

PŮVODNÍ PRÁCE

Vliv podávání synbiotik (Synbiotic 2000 Forte) na průběh MODS, výskyt sepse, imunologickou kompetenci a funkci střeva u dlouhodobě hospitalizovaných kriticky nemocných

Šrámek V.¹, Dadák L.¹, Štouračová M.², Štětka P.¹, Kýr M.³, Tichá A.⁴, Hyšpler R.⁴, Kuklínek P.²

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

²Ústav imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

³Institut biostatistiky a analýz, MU v Brně

⁴Gerontologická a metabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn

Cíl studie: Zjistit, zda přidání synbiotika k enterální výživě u kriticky nemocných zlepšuje jejich prognózu, morbiditu, stav imunitního systému, toleranci enterální výživy a integritu střeva.

Typ studie: Prospektivní, otevřená, placebem kontrolovaná klinická studie.

Název a sídlo pracoviště: Anesteziologicko-resuscitační klinika FN u svaté Anny v Brně.

Soubor a metody: Nemocní, u kterých ranní vizita první den hospitalizace (D1) odhadla pobyt na JIP delší než 7 dní, byli rozděleni a postpyloricky byl k enterální výživě přidáván Synbiotic Forte (Medipharm, Švédsko) nebo čaj. Hodnotili jsme mortalitu na JIP, dobu hospitalizace, výskyt nozokomiálních nákaz, přítomnost sepse, dobu podávání antibiotik a vývoj MODS (SOFA skóre). Imunologický profil (CD14+HLA-DR+, produkce TNF- α po stimulaci plné krve lipopolysacharidem, hladina interleukinu 6) byl sledován v pravidelných intervalech (D = den; D1, D5, D8 a dále 1krát týdně). Denně jsme sledovali množství podané enterální výživy a počet stolic. V D1, D5 a D8 byly provedeny testy střevní propustnosti (poměr laktulóza/manitol a sacharóza/manitol v moči).

Výsledky: Do studie bylo zařazeno celkem 26 nemocných (18 mužů a 8 žen), průměrného věku 55 let (rozmezí 37–63 let). APACHE II při přijetí bylo 24 (rozmezí 21–27). U 15 nemocných byl podán Synbiotic, 11 dostalo placebo.

Nemocní se ve skupinách nelišili v mortalitě na JIP ($p = 0,73$). Doba hospitalizace na JIP se u obou skupin nelišila – Synbiotic 14 dnů (rozmezí 6–28) a Placebo 10 dnů (rozmezí 7–20); $p = 0,80$.

Skupiny se nelišily v počtu nozokomiálních infekcí – Synbiotic 9 z 15 nemocných a Placebo 4 z 10 nemocných ($p = 0,43$). Vývoj SOFA skóre se v prvních 8 dnech hospitalizace v obou skupinách také nelišil. V obou skupinách pokleslo SOFA skóre – Synbiotic: $p = 0,074$ a Placebo: $p = 0,026$. Počet dnů těžké sepse byl ve skupině Synbiotic nižší, na hranici statistické významnosti ($p = 0,096$).

V prvních 5 dnech se obě skupiny se nelišily ve vývoji CRP, všech imunologických parametrů (vždy $p > 0,10$) kromě počtu leukocytů, které ve skupině Placebo stoupaly ($p = 0,02$).

Skupiny se nelišily v množství podávané enterální výživy ($p = 0,92$) ani v počtu průjmů ($p = 0,78$). Střevní propustnost byla v obou skupinách patologická ($La/Ma > 0,1$) a v prvních 5 dnech se neměnila. Ve skupině Synbiotic došlo k významnému poklesu La/Ma do D8 ($p = 0,02$).

Závěr: Podávání přídatku Synbiotic 2000 Forte, jako doplňku enterální výživy kriticky nemocných, významně neovlivňuje jejich prognózu, imunologický profil a toleranci enterální výživy. Podávání Synbiotic 2000 Forte může vést k lehčímu průběhu infekčních komplikací a zlepšení integrity střeva.

Klíčová slova: intenzivní péče – prognóza – enterální výživa – synbiotika – imunokompetence – MODS – nozokomiální infekce

Abstract

Impact of addition of synbiotics (Synbiotic 2000 Forte) to enteral nutrition on the course of MODS, occurrence of sepsis, immune status and gut function in long-term critically ill patients

Objective: To investigate if the addition of synbiotics to enteral nutrition improves the prognosis, morbidity, immune status, enteral nutrition tolerance and gut integrity in the critically ill patient.

Design: Prospective, open, placebo controlled clinical study.

Setting: Department Anaesthesia and Intensive Care, St. Anna University Hospital, Brno, Czech Republic.

Material and methods: Patients estimated to stay in the ICU > 7 days were randomised to either post-pyloric Synbiotic Forte (Medipharm, Sweden) or tea. The ICU mortality, ICU length of stay, nosocomial infections, occurrence of sepsis, antibiotic usage and MODS course (SOFA score) were evaluated. The immune status [CD14+HLA-DR+, TNF- α production of the whole blood after LPS stimulation (TNF- α) and plasma

IL-6 concentrations] was monitored on day 1 (D1), day 5 (D5), day 8 (D8) and then once a week. The amount of enteral nutrition and number of stools were monitored daily. On D1, D5 and D8 a gut permeability test (lactulosa/mannitol) was performed.

