

Název: **PREVENCE DEFICITU VITAMINU K**

Autor: prim. MUDr. Milena Dokoupilová

Odborná recenze: výbor České neonatologické společnosti

Body doporučeného postupu:

- A. Fyziologie vitamínu K
- B. Hemoragická nemoc a rizikové faktory
- C. Profylaktická aplikace vitamínu K
- D. Algoritmus
- E. Literatura

Novorozenci a kojenci mohou být ohroženi těžkým krvácením způsobeným nedostatkem vitamínu K, který vede k neadekvátní aktivaci K dependentních koagulačních faktorů. Hemoragická nemoc (HN) byla u novorozence popsána poprvé v roce 1894. Struktura vitamínu K byla identifikována až v roce 1940. V roce 1943 byl objeven vitamín K, jeho důležitý význam pro hemostázu a riziko krvácení u novorozenců oceněn Nobelovou cenou. Od 60. let minulého století se profylaktické podávání vitamínu K stalo standardem pro prevenci HN u novorozenců.

A. FYZIOLOGIE VITAMÍNU K

Vitamin K je důležitý pro aktivaci koagulačních faktorů II, VII, IX a X. Jedná se o vitamín rozpustný v tucích, který je u dospělých endogenně produkován střevní florou. Vitamin K má nenahraditelnou úlohu jako kofaktor gamma-glutamyl karboxylázy při přeměně kyseliny glutamové na kyselinu gama-karboxylglutamovou, která hraje klíčovou roli pro koagulační faktory, protein C a S.

Jsou známy jeho 3 formy. **K₁ (fylochinon)** je secernován rostlinami, především listovou zeleninou. Je využíván pro srážení krve a působí hlavně v játrech. **K₂ (menachinon)** je produkován bakteriemi střevní flóry a je klíčovým regulátorem pro absorpci vitamínu K ze střeva. Jeho hlavní funkcí je v podpora metabolismu a mineralizace kostí, buněčného růstu a metabolismu buněk cévní stěny. **K₃ (menadion)** je forma syntetická.

Hladina vitamínu K dosahuje u novorozence standardně pouze 40-60% hladiny dospělých či starších dětí. Jeho snížená koncentrace je způsobená několika faktory: nižším transplacentárním průnikem vitamínu K (materno-fetální gradient se pohybuje od 20:1-40:1), nízkou exkrecí vitamínu K do mateřského mléka. Třetím, neméně důležitým faktorem ovlivňující hladinu vitamínu K je jeho snížená syntéza bifidovskou střevní flórou v prvních týdnech života. Teprve kolem 3. měsíce života dochází ke změně kolonizace střevní sliznice především E. coli a k efektivnější produkci vitamínu K.

Deficit vitamínu K u novorozence vede k neadekvátní aktivaci koagulačních faktorů, které se projevuje krvácením, hemoragickou nemocí. Plně kojené děti dostávají v prvních 6 měsících v mateřském mléce denně < 1µg vitamínu K.

B. HEMORAGICKÁ NEMOC A RIZIKOVÉ FAKTORY

Jedná se o krvácivé onemocnění, které vzniká na podkladě deficitu vitamínu K, u jinak zdravých dětí. Všichni novorozenci bez ohledu na rasu, pohlaví, regionalitu a národnost jsou po porodu

ohrožení stejně. Nejčastěji se jedná o krvácení do zažívacího traktu, krvácení po vpiších, z pupečníku nebo krvácení intrakraniální.

Hemoragická nemoc se vyskytuje ve třech formách, časná, klasická a pozdní. **Forma časná** vzniká v prvních hodinách po porodu, většinou v průběhu prvního dne života. U novorozenců s rizikovými faktory (Tab. 1) je incidence výskytu hemoragické nemoci 6-12 %, většinou se jedná o krvácení do CNS či do dutiny břišní. Nebylo prokázáno, že prenatální podání vitamínu K matkám zvyšuje hladinu vitamínu K u dětí.

Nejčastěji se objevuje **forma klasická**, kdy ke krvácení dochází v prvních dvou týdnech života a je způsobená nedostatečnou dodávkou vitamínu K nebo nízkým obsahem vitamínu K v mateřském mléce. Tato forma postihuje převážně zažívací trakt a kůži. **Pozdní forma** se manifestuje od 2. týdne do 12. týdne života, ale nejčastěji mezi 3.-8. týdnem. Nezralí novorozenci mají zvýšené riziko především pozdní formy HN z důvodu nezralosti jater a pozdějšího osídlení střeva. Klinickým projevem je ve 30-60% intrakraniální krvácení.

