

Možnosti imunomodulace zánětlivé odpovědi u kriticky nemocných – novinky z let 2003 a 2004

Šrámek V.

Anesteziologicko-resuscitační klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 1, s. 31–34.

Úvod

Imunomodulace zánětlivé odpovědi je velice široké téma. V tomto přehledu se soustředím na léčebné intervence, které ovlivňují funkci imunitního systému v užším slova smyslu (vrozená buněčná imunita, získaná buněčná a humorální imunita). Nebudu rozebírat související témata, např. ovlivnění sekundárních efektorů zánětlivé odpovědi (oxid dusnatý, metabolity kyseliny arachidonové) či ovlivnění oxidačního stresu.

Sledování imunitní reakce

Nejčastěji používaným parametrem pro sledování imunoparalýzy je snížená exprese HLA-DR lokusů na monocitech. Přetrvávající hodnoty CD14+ HLA-DR+ < 40 % jsou spojeny až se 100% mortalitou [1]. I některé vyšší hodnoty (< 60 %) mohou být cenné ve smyslu predikce komplikací [2]. Také na českých pracovištích je tato metoda používána, případně s některými dalšími, jako je *ex vivo* produkce TNF alfa po stimulaci plné krve lipopolysacharidem (LPS) [3]. Sledování nejen procenta počtu monocytů, které HLA DR lokus exprimují, ale přímo měření množství (koncentrace) exprimovaných lokusů nadále zpřesňuje měření (Pracovní skupina pro imunomonitorování při ESICM).

Zkoumají se také další možnosti, jak monitorování CD14+HLA DR+ rozšířit – potvrzuje se vhodnost sledování zvýšené aktivity imunosupresivních Th2 lymfocytů [4, 5] či koncentrace IL-10 pro další stratifikaci tíže onemocnění [6]. Zkouší se také intracelulární stanovení cytokinů v leukocytech [7]. Prokázalo se, že imunoparalýza kritických stavů je spojena se zvýšenou apoptózou proinflamačních Th1 lymfocytů [8, 9]. Přibývá experimentálních důkazů o tom, že imunoreaktivita monocytů na LPS je ovlivňována přetrvávajícími vysokými hladinami prozánětlivých cytokinů – TNF alfa snižuje reakci LPS s TOLL4 receptorem a navozuje toleranci k LPS, naproti tomu IL-6 působí opačně [10]. Tyto nálezy potvrzují duální působení IL-6 jako pro- i antiinflamačního cytokinu, jehož přetrvávající vysoké hodnoty jsou spojeny se špatnou prognózou. Nepotvrdila se však souvislost IL-6 s navozením prokoagulačního stavu u sepse [11].

Výše uvedené poznatky lze uplatnit u G negativní i G pozitivní sepse, neboť subanalýzou studie PROWESS bylo prokázáno, že se tyto v produkci cytokinů příliš neliší [12].

Léčebné intervence ovlivňující imunitní odpověď

A) běžná léčba

Interpretace efektu jakékoli imunomodulační léčby je ztížena faktem, že celá řada „běžných“ léčebných intervencí u kriticky nemocných má imunomodulační účinky. V roce 2000 byly publikovány rozsáhlé přehledné práce [13, 14].

Z rozsáhlého tématu vybírám pouze jednotlivosti:

- Antibiotika
- Hypnotika
- Katecholaminy
- Euglykémie/inzulin

Podání různých druhů antibiotik rozličně ovlivní imunitní odpověď. Zdá se, že podání ciprofloxacinu tlumí proinflamační odpověď v porovnání s ceftazidimem [15].

Vliv analgosedace je neobjasněný, přesto některé léky mohou mít vliv na obranyschopnost. Ze subanalýzy multicentrické studie, kde byl nemocným se septickým šokem suplementován hydrokortizon (a fludrokortizon) [Annane, D., JAMA 2002], vyplývá, že nejvíce ze suplementace profitovali ti nemocní, u kterých byl k tracheální intubaci jednorázově použit hypnotikum (Kortikoidy v sepsi – Workshop na sjezdu SCCM, Orlando, únor 2004).

Dlouho jsou známy antiinflamační, případně imunosupresivní účinky katecholaminů [16, 17]. Přibývá však důkazů, že nejsou u všech těchto látek stejně vyjádřeny [18].

Po zveřejnění průlomové práce, dokazující pozitivní vliv euglykémie na přežití kriticky nemocných [19], přibývá i prací vysvětlujících mechanismy tohoto účinku. Euglykémie zlepšuje fagocytózu a schopnost fagocytů zabíjet, působí antiinflamačně [20]. Inzulin má také antiinflamační efekt [21]. Problematiku shrnula nedávno publikovaná přehledná práce [22].