Results: Twenty six patients were enrolled in the study (M/F 18/8; mean age 55 (37; 63) years). APACHE II on admission was 24 (21; 27). Synbiotic was given to 15 and placebo to 11 patients.

There was no difference in ICU mortality ($p = 0.73$) and ICU length of stay – Synbiotic 14 days (6; 28) and placebo 10 days (7; 20); $p = 0.80$. No difference was found in the number of nosocomial infections – Synbiotic 9/15 and placebo 4/10 patients ($p = 0.43$). The SOFA score course in the first 8 days also did not differ. In both groups the SOFA score decreased significantly – Synbiotic $p = 0.074$ and placebo $p = 0.026$. The severity of sepsis tended to decrease in the Synbiotic group ($p = 0.096$).

In the first 5 days the CRP course and the immune parameters did not differ between the groups ($p > 0.10$) except for the white cell count which increased in the placebo group ($p = 0.02$).

There was no difference between the groups in the amount of enteral nutrition ($p = 0.92$) or diarrhoea occurrence ($p = 0.78$). The gut permeability was pathological in both groups (lactulosa/mannitol > 0.1) and did not change in the first 5 days. A significant decrease of lactulosa/mannitol was observed in the Synbiotic group on D8 ($p = 0.02$).

Conclusion: Addition of Synbiotic Forte to the enteral nutrition of the critically ill does not change their prognosis, immune status or enteral nutrition tolerance. Synbiotic Forte can alleviate the course of infections and improve gut integrity.

Key words: intensive care – outcome – enteral nutrition – synbiotic – immunocompetence – MODS – nosocomial infections

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 3, s. 157–163.

Úvod

Střevo se v kritické nemoci stává zdrojem sekundárních problémů – významně se podílí na rozvoji multiorgánové dysfunkce (MODS), stává se zásobárnou patogenních kmenů, které vyvolávají nosokomiální infekce [1–5]. Zachování integrity střeva a fyziologické intestinální flóry je proto pro nemocné vyžadující intenzivní péči zásadní otázkou.

V tomto smyslu hraje velkou roli enterální výživa, která se stala součástí guidelines [6, 7], i když má svá rizika [8] a parenterální výživa se jeví jako vhodná alternativa v případě, že enterální výživa nemůže být časně zahájena [9].

Probíhá intenzivní výzkum s cílem zjistit, jaký způsob a složení enterální výživy je během kritické nemoci nejvhodnější. Největší výzkum probíhá na poli časné enterální výživy a imunonutrice [10, 11].

V poslední době je zdůrazňována důležitost vlákniny jako zdroje výživy pro buňky sliznice tlustého střeva (prebiotikum) a bakterioterapie kmeny (probiotikum), které navodí ve střevě porušenou rovnováhu vyvolanou vlastní nemocí a hojným používáním antibiotik [12, 13]. Vedle lokálního efektu, např. zlepšení tolerance enterální výživy, mohou mít tyto kombinované přípravky (tzv. symbiotika) také imunomodulační účinky [14, 15].

Z celé plejády vláknin a bakteriálních kmenů, které byly v této indikaci zkoušeny, se jako slibná kombinace jeví přípravek Synbiotic2000 Forte (Medipharm, Švédsko). Byl zkoušen u různých skupin nemocných vyžadujících intenzivní péči – trauma, akutní pankreatitida, po transplantaci jater a u nemocných operovaných pro karcinom biliární oblasti [16–18].

Synbiotic2000 Forte tvoří kombinace 4 druhů vláknin (betaglucan, inulin, pektin a rezistentní škrob) a 4 živých bakteriálních kmenů (*Pediococcus pentosece-*

us, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* 19, *Lactobacillus plantarum* 2362). Vlákny jsou v jednom balení Synbiotic2000 Forte obsaženy v množství po 2,5 gramech (celkem 10 g), bakteriální kmeny v celkovém množství $4 \cdot 10^{11}$.

Cílem klinické, placebem kontrolované studie bylo zhodnotit vliv preparátu Synbiotic 2000 Forte na průběh MODS, výskyt sepse, toleranci enterální výživy, integritu střeva a stav imunitního systému u dlouhodobě hospitalizovaných kriticky nemocných.

Soubor a metody

Studii schválila místní etická komise, souhlas se studií nebyl od nemocných vyžadován, protože přípravek Synbiotic 2000 Forte byl klasifikován jako nutriční doplněk.

Zařazení do studie

Všichni nemocní přijatí (Den 0 = D0) na JIP, u kterých podle zhodnocení stavu během ranní vizity následujícího dne (Den 1) byl předpoklad, že na JIP stráví více než 7 dní (tzv. „potenciální dlouhodobí JIP nemocní“). Vyřazovacím kritériem byla kontraindikace enterální výživy a nemožnost zavést postpylorickou výživu do 48 hodin od přijetí.

