Pro hypoglykémii bylo indikováno k podání Dextrogelu 34 dětí, z toho 6 z nich dospělo k infuzní terapii glukózou pro přetrvávající hypoglykémii viz. Tabulka č. 2.

Tabulka č. 2

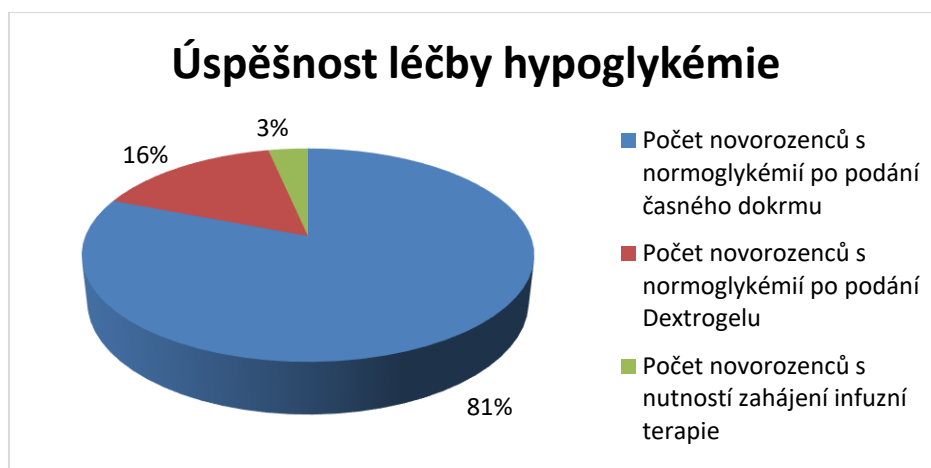
Rizikovní novorozenci indikováni k podání časného dokrmu	178
Počet novorozenců s normoglykemií po podání časného dokrmu	144
Počet novorozenců indikovaných k podání Dextrogelu	34
Počet novorozenců s normoglykemií po podání Dextrogelu	28
Počet novorozenců s nutností zahájení infuzní terapie	6

V grafu č. 1 je procentuálně vyjádřena úspěšnost preventivního podání časného dokrmu a tím předcházení hypoglykémie u rizikových novorozenců. U 80,8 % novorozenců z rizikových skupin je tento postup dostatečný.

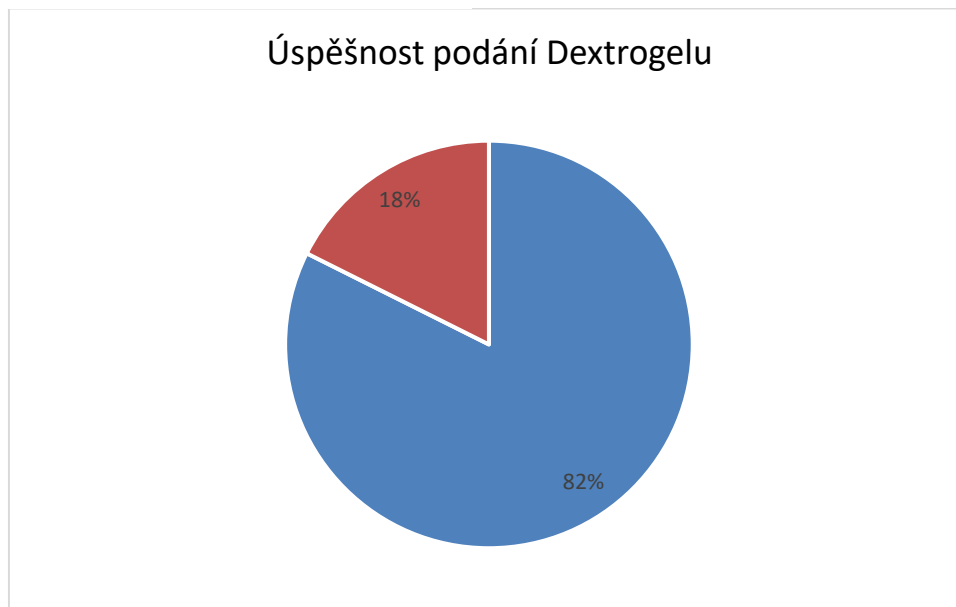
19,2 % novorozenců z rizikových skupin potřebuje další léčbu.

Z uvedených dat vyplývá, že u novorozenců, kde přetrvává výskyt hypoglykémie i přes podání časného dokrmu, je úspěšnost podání Dextrogelu 82,4 % - tj. u těchto novorozenců je terapie úspěšná a nevyžaduje další intervenci. Pouze u 17,6% hypoglykémie přetrvává a je nutnost zahájení terapii pomocí intravenózní glukózy dle zavedeného algoritmu – viz. Graf č. 2.

Graf č. 1



Graf č. 2



Při prolongované hypoglykemii u novorozenců je doporučováno další vyšetřování -Viz. tabulka č. 3.

Tabulka

č.

