



EXPERTNÍ STANOVISKO PRACOVNÍ SKUPINY ČSARIM  
(evidenční číslo ČSARIM: 5/2023)

**SUBSTITUCE SELENU U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ V INTENZIVNÍ PÉČI**

1. Úvod

Na základě požadavku firmy Vivax Management (CZ), s.r.o. a souvisejícího smluvního ujednání mezi ČSARIM a Vivax Management (CZ), s.r.o. o provedení práce vypracovala pracovní skupina (PS) expertní stanovisko (dále jen stanovisko) k substituci selenu u dospělých pacientů v intenzivní péči. Stanovisko bylo formulováno na základě a) analýzy stávajícího stavu odborného poznání v předmětné problematice a b) odborného názoru členů PS.

2. Současný stav odborného poznání

2. 1 Základní údaje

Selen je polokov ze skupiny chalkogenů s protonovým číslem 34. Jeho biologické účinky na organismus jsou komplexní. Patří mezi tzv. stopové prvky čili je ho potřeba velmi malé množství. Přestože většina sloučenin selenu je pro organismus toxická, jeho karence se může projevit celkovým strádáním organismu. V potravě se vyskytuje jak v anorganické formě, tak v organické (selenomethionin, selenocystein). Denní doporučená dávka selenu je 60–200 µg. Příjem nad 900 µg/den může působit toxicky. Přírodní zdroj selenu jsou ořechy (zejména para ořechy), slunečnicová semínka, vnitřnosti, mořské ryby a drůbež. Zvyšování obsahu selenu v obilninách a bramborách bylo předmětem extenzivního výzkumu ve Finsku, ale i v České republice [1]. Hladiny selenu v populaci evropských států jsou nízké z pohledu optimální funkce glutathionperoxidázy [2]

2. 2 Fyziologie a patofyziologie selenu v organismu

Selen se v organismu kumuluje v kosterním svalstvu (až 50 % tělesných zásob selenu) a dále se vyskytuje jako koenzym řady enzymů, např. glutathionperoxidáza nebo thioredoxinreduktáza. Tím působí jako významný antioxidant. Jeho účinek je potencován tokoferolem (vitamin E). Vychytává volné radikály, působí proti agregaci krevních destiček, posiluje imunitní systém, brání mutacím DNA, chromozomálním aberacím, zmírňuje projevy astmatu a podporuje správnou funkci štítné žlázy. Nedostatek selenu zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod (např. infarkt myokardu, Keshanova choroba), u těhotných žen negativně ovlivňuje vývoj plodu a předpokládá se i vyšší riziko vzniku nádorového bujení.



Nadměrný přísun selenu je spojen se stejným rizikem, dále pak s poruchami trávení, alopecií, špatnou kvalitou nehtů a depresiemi [3].

## 2. 3 Použití selenu u pacientů v intenzivní péči - souhrn současné evidence

Selen jakožto antioxidant byl ve studii Khalili et al. podáván nitrožilně u pacientů s traumatickým poškozením mozku ke snížení sekundárního poškození vysokým oxidačním stresem v kritickém stavu. Skupina se selenem (125 pacientů z celkových 307) měla lepší funkční neurologický výsledek, který byl sledován i půl roku po propuštění z nemocnice [4]. Ve studii Angstwurm et al. byl selen podáván pacientům v sepsi a se septickým šokem. 92 pacientů dostávalo selen 14 dní, kontrolní skupina (97 pacientů) placebo. V intervenční skupině byla statisticky významně nižší mortalita (42,4 vs. 56,7 %,  $p=0,049$ ). Koncentrace selenu a glutathionperoxidázy 3 (GPX-3) byly na horní hranici normy v intervenční skupině, zatímco v kontrolní statisticky významně nižší. Nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky léčby selenem [5]. Studie Manzaraes et al. autoři stanovili u pacientů se systémovou zánětlivou odpovědí optimální dávkování k maximální fyziologické koncentraci selenu v krvi a aktivitě glutathionperoxidázy. Dávkování bylo stanoveno na 2 mg bolus s navazující kontinuální infuzí 1,6 mg/den po deset dní [6]. Stejný autor ovšem v pozdějším přehledovém článku uzavírá, že optimální dávkování a koncentrace selenu u pacientů v intenzivní péči musí být nadále zkoumána [7]. Moghaddam et al. ve své studii poukazuje na možný benefit suplementace selenu u pacientů s COVID-19 [8]. Podobně jako Braunstein et al. u pacientů s polytraumatem [9] a Manzanares et al. u pacientů se systémovým zánětlivým syndromem, kde prokázal nižší výskyt ventilátor asociované pneumonie [10]. Hladiny selenu v krvi by měly být hodnoceny v kontextu s celým stavem pacienta, jelikož může docházet k redistribuci. Ve studii Mishra et al. podávání selenu nesnížilo biomarkery oxidačního stresu ani nutnost zahájení hemodialýzy [11]. Ve studii Forceville et al. nebyl prokázán přínos u pacientů v intenzivní péči [12]. Všeobecnému uvedení rutinní suplementace selenu do praxe u pacientů v intenzivní péči brání fakt, že dosud publikované studie byly na malém počtu pacientů, nebyly randomizované a lze z nich tedy jen vyvozovat tendenci k redukci mortality, nikoliv příčinnou souvislost podloženou daty s vysokou kvalitou důkazů [13]. Recentní metaanalýza pěti randomizovaných kontrolovaných klinických studií (celkem 1482 pacientů) uzavírá, že substituce selenu nevede ke snížení 28denní mortality, ale statisticky významně snižuje celkovou mortalitu (RR=0.78; 95 % CI=0.63 to 0.98;  $p=0.03$ ) a taktéž i délku hospitalizace (MD=-3.09; 95 % CI=-5.68 to -0.50;  $p=0.02$ ). Substituce selenu dále neměla vliv na délku pobytu na jednotce intenzivní péče, délku vazopresorické podpory, incidenci nasazení hemodialýzy a závažných komplikací u pacientů se sepsí [14].