Nutriční protokol a sledování tolerance enterální výživy

Všem nemocným byla v D1 endoskopicky zavedena nazojejunální (NJ) sonda (Freka Trelumina, Fresenius, Německo) a zahájen bazální přísun kontinuální enterální výživy oligomerickým přípravkem (Survimed OPS, Fresenius, Německo). Zvyšování NJ výživy probíhalo výstavbovým principem (tj. zahájení rychlostí 10 ml/hod kontinuálně, se zvyšováním dávky o 10 ml každých 6 hodin). Při absenci slyšitelné

peristaltiky nebyla překračována dávka 40 ml NJ výživy/hod. Tato dávka nebyla také překračována v případě nestabilní hemodynamiky (dobutamin v dávce > 10 mcg/kg/min a/nebo noradrenalin > 0,3 mcg/kg/min). Rychlost výživy byla snížena na polovinu v případě intolerance (definované jako > 4 objemné stolice/denně). V případě pokračujících průjmů jsme pokračovali v bazálním kontinuálním přívodu NJ výživy 10 ml/hod. Počet a charakter stolic byl zaznamenáván ošetřující sestrou do denního dekurzu, intolerance enterální výživy byla stanovena jako > 4 průjmovité stolice/den.

Pokud nebylo do 3. dne dosaženo enterálního příjmu odpovídajícímu alespoň 1500 kcal, byla enterální výživa doplněna parenterální výživou tak, aby celkový přísun energie odpovídal 20–30 kcal/kg/den a přívod bílkovin 1–1,5 g/kg/den.

Intervence: Synbiotic 2000 Forte (1 sáček, ředěný do 200 ml čaje) byl podáván vždy mezi 14–16 hodinou během 15 minut. Podávání přípravku bylo omezeno na dobu prvních 3 týdnů hospitalizace (D1–D21). Kontrolní skupině bylo do NJ sondy podáváno 200 ml čaje.

Monitorování

Rozvoj/průběh MODS, mortalita, výskyt sepse (frekvence nozokomiálních infekcí)

Nemocní přijatí na naši JIP jsou sledováni v Registru intenzivní péče (RIP) – použili jsme denní SOFA skóre, dobu pobytu na JIP a údaje o přežití [19]. Data do RIP jsou zadávána dvěma pověřenými sestrami. Během hospitalizace jsme dále sledovali přítomnost SIRS, sepse, těžké sepse podle kritérií ACCP/SCCM konsenzuální konference a studie ProWess [20, 21]. Dále bylo sledováno podávání antibiotik, nozokomiálních nákaz a vybraných imunomodulačních intervencí (kortikoidy v léčbě septického šoku, operační intervence).

Testy střevní propustnosti

Střevní propustnost byla vyšetřována s použitím testu s laktulózou a manitolem v D1, D4 a D8. Testovací roztok obsahoval 10 g laktulózy, 2 g manitolu, 2 g D-xylózy a 25 g sacharózy ve 100 ml destilované vody s osmolalitou 1500 mosm/l. Nemocným byl testovací roztok podán postpyloricky pomocí NJ sondy nebo jejunostomií po 6hodinovém lačnění, na jehož konci byl nabrán slepý vzorek moči. Po dobu 5hodinového sběru moči nebyla do střeva podávána žádná enterální výživa a ze sběru byl odebrán testovaný vzorek moči. Moč byla stabilizována NaF a zmrazena na -20 °C až do provedení analýzy. Koncentrace cukrů v moči byla vyšetřena na pracovišti FN v Hradci Králové. Cukry byly derivatizovány na oximy a trimethylsilyletéry a detekovány plamenoionizačním detektorem plynového chromatografu Hewlett Packard 5890 II a hodnoceny pomocí software Clarity. Při hodnocení bylo množství vyloučených cukrů vyjádřeno jako procento požití látky a index střevní propustnosti jako poměr laktulóza/manitol (La/Ma) a sacharó-

za/manitol (Sa/Ma). Při postpylorickém podání sacharóza sleduje integritu duodena a horní části jejunu. Xylóza, manitol a laktulóza sleduje propustnost sliznice tenkého střeva [22].

Imunologie a biochemie

U sledovaných nemocných byl v D1, D5, D8 a dále 1krát týdně stanoven imunologický profil. Imunologické vyšetření nebylo možné provést o víkendech, proto byly u sobotních příjmů odběry provedeny v D2 a pokud např. D5 připadl na víkend, byly odběry provedeny v D4 nebo D6.

Flowcytometrií (Beckman Coulter) bylo stanoveno následující následující spektrum povrchových antigenů bílé krevní řady: CD3, CD4, CD8, CD14, HLA-DR, CD38.

Automatizovaná chemiluminiscenční immunoassay (Immulate, DPC, USA) byla použita ke stanovení sérové hladiny IL-6 a ke stanovení produkce TNF alfa plnou krví po stimulaci LPS (koncentrace 500 pg/ml) *ex vivo*. C-reaktivní protein (CRP) v séru byl stanovován nefelometricky.

Randomizace a statistické zpracování

Randomizace byla prováděna v Institutu biostatistiky a analýz, k randomizaci byla použita metoda permutační blokové randomizace. Jako stratifikační faktory byly zvoleny pohlaví, věk, SOFA skóre a typ diagnózy (interní, chirurgická). Výsledky byly zpracovávány programem Statistica version 7.1 (StatSoft, Inc. 2005). Data jsou prezentována jako medián (Q25; Q75), k porovnání je užívána neparametrická statistika (Mannův-Whitneyův U test, Friedman ANOVA a Wilcoxonův test) a chí kvadrát test podle vhodnosti testu; $p < 0,05$ bylo považováno za signifikantní.