V populaci, kde je kojeno více než 96 % a není zavedeno standardní profylaktické podávání vitamínu K (aplikace u méně než 83 % novorozenců) je výskyt časně formy 1/7000, klasické formy 1/4000 a pozdní 1/8000 živě narozených dětí.

Tab.1 Formy hemoragické nemoci

Formy	rizikové faktory/příčiny	Doba vzniku
Časná	<ul style="list-style-type: none"> • malabsorpční onemocnění matky • prenatálně podávané léky <ul style="list-style-type: none"> - antituberkulotika (izoniazid, rifampicin) - antiepileptika (carbamazepin, phenytoin, barbituráty) - širokospektrá antibiotika (cefalosporiny) - antagonisté vitamínu K (warfarin) • placentární insuficience (preeklampsie, IUGR) • nezralost 	0–24 hod
Klasická	<ul style="list-style-type: none"> • nedostatečná dodávka vitamínu K po porodu • nízký obsah vitamínu K v mateřském mléce • nezralost 	2.-7.den
Pozdní	<ul style="list-style-type: none"> • malabsorpční syndromy (operace střeva, cystická fibróza) • hepatopatie (cholestáza, atrezie žlučových cest) • nezralost 	2.- 12.týden

C. PROFYLAKTICKÁ APLIKACE VITAMINU K

První doporučení (AAP) o aplikaci vitamínu K jako prevenci hemoragické nemoci vzniklo v roce 1961 (aplikace 0,5 - 1mg parenterálně nebo 1-2 mg p.o. krátce po porodu všem novorozencům). V roce 2003 byla intramuskulární aplikace vitamínu K označena jako standard péče o zdravého novorozence. V následujících letech se hledala optimální profylaktická schémata, která by snížila incidenci především klasické a pozdní formy HN. Nejvíce prací se zabývalo srovnáváním účinnosti intramuskulární versus perorální aplikace. Efektivita perorální aplikace pro časnou a klasickou formu je srovnatelná s intramuskulární aplikací, ale pro pozdní formu není efektivita dostatečná, pokud se podávání vitamínu K dále neopakuje, především u plně kojených dětí. **Intramuskulární forma je efektivní u všech forem HN a současně eliminuje riziko možných skrytých malabsorpcí** a onemocnění, která snižují hladinu vitamínu K v těle.

Podání vitamínu K v intravenózní formě udrží dostatečnou hladinu pouze týden. Pokud dítě dostává parenterální výživu měla by být substituce zajištěna. Po přechodu na plnou enterální výživu je nutné pokračovat v p.o. suplementaci.

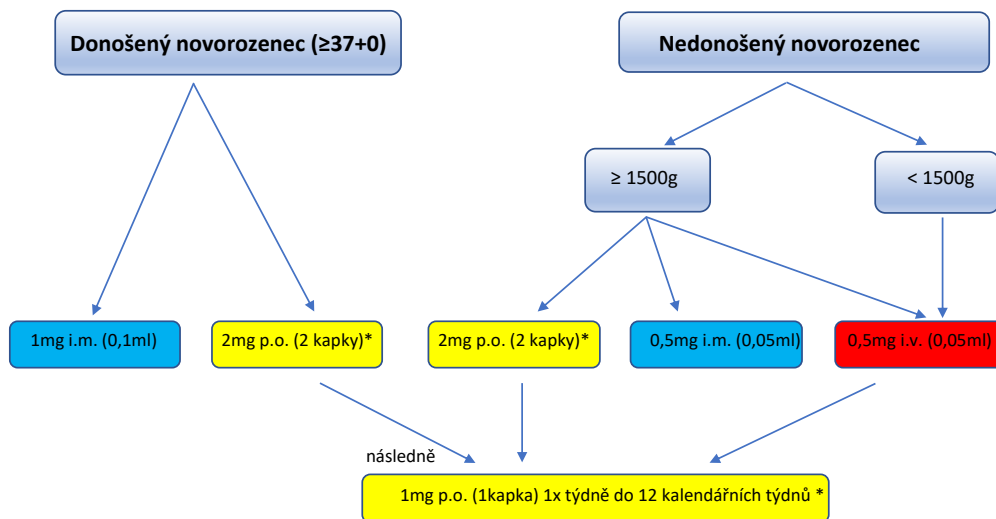
Profylaktická aplikace vitamínu K je celosvětově akceptována. Ke konci minulého století jednotlivé studie poukazyvaly na stres a bolest při intramuskulární injekci a současně se zvyšoval počet rodičů, kteří i.m. aplikaci u svého dítěte odmítali.