3

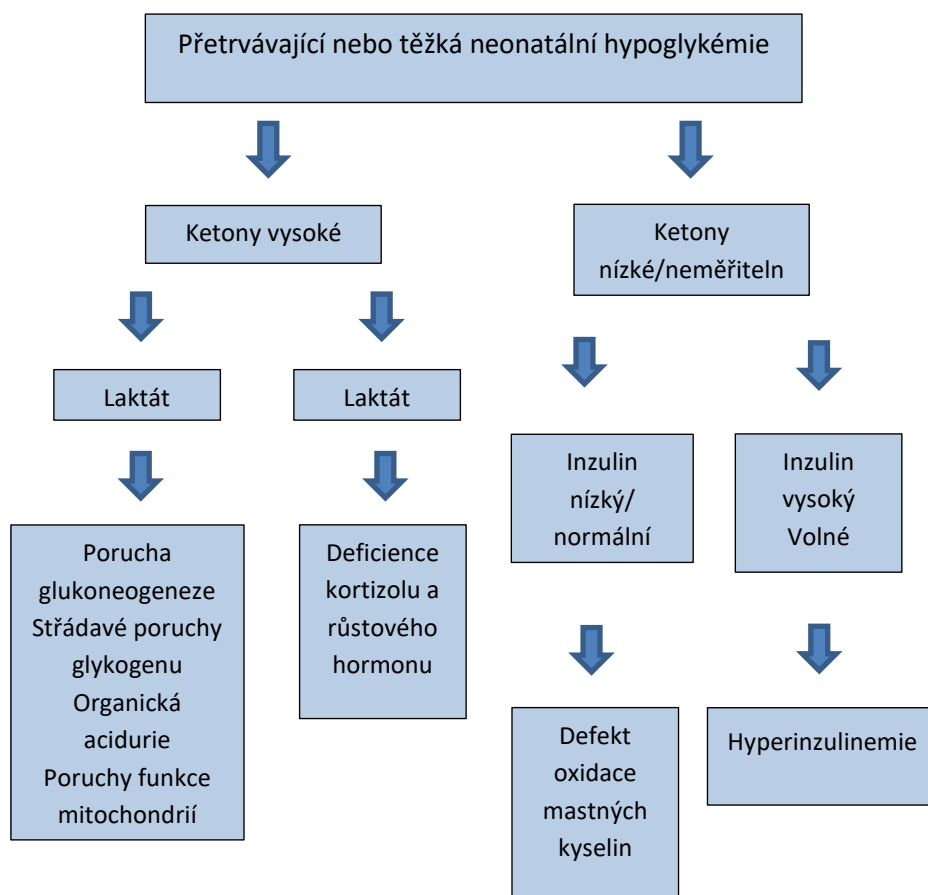
Upraveno podle Zschocke J., Hoffmann GF. Vademecum Metabolicum^[4]

PRIMÁRNÍ VYŠETŘENÍ	<ul style="list-style-type: none"> • Vyšetření acidobazické rovnováhy – pH, Na⁺, K⁺, laktát, hemoglobin • Ketony v moči, v krvi^a • Kortizol v plazmě/séru^a • Inzulin v séru^a • Acylkarnitiny v séru • Organické kyseliny v moči 	
SEKUNDÁRNÍ VYŠETŘENÍ	<ul style="list-style-type: none"> • Laktát v krvi • C-peptid v plazmě^a • Růstový hormon v séru^a • β-hydroxymáselná kyselina v plazmě^a • TSH, fT4 v plazmě/séru • ACTH v plazmě/séru • AST, ALT, GGT, ALP v plazmě/séru • Volné mastné kyseliny v plazmě^a • Aminokyseliny v plazmě • Amoniak v plazmě 	<ul style="list-style-type: none"> • UZ břicha – krvácení z kůry nadledvin? • UZ CNS/ MRI CNS – krvácení, abnormality mozku ve střední linii? • UZ srdce – myokardiální hypertrofie? • Izolace DNA

	<ul style="list-style-type: none"> • CDT=karbohydrát deficientní transferin v séru • 17-OH-progesteron 	
--	--	--

^aVyšetření při epizodě hypoglykémie, kdy je glykémie v plazmě <2,6 mmol/l nebo hypoglykémii s klinickými symptomy

Tabulka č.4 Vyšetřovací schema u závažné / prolongované neonatální hypoglykémie
Upraveno podle Stanley et al ^[5]



Závěr:

Díky těmto postupům jsme během jednoho roku nezaznamenali na stanici fyziologických novorozenců hypoglykemii, která by vedla ke klinickým projevům.

Námi přijatý mezinárodní standard výrazně snížil podíl novorozenců přijímaných na oddělení intermediální péče či JIRP, konkrétně o 26 pacientů. Došlo ke snížení separace matky a dítěte, podporuje se přirozený rozvoj laktace a vytvoření optimálního vztahu matky s novorozencem.

Literatura:

1. WACKERNAGEL, Dirk, Anna GUSTAFSSON, Anna-Karin EDSTEDT BONAMY, Annika REIMS, Fredrik AHLSSON, Maria ELFVING, Magnus DOMELLÖF a Ingrid HANSEN PUPP. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. *Acta Paediatrica*[online], 2019, 109(1), 31-44[cit 2020-12-30]. ISSN 0803-5253. Dostupné z: doi:10.1111/apa.14955
2. Lucas A, Morley R, Cole T. Adverse neurodevelopmental out-come of moderate neonatal hypoglycaemia. *Br Med J* 1988; 297: 1304–1308.
3. Joanne Elizabeth Hegarty, Jane Elizabeth Harding, Gregory David Gamble, Caroline Crowther, Richard Edlin, Jane Marie Alsweller, Prophylactic Oral Dextrose Gel for Newborn Babies at Risk of Neonatal Hypoglycaemia: A Randomised Controlled Dose-Finding Trial (the Pre-hPOD Study)
4. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum: Manual of Metabolic Paediatrics*. 2nd ed. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2004: 180.
5. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015; 166: 1520–1525.e1.

prim. MUDr. Jiří Dušek
Neonatologické oddělení PCIP
Nemocnice České Budějovice a.s.
B. Němcové 585/54
370 01 České Budějovice
e-mail: dusek.jiri@nemcb.cz