Výsledky

Demografie a další údaje

Od ledna 2005 do září 2006 bylo do studie zařazeno celkem 26 nemocných: 18 mužů a 8 žen; průměrný věk 55 let (věkové rozmezí 37–63 let); primární/sekundární příjmy (3/23); diagnóza chirurgická/interní (22/4). APACHE II při přijetí bylo 24 (rozmezí 21–27). Délka hospitalizace 14 (rozmezí 7–28) dnů.

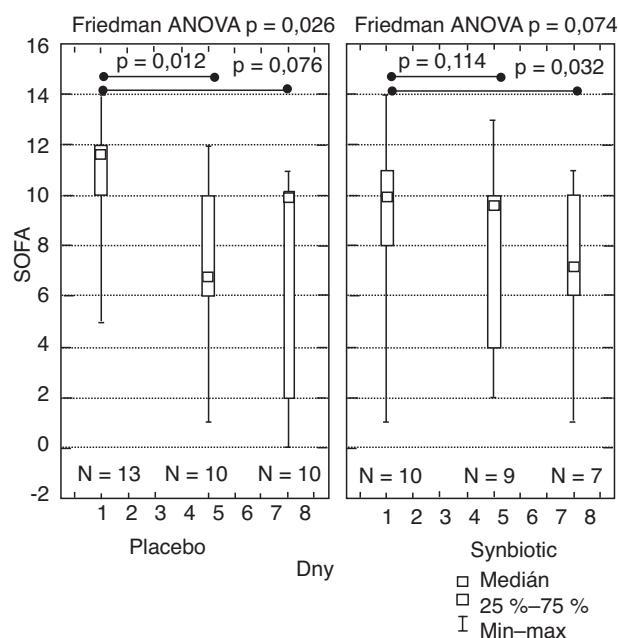
Patnáct nemocných dostalo Synbiotic, 11 placebo. Věk nemocných se v obou skupinách nelišil ($p = 0,279$). Nemocní se ve skupinách nelišili v mortalitě na JIP – Synbiotic: 13 přežilo, 2 zemřeli (16. a 66. den hospitalizace); Placebo: 10 přežilo, 1 zemřel po překladi z ARK ($p = 0,73$). Doba hospitalizace na JIP se u obou skupin nelišila – Synbiotic 14 dnů (rozmezí 6–28) a Placebo 10 dnů (rozmezí 7–20); $p = 0,80$.

Skupiny se během pobytu na JIP nelišily v počtu nozokomiálních infekcí – Synbiotic 9 z 15 nemocných a Placebo 4 z 10 nemocných ($p = 0,43$, data u jednoho z nemocných nejsou k dispozici). Rozdíl v počtu dní, kdy nebyla během pobytu na JIP podávána anti-

biotika, byl na hranici statistické významnosti – Synbiotic 100 % (94; 100) a Placebo 89 % (71;100) z dnů hospitalizace ($p = 0,052$).

SOFA skóre

Vývoj SOFA skóre se v prvních 8 dnech hospitalizace v obou skupinách nelišil. V obou skupinách nastal pokles SOFA skóre – ve skupině Synbiotic jsme pozorovali pouze trend ($p = 0,074$), ve skupině Placebo byl pokles statisticky významný ($p = 0,026$) – graf 1.



Graf 1. Vývoj SOFA skóre během prvních 8 dní hospitalizace

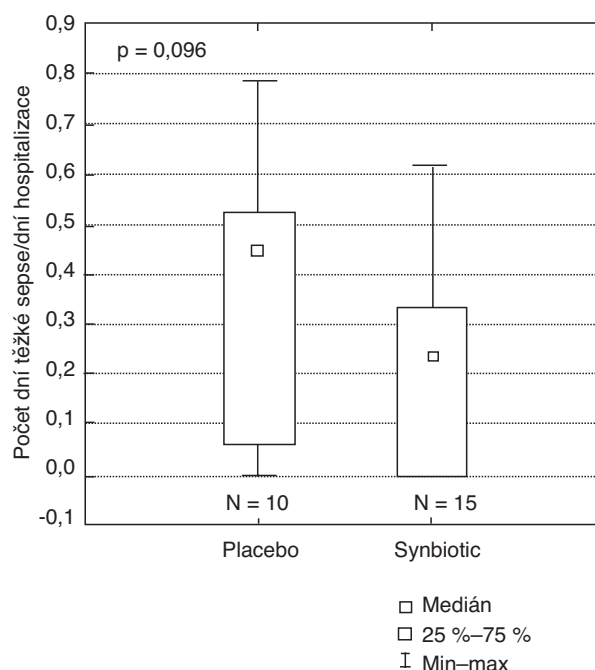
Pokles celkového SOFA skóre byl v obou skupinách způsoben zlepšováním různých systémů. Ve skupině Synbiotic jsme pozorovali zlepšení ve funkci CNS ($p = 0,02$) a trend ke zlepšování funkce ledvin ($p = 0,06$) a respiračního systému ($p = 0,10$). Ve skupině Placebo byl trend k poklesu SOFA skóre kardiovaskulárního systému ($p = 0,07$).