Mezi země, kde je jednoznačně preferována strategie intramuskulární profylaxe, patří Velká Británie, USA, Kanada, Dánsko, Nový Zéland. Převažuje schéma jednorázového intramuskulárního podání 1 mg vitamínu K. Jiné země jako například Holandsko, Německo, Francie, Austrálie, Švýcarsko, Švédsko, Japonsko akceptují perorální profylaxi, ale ve schématech se liší. Doposud se v České republice užívalo holandské schéma (2mg p.o. po porodu, dále 1 mg p.o. 1x týdně do 12 kalendářních týdnů), což vyžaduje spolupráci rodičů.

Recentní doporučení Evropské společnosti pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) pro zdravého donošeného novorozence uvádí schéma aplikace **3x2 mg vitamínu K per os**. První dávku dostává novorozenec postnatálně do 6. hodiny života, druhou mezi 4.-6. dnem po porodu a třetí dávka je podána mezi 4.-6. týdnem života. Toto zkrácené schéma nezvyšuje incidenci pozdní formy HN; vede k ekonomičtějšímu využití léčiva a současně k převedení zodpovědnosti za aplikaci z rodičů na PLDD.

D. ALGORITMUS

PREVENCE DEFICITU VITAMINU K



Profylaktická aplikace by měla být provedena během prvních 6 hodin
 *Pokud novorozenec zvrací do 1 hod po p.o. aplikaci, je doporučeno dávku opakovat
 Kanavit inj.: 1mg = 0,1ml
 Kanavit kapky: 1mg = 1 kapka

E. LITERATURA

1. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J. Tromb. Haemost.* 2005,3,1873-1878.
2. Ardell S, Offringa M, Ovelman C, Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018,2, CD008342.
3. Shunsuke A, Akira S. Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. *Nutrients.* 2020,12,780.
4. Ng E, Loewy AD. Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns. *Paediatr Child Health.* 2018 Sep;23(6):394-402.
5. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Fewtrell M, Mis NF, Hojsak I, Hulst J, Indrio F, Lapillonne A, Mlgaard C, Embleton N, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jul;63(1):123-9.
6. von Kries R, Hachmeister A, Göbel. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Mar;88(2): F109-12.
7. Busfield A, Samuel R, McNinch A, Tripp JH. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008. *Arch Dis Child* 2013 Jan;98(1):41-7.
8. Hamrick HJ, Gable EK, Freeman EH, Dunn LL, Zimmerman SP, Rusin MM, Linthavong OR, Wright ME, Moss LA, Skinner AC. Reasons for Refusal of Newborn Vitamin K Prophylaxis: Implications for Management and Education. *Hosp Pediatr.* 2016 Jan;6(1):15-21.
9. Clarke P, Mitchell SJ, Wynn R, et al. Vitamin K prophylaxis for preterm infants: A randomized, controlled trial of 3 regimens. *Pediatrics* 2006;118(6): e1657-66.
10. Clarke P. [Vitamin K prophylaxis for preterm infants.](#) *Early Hum Dev.* 2010. Jul;86 Suppl 1:17-20.
11. Kazzi NJ, Ilagan NB, Liang KC, Kazzi GM, Poland RL, Grietsell LA, Fujii Y, Brans YW. Maternal administration of vitamin K does not improve the coagulation profile of preterm infants. *Pediatrics.* 1989 Dec;84(6):1045-50.
12. Loyal J, Shapiro ED. Refusal of intramuscular vitamin K by parents of newborns: A review. *Hosp Pediatr.* 2020 Mar;10(3):286-294
13. Sankar MJ, et al. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol.* 2016(36):29-34.

Platnost doporučeného postupu od 14.5.2021**Základní údaje o platnosti doporučených postupů ČNeoS**

- Doporučení se stávají stanoviskem ČNeoS okamžikem zveřejnění na oficiálních internetových stránkách ČNeoS
- Na stránkách ČNeoS je aktuálně platná verze doporučených postupů odborné společnosti
- Doporučené postupy jsou revidovány každé 4 roky, poslední a následující revize viz údaj uvedený pro všechny doporučené postupy v úvodu doporučených postupů ČNeoS. Vyžádá-li si to situace, je neaktuální postup stažen, případně aktualizován okamžitě.
- Pokud při revizi není nutno doporučení aktualizovat, zůstává v platnosti dosavadní verze, pokud je nutná aktualizace/přepřacování, je doporučení staženo a po aktualizaci/přepřacování opět umístěno na stránky ČNeoS.
- Za revizi a aktualizaci odpovídá aktuálně zvolený výbor ČNeoS.
- Jedná se o doporučený postup odborné společnosti, nikoli o jediný možný přístup k dané problematice, jednotlivá pracoviště mohou využít svých interních postupů, pokud je zdůvodní a doloží mezinárodně akceptovanými odbornými podklady. Pokud bude postup odlišný a nemá-li pracoviště oficiální interní doporučení, je třeba postup zdůvodnit v dokumentaci pacienta.