## 2. 4 Význam substituce selenu

Pacienti v kritickém stavu jsou vystaveni vysokému oxidačnímu stresu v důsledku imunitní reakce, kdy může docházet ke stavu relativního deficitu selenu. Substituce selenu v uvedených situacích umožňuje obnovení rovnováhy mezi mechanismy oxidačního stresu a mechanismy antioxidantní ochrany organismu. V tomto kontextu lze považovat koncept substituce selenu za biologicky plauzibilní. Recentní metaanalýza, která vyhodnocovala roli stopových prvků u pacientů se systémovou zánětovou reakcí shrnuje: „*they collectively suggest that Zn and Se are involved in the clinical progression of SIRS and that ensuring their adequacy would be beneficial for clinical outcomes*“ [15]. Evropská společnost pro parenterální a enterální výživu (ESPEN) formulovala doporučení ke stopovým prvkům v materiálu „ESPEN micronutrient guideline“ v roce 2022 [16]. Doporučení jsou zpracována pro neselektovanou populaci pacientů, nikoliv explicitně pro populaci pacientů v intenzivní péči:

- Všichni pacienti s totální parenterální výživou delší než dva týdny by měli mít změřeny hladiny selenu, monitorace hladin by měla být opakována minimálně v intervalu 3-6 měsíců.
- K posouzení stavu selenu v organismu by měla být měřena jeho hladina v krvi, k posouzení funkčního stavu měla být sledována rovněž hladina GPX-3. K interpretaci výsledků hladin selenu je potřebné zohlednit aktuální hodnoty albuminu a CRP.
- Enterální výživa by měla obsahovat 50-150 µg selenu denně na 1500 kcal.
- Parenterální výživa by měla obsahovat 60-100 µg selenu denně.
- K zahájení substituce selenu by mělo být přistoupeno při poklesu plazmatické hodnoty selenu pod 0,4 µmol (= cca 32 µg/l), výchozí dávka selenu by měla být 100 µg denně.
- Přítomnost známek zánětové reakce (např. zvýšená hladina CRP) a koncentrace plazmatické hladiny selenu pod 0,75 µmol/l by měla být důvodem k zahájení substituce selenu.
- Při poklesu plazmatické hladiny selenu pod 0,4 µmol/l a potřebu rychlé substituce může být využita parenterální cesta, denní dávka v uvedených situacích dosahuje až 400 µg po dobu 7-10 dnů a poté provedena kontrola hladiny.

## Literatura:

1. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6326970>
2. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000 Jul 15;356(9225):233-41. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02490-9. PMID: 10963212.
3. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>
4. Khalili H, Ahl R, Cao Y, Paydar S, Sjölin G, Niakan A, Dabiri G, Mohseni S. Early selenium treatment for traumatic brain injury: Does it improve survival and functional outcome? *Injury*. 2017 Sep;48(9):1922-1926.



5. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, Strauss R, Meier-Hellmann A, Insel R, Radke J, Schüttler J, Gärtner R. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med.* 2007 Jan;35(1):118-26.
6. Manzanares W, Biestro A, Galusso F, Torre MH, Mañay N, Facchin G, Hardy G. High-dose selenium for critically ill patients with systemic inflammation: pharmacokinetics and pharmacodynamics of selenious acid: a pilot study. *Nutrition.* 2010 Jun;26(6):634-40.
7. Manzanares W, Langlois PL, Heyland DK. Pharmaconutrition with selenium in critically ill patients: what do we know? *Nutr Clin Pract.* 2015 Feb;30(1):34-43.
8. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, Hackler J, Seemann P, Diegmann J, Pilz M, Bachmann M, Minich WB, Schomburg L. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients.* 2020 Jul 16;12(7):2098.
9. Braunstein M, Kusmenkov T, Zuck C, Angstwurm M, Becker NP, Böcker W, Schomburg L, Bogner-Flatz V. Selenium and Selenoprotein P Deficiency Correlates With Complications and Adverse Outcome After Major Trauma. *Shock.* 2020 Jan;53(1):63-70.
10. Manzanares W, Biestro A, Torre MH, Galusso F, Facchin G, Hardy G. High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. *Intensive Care Med.* 2011 Jul;37(7):1120-7.
11. Mishra V, Baines M, Perry SE, McLaughlin PJ, Carson J, Wenstone R, Shenkin A. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2007 Feb;26(1):41-50.
12. Forceville X, Laviolle B, Annane D, Vitoux D, Bleichner G, Korach JM, Cantais E, Georges H, Soubirou JL, Combes A, Bellissant E. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care.* 2007;11(4):R73.
13. Angstwurm MW, Gaertner R. Practicalities of selenium supplementation in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006 May;9(3):233-8.
14. Kong L, Wu Q, Liu B. The impact of selenium administration on severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Afr Health Sci.* 2021 Mar;21(1):277-285.
15. Silveira TT, Stefenon DO, Júnior EL, Konstantyner T, Leite HP, Moreno YMF. Assessment of trace elements in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: A systematic review. *J Trace Elem Med Biol.* 2023 Mar 15;78:127155. doi: 10.1016/j.jtemb.2023.127155. Epub ahead of print. PMID: 36948044.
16. Berger MM, Shenkin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, Bischoff SC, Casaer MP, Gundogan K, Lepp HL, de Man AME, Muscogiuri G, Pietka M, Pironi L, Rezzi S, Schweinlin A, Cuerda C. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr.* 2022 Feb 26;S0261-5614(22)00066-8.



### 3. Stanovisko

- 1) Hladiny selenu ve všeobecné populaci jsou nízké a mohou se podílet na snížené efektivitě systému antioxidantní ochrany organismu.
- 2) Substituce selenu u vybraných pacientů v intenzivní péči má racionální biologický základ.
- 3) Substituce selenu u specifických populací pacientů v intenzivní péči je spojena se zlepšením vybraných ukazatelů klinického výsledku.
- 4) Současný stav odborného poznání neumožňuje formulovat doporučení pro rutinní substituci selenu u neselektované populace pacientů v intenzivní péči.
- 5) Substituce selenu u individuálních pacientů by měla být založena na vyhodnocení následujících ukazatelů:
  - a) anamnéza s důrazem na přítomnost malnutrice a odhad zásob selenu (a ostatních stopových prvků) v organismu,
  - b) příčina a povaha kritického stavu s důrazem na posouzení významu/podílu oxidativního stresu a zánětové reakce na klinický průběh,
  - c) posouzení přítomnosti absolutního nebo relativního deficitu selenu v aktuálním klinickém kontextu.

### 4. Pracovní skupina

- doc. MUDr. Astapenko David, Ph.D., MBA (AD)
- prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM, FESAIC (ČV)
- doc. MUDr. Firment Jozef, Ph.D. (FJ)
- doc. MUDr. Záhorec Roman, Ph.D. (ZR)
- doc. MUDr. Těšínský Pavel (TP) – externí oponent
- prof. MUDr. Zadák Zdenek, CSc. (ZZ) – externí oponent

DA a ČV se podíleli na přípravě textu. DA, ČV, FJ a ZR se podíleli na oponentuře textu v rámci PS. ČV provedl finální editaci textu. ZZ a TP zpracovali nezávislou odbornou oponenturu textu. V případě potřeby identifikace prvního autora stanoviska jsou AD a ČV považováni rovnoměrným dílem za prvního autora, ostatní členové PS jsou považováni za spoluautory stanoviska v abecedním pořadí.

### 5. Informace o konfliktu zájmů

Nikdo z členů PS neuvádí konflikt zájmů ve vztahu k jeho podílu na vzniku stanoviska. Za práci při tvorbě stanoviska nebyl žádný člen PS od Vivax Management (CZ), s.r.o. honorován.



## 6. Schválení stanoviska

Pracovní skupina stanoviska předložila návrh stanoviska členům výboru ČSARIM k odborné oponentuře, výsledná podoba byla předložena ke schválení na jednání výboru ČSARIM.

Stanovisko schváleno výborem ČSARIM dne 27. 4. 2023

prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM, FESAIC  
předseda výboru ČSARIM