Výskyt SIRS, sepse a těžké sepse, imunomodulační intervence

Počet dnů SIRS během hospitalizace byl v obou skupinách stejný – Synbiotics 9 (3–17) dnů a Placebo 4 (4–20) dnů; $p = 0,868$. Nemocní se nelišili v počtu dnů, kdy byla přítomna sepe – Synbiotics 9 (2–16) a Placebo 9 (2–16 dnů); $p = 0,868$. Také dny, kdy byla přítomna těžká sepe, byly srovnatelné – Synbiotics 3 (0–6) dnů a Placebo 4,5 (1–11) dnů; $p = 0,406$.

Když byly přítomnost SIRS/sepe vztaheny na dny hospitalizace, byl výskyt těžké sepse ve skupině Synbiotic nižší, a to na hranici statistické významnosti ($p = 0,096$) – graf 2.

Nemocní se v obou skupinách nelišili v počtu chirurgických výkonů – Synbiotics 2,5 (1–6) a Placebo 2 (1–9); $p = 1$, ani v podávání stresových dávek kortiko-



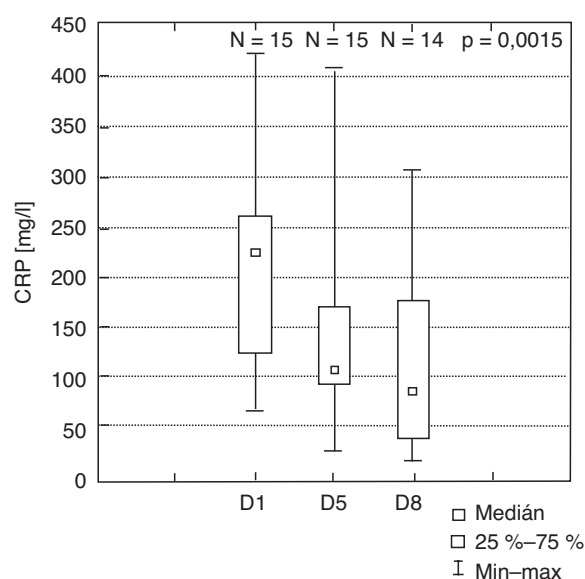
Graf 2. Počet dnů těžké sepse vztahený k počtu dnů hospitalizace

idů – Synbiotics 16 z 25 nemocných a Placebo 6 z 10 nemocných; $p = 1$.

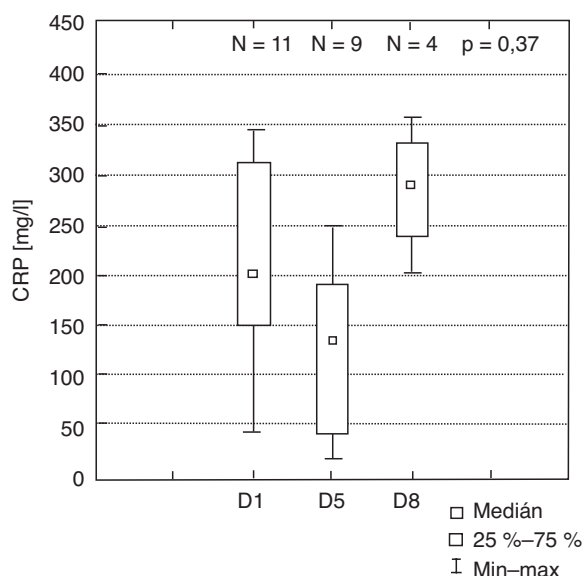
Laboratorní parametry

Biochemie

Ve skupině Synbiotic statisticky významně pokleslo CRP ($p = 0,0015$) – graf 3. Tento pokles byl patrný již v D5 ($p = 0,02$) a nadále pokračoval do D8 ($p = 0,001$). Ve skupině Placebo došlo také k poklesu do D5 ($p = 0,11$), poté však CRP opět vzrůstalo – graf 4. Mezi skupinami však nebyl během sledované období nalezen významný rozdíl v D1 a D5 – pouze v D8 se CRP lišilo ($p = 0,01$).



Graf 3. Vývoj CRP ve skupině Synbiotic během prvních 8 dní hospitalizace



Graf 4. Vývoj CRP ve skupině Placebo během prvních 8 dní hospitalizace

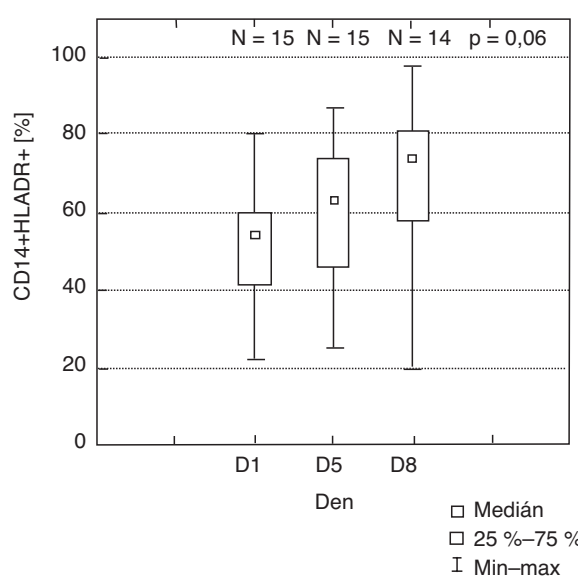
Imunologie

CD14+HLADR+

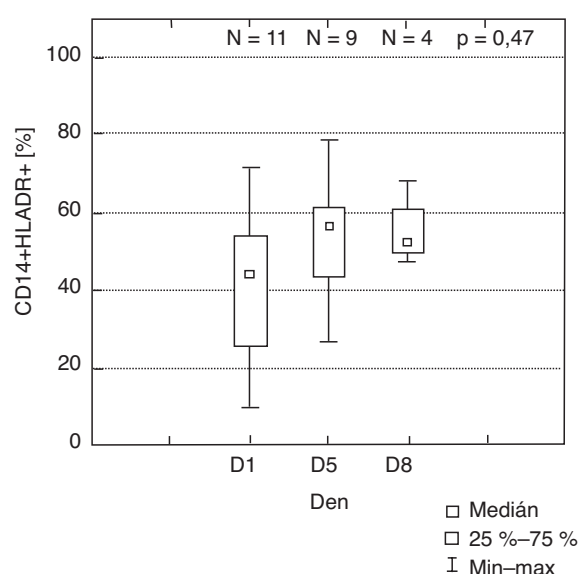
Ve skupině Synbiotic jsme pozorovali trend k vzestupu CD14+HLADR+ ($p = 0,06$) – graf 5. Tento vzestup byl patrný již v D5 ($p = 0,05$) a pokračoval do D8 ($p = 0,18$). CD14+HLADR+ ve skupině Placebo se statisticky významně nezměnilo ($p = 0,47$) – graf 6. Porovnáním obou skupin jsem nezjistili statisticky významné rozdíly – D1 ($p = 0,28$), D5 ($p = 0,43$) a D8 ($p = 0,11$).

IL-6

IL-6 ve skupině Synbiotic během hospitalizace nevýznamně pokleslo ($p = 0,42$), rozdíly mezi měřeními nebyly statisticky významné – pokles z D1 81 pg/ml (32; 269) na D5 53 pg/ml (23,7; 103); $p = 0,13$ a dále na D8 33,4 pg/ml (20; 82); $p = 0,11$.



Graf 5. Vývoj CD14+HLADR+ ve skupině Synbiotic během prvních 8 dní hospitalizace



Graf 6. Vývoj CD14+HLADR+ ve skupině Placebo během prvních 8 dní hospitalizace

Ve skupině Placebo přechodně IL-6 pokleslo – z D1 176 pg/ml (56,2; 558) na D5 70 pg/ml (33; 113); $p = 0,08$. U zbylých 4 nemocných došlo k opětovnému vzestupu na D8 260 pg/ml (166; 629). Porovnáním obou skupin jsme nezjistili statisticky významné rozdíly v D1 ($p = 0,35$) a D5 ($p = 0,36$). V D8 se obě skupiny významně lišily ($p = 0,01$).

Produkce TNF alfa

TNF alfa ve skupině Synbiotic nevýznamně vzrostlo ($p = 0,53$), rozdíly mezi měřeními nebyly statisticky významné – vzestup z D1 1000 pg/ml (721; 1000) na D5 1000 pg/ml (808; 1000); $p = 0,59$ a dále na D8 1000 pg/ml (965; 1000); $p = 0,20$. TNF alfa ve skupině Placebo významně vzrostlo – z D1 872 pg/ml (320; 1000) na D5 1000 pg/ml (719; 1000); $p = 0,046$ a dále na D8 1000 pg/ml (1000; 1000); $p = 0,046$. Mezi skupinami nebyl statisticky významný rozdíl v produkci TNF alfa ve dnech D1, D5 ani D8 ($p = 0,18$, $p = 0,61$, $p = 0,39$).

Nalezli jsme rozdíl ve vývoji počtu leukocytů ($p = 0,02$). Zatímco u skupiny Synbiotic došlo k mírnému poklesu u z $15,9 \cdot 10^9/l$ (12,5; 17,8) na $14 \cdot 10^9/l$ (12,5; 17,4), u Placebo počet významně narůstá z $7,8 \cdot 10^9/l$ (6,2; 8,7) na $14,2 \cdot 10^9/l$ (11,5; 20,4); $p = 0,02$.

Enterální nutrice

Celkové denní množství enterální výživy se mezi skupinami neliší. Synbiotic 720 (300; 960) ml/den vs Placebo 720 (460; 960) ml/den, $p = 0,92$. Počet stolic během léčby byl vyšší ve skupině Synbiotic (255 stolic/164 dnů) – jeden pacient průjem 6 dnů = 53 stolic, než ve skupině Placebo (85 stolic/102 dnů). Počet dnů intolerance enterální výživy ve skupině Synbiotic byl 11/164 (jeden pacient průjem 6 dnů = 53 stolic) vs Placebo 6/102 dnů ($p = 0,78$). Z analýzy jsme vyřadili 8 dnů, kdy z chirurgického důvodu (operační revize) nebyla enterální výživa podávána.

Testy střevní propustnosti

Laktulóza/Manitol (La/Ma)

Ve skupině Synbiotic (vyšetření hodnotitelné u 13 nemocných) poměr La/Ma během sledování významně poklesl ($p = 0,011$). Mezi D1 a D5 (D1: 0,25 (0,09; 0,53) a D5: 0,22 (0,13; 0,48), $p = 0,34$, se poměr neměnil; do dne D8 statisticky významně poklesl: 0,11 (0,04; 0,22), $p = 0,02$).

Ve skupině Placebo (vyšetření hodnotitelné u 10 nemocných) se poměr La/Ma mezi D1 a D5 nezměnil: 0,14 (0,05; 0,29) a 0,13 (0,10; 0,70), $p = 0,21$; v D8 statisticky nevýznamně vzrostl na 0,28 (0,06; 0,50), $p = 0,22$.

Poměr La/Ma ve dnech D1, D4, D8 se mezi skupinami Synbiotic a Placebo statisticky významně nelišil ($p = 0,19$; $p = 0,73$; $p = 0,16$).

Sacharóza/Manitol (Sa/Ma)

Ve skupině Synbiotic poměr Sa/Ma během sledování významně poklesl ($p = 0,028$). Mezi D1 a D5 jsme pozorovali trend k poklesu: z 0,15 (0,02; 0,35) na 0,07 (0,05; 0,16), $p = 0,09$; dále statisticky významně poklesl na 0,04 (0,02; 0,09) v D8, $p = 0,015$ (D1 vs D8).

Ve skupině Placebo poměr Sa/Ma poklesl z 0,13 (0,02; 0,24) v D1 na 0,07 (0,05; 0,16) v D5, $p = 0,59$ a dále zůstal nízký v D8 0,08 (0,08; 0,13), $p = 0,89$ (D1 vs D8).

Poměr Sa/Ma ve dnech D1, D4, D8 se mezi skupinami Synbiotic a Placebo statisticky významně nelišil ($p = 0,80$; $p = 0,38$; $p = 0,16$).

Diskuse

Hlavní výsledky

Podávání přídatku Synbiotic Forte kriticky nemocným vyžadujícím dlouhodobou intenzivní péči neovlivnilo mortalitu na JIP, dobu hospitalizace a průběh MODS, vývoj imunologických parametrů, laboratorních parametrů zánětu a toleranci enterální výživy. Podávání Synbiotic Forte může snižovat výskyt těžké sepse. Jedním z možných důvodů tohoto pozorování je zlepšování střevní integrity při podávání tohoto nutričního doplňku.

Limitace studie

Ve skupině Placebo v D8 zůstávali na JIP pouze 4 nemocní – ostatní byli přeloženi na oborové JIP. Výsledky těchto 4 těžce nemocných ovlivnily výsledky (většinou zhoršení – např. vzestup CRP a leukocytů) této skupiny v D8 a jejich interpretaci je třeba brát s rezervou.

Sepse, antibiotika

Ve skupině Synbiotic jsme pozorovali trend k nižšímu počtu dní, kdy byla přítomna těžká seps, podobně jako v některých ostatních studiích [16, 17, 18, 23]. Výskyt nozokomiálních infekcí byl stejný, šlo tedy zřejmě o lehčí průběh těchto komplikací.

Tento fakt je v rozporu s tím, že tito nemocní dostávali více antibiotik. Antibiotická léčba na naší JIP je obecně vedena v restriktivním duchu – pozorovaný „paradox“ považujeme za náhodný.

Imunologie

Data spíše svědčí pro to, že synbiotika pozitivně ovlivňují imunologický stav nemocných [14], i když ne všechny studie toto potvrzují [15]. V naší studii jsme jasný vliv Synbiotic Forte na imunologické parametry nepozorovali. Statisticky významný vzestup CD14+HLA-DR+ ve skupině Synbiotic považujeme za klinicky málo významný, navíc CD14+HLA-DR+ mezi D1 a D5 stoupalo i ve skupině Placebo (viz grafy 5 a 6). Signifikantní vzestup produkce TNF alfa ve skupině Placebo – nepozorovaný ve skupině Synbiotic – by mohl svědčit spíše pro to, že Synbiotic 2000 Forte může působit imunosupresivně [15].

Také vzestup leukocytů v kontrolní skupině (na hodnoty pozorované ve skupině Synbiotic) považujeme za v. s. související se základním onemocněním.

Tolerance enterální výživy

Podávání Synbiotic Forte nevedlo ke zlepšení tolerance enterální výživy – tzn. množství podávané enterální výživy a počty průjmů. To je pravděpodobně způsobeno tím, že Synbiotic nesnížil frekvenci průjmů. To bylo – vedle výrazné oběhové instability, ve které se skupiny nemocných také nelišily – hlavní limitací množství podávané postpylorické výživy, která ani po prvním týdnu nedosahovala cílových hodnot (jen cca 25 % mělo příjem vyšší než 1000 kcal/den enterálně).

Testy střevní propustnosti

V obou skupinách byly v D1 parametry střevní propustnosti v horních etážích (Sa/Ma) i dolních etážích (La/Ma) významně patologické (norma 0,01–0,02). Ve skupině Synbiotic docházelo k významnému zlepšení – u La/Ma testu na konci prvního týdne hospitalizace, u Sa/Ma testu již během prvních dnů. Toto je v souladu s některými dalšími studiemi, které podporují fakt, že probiotika mají pozitivní vliv na střevní permeabilitu [24]. Interpretace zhoršení mezi D5 a D8 ve skupině Placebo je i zde pravděpodobně ovlivněna malým počtem nemocných.

V obou skupinách bylo několik výsledků nehodnotitelných, převážně pro přítomnost manitolu ve sledovaném vzorku. To vysvětlujeme jednak podáváním manitolu z léčebných důvodů (4 nemocní pro otok mozku), ve zbylých případech spekulujeme, že byl manitol přítomen jako aditivum v podávaných i. v. roztocích nebo tabletách.

Závěr

Podávání moderního synbiotika (Synbiotic 2000 Forte) kriticky nemocným, vyžadujícím dlouhodobou intenzivní péči, neovlivnilo mortalitu na JIP, dobu hos-

pitalizace a průběh MODS. Také vývoj imunologických a laboratorních parametrů zánětu se nelišil.

Přípravek vedl ke zlepšení integrity střeva hodnocené testy střevní propustnosti, což se však neprojevovalo na toleranci enterální výživy.

Literatura

1. **Meakins, J. L., Marschall, J. C.** The gastrointestinal tract: The "motor" of multiple organ failure. *Arch. Surg.*, 1986, 121, p. 197–201.
2. **Marshall, J. C.** Gastrointestinal flora and its alterations in critically illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 1999, 2, p. 405–411.
3. **Marshall, J. C., Christou, N. V., Meakins, J. L.** The gastrointestinal tract. The „undrained abscess“ of multiple organ failure. *Ann. Surg.*, 1993, 218, p. 111–119.
4. **Alverdy, J. C., Laughlin, R. S., Wu, L.** Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, 2, p. 598–607.
5. **Van Saene, H. K., Petros, A. J., Ramsay, G. et al.** All great truths are iconoclastic: selective decontamination of the digestive tract moves from heresy to level 1 truth. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, 5, p. 677–690.
6. **Kreymann, K. G., Berger, M. M., Deutz, N. E., Hiesmayr, M., Jolliet, P., Kazandjiev, G., Nitenberg, G., van den Berghe, G., Wernerman, J. et al.** ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin. Nutr.*, 2006, 25, 2, p. 210–23.
7. **Heyland, D. K., Dhaliwal, R., Drover, J. W., Gramlich, L., Dodek, P. et al.** Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2003, 27 5, p. 355–73.
8. **Wernerman, J.** Guidelines for nutritional support in intensive care unit patients: a critical analysis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2005, 8, 2, p. 171–175.
9. **Simpson, F., Doig, G. S.** Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, 1, p. 12–23.
10. **Doig, G. S., Simpson, F.** Early enteral nutrition in the critically ill: do we need more evidence or better evidence? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2006, 12, 2, p. 126–130.
11. **Kudsk, K. A.** Immunonutrition in surgery and critical care. *Ann. Rev. Nutr.*, 2006, 26, p. 463–479.
12. **Bengmark, S.** Gut microbial ecology in critical illness: is there a role for prebiotics, probiotics, and synbiotics? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2002, 8, 2, p. 145–151.
13. **Yang, G., Wu, X. T., Zhou, Y., Wang, Y. L.** Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World. J. Gastroenterol.*, 2005, 11, 25, p. 3935–3938.
14. **Spapen, H., Dilltoer, M., Van Malderen, C. et al.** Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin. Nutr.*, 2001, 20, 4, p. 301–305.
15. **Moeller, A., Ahlers, O., Luedemann, S. et al.** Enrichment of early enteral nutrition with lactic acid bacterium influences the innate immune system after major abdominal surgery. *Critical Care*, 2003, 7, Suppl 2, P12.
16. **Kotzampassi, K., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Voudouris, A., Kazamias, P., Eleftheriadis, E.** Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. *World J. Surg.*, 2006, 30, 10, p. 1848–1855.
17. **Olah, A., Belagyi, T., Issekutz, A., Gamal, M. E., Bengmark, S.** Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br. J. Surg.*, 2002, 89, 9, p. 1103–1107.
18. **Rayes, N., Seehofer, D., Theruvath, T., Schiller, R. A., Langrehr, J. M., Jonas, S., Bengmark, S., Neuhaus, P.** Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial. *Am. J. Transplant.*, 2005, 5, 1, p. 125–130.
19. **Vincent, J. L., de Mendonca, A., Cantraine, F., et al.** Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit. Care Med.*, 1998, 26, p. 1793–1800.
20. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992, 20, p. 864–874.
21. **Bernard, G. R., Vincent, J. L., Laterre, P. F., LaRosa, S. P., Dhainaut, J. F., Lopez-Rodriguez, A., Steingrub, J. S., Garber, G. E., Helterbrand, J. D., Ely, E. W., Fisher, C. J. Jr.** Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, p. 699–709.
22. **Vacek, V.** Probiotika a prebiotika v infektlologii. *Klin. mikrobiol. inf. Lek.*, 2002, 8, 3, p. 91–102.
23. **Sugawara, G., Nagino, M., Nishio, H., Ebata, T., Takagi, K., Asahara, T., Nomoto, K., Nimura, Y.** Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Ann. Surg.*, 2006, 44, 5, p. 706–714.
24. **White, J. S., Hoper, M., Parks, R. W., Clements, W. D., Diamond, T., Bengmark, S.** The probiotic bacterium *Lactobacillus plantarum* species 299 reduces intestinal permeability in experimental biliary obstruction. *Lett. Appl. Microbiol.*, 2006, 42, 1, p. 19–23.

Studie byla podpořena grantem IGA MZCR; NR 7787-3.

Došlo 28. 1. 2007.

Přijato 23. 4. 2007.

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Vladimír Šrámek, PhD.
ARK FN u svaté Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: vladimir.sramek@fnusa.cz