B) léčebné intervence prováděné s úmyslem ovlivnit imunitní odpověď

- Hemofiltrace/adsorpce
- Imunonutrice
- Anticytokiny

- Hormony
- Imunoglobuliny
- Růstové faktory

Hemofiltrace a příbuzné metody

V roce 2003 byla formulována tzv. peak concentration hypotesis – hypotéza, která příznivý efekt hemofiltrace na prognózu kriticky nemocných vysvětluje eliminací přemrštěných koncentrací mediátorů a navození nové fyziologičtější rovnováhy [23].

Prokazuje se pozitivní vliv vysokoobjemové hemofiltrace na prognózu septického šoku [24]. Objevily se další studie se speciálními hemofiltry, např. s vysoko-propustnými membránami [25] nebo s adsorbovaným polymyxinem B [26]. Hemoperfuze, která používá filtry s polymyxinem B, aktivuje paralyzované monocyty (CD14+HLA-DR+) i neutrofilů (CD11b/CD18+, CD16+) u nemocných v septickém šoku [27]. U nemocných v chronickém dialyzačním programu vede léčba high-flux helixone filtry ke zlepšení imunitní odpovědi zvýšenou produkcí interferonu-gama [28]. Tyto práce navazují na experiment, který prokázal pozitivní ovlivnění imunoparalýzy po zahájení hemofiltrace u prasat s biliární pankreatitidou [29].

Imunonutrice

Na základě metaanalýz se objevila další doporučení imunonutrici používat [30], přestože efekt u všech skupin nemocných není stejný – pozitivní efekt byl pozorován hlavně u chirurgických nemocných. Efekt u ostatních skupin může být naopak negativní – pro vyšší mortalitu v intervenční skupině byla předčasně ukončena studie testující imunonutrici u septických nemocných [31]. Za pravděpodobný zdroj tohoto negativního efektu je považována přítomnost argininu v nutričních imunomodulačních přípravcích [32]. Stále častěji se proto zvažuje podání pouze samotného glutaminu [33]. Parenterálně podaný glutamin zabraňuje v perioperačním období depleci glutaminu ve svalech [34] a vede k rychlejšímu odeznění pooperační imunoparalýzy [35]. Ne všechny skupiny nemocných však z jeho parenterálního podání profitují – u novorozenců s nízkou porodní hmotností se pozitivní efekt parenterální suplementace pro prevenci sepse neprokázal [36]. Pozitivní ovlivnění se sice popisuje i po enterálním podání glutaminu [37], klinický efekt u septických nemocných však nebyl prokázán [38]. K potlačení inflamační reakce, respektive k reverzi imunoparalýzy, jsou vhodné omega-3 mastné kyseliny [39, 40].

Anticytokiny

Neobjevují se nové práce, které zkoumají vliv podání „anticytokinů“ – je zřejmé, že tento způsob léčby sepse se ukázal jako neúčinný, nebo i potenciálně škodlivý [41].

Hormony

Intenzivně se zkoumají souvislosti endokrinního systému a imunitní odpovědi [42].

Práce prokazují proinflamační účinek růstového hormonu [43], snížené hladiny prekurzoru nadledvinových pohlavních hormonů dihydroepiandrosteronu (DHEA) [44]. Zvažuje se jeho suplementace u kriticky nemocných [45]. Hladiny dalšího hormonu stimulačního imunitu, prolaktinu, stoupají při léčbě septického šoku noradrenalinem a vazopresinem [46].

Nejvíce se v poslední době sleduje imunomodulační vliv tzv. stresových dávek kortikoidů (nejčastěji hydrokortizonu 200–300 mg/d) v léčbě septického šoku [47]. Zdá se, že tyto dávky „modulují inflamaci“, tzn. nezpůsobují imunosupresi [48], i když monocytární deaktivace septických nemocných koreluje s vysokými hladinami kortizolu (a ne hladinou katecholaminů a IL-10) [49].

Imunoglobuliny (IVIG)

Metanalýza potvrzuje slibný účinek v prevenci a léčbě neonatální sepse [50]. Naproti tomu se diskutuje o užití IVIG u dospělých kriticky nemocných, a jeho profitu jen u vybraných skupin nemocných – kardiokirurgie, streptokokový toxický syndrom [51, 52].

Růstové faktory

Nejčastěji se zkouší imunostimulační efekt G-CSF a GM-CSF. V některých studiích bylo jejich podávání spojeno s příznivým ovlivněním imunoparalýzy [53, 54]. Jiné studie pozitivní efekt neprokázaly [55, 56]. Zdá se, že se efekt léčby může lišit podle vyvolávající příčiny těžké sepse (pneumonie negativní efekt) [57] či podle bazální hladiny G-CSF nemocného (58).

Závěr

Manipulace s imunitní odpovědí nemocného během sepse či ostatních kritických stavů je lákavá myšlenka, kterou se intenzivní medicína v posledních desetiletích zabývá. Situace je však velmi složitá, jen postupně se naše poznání od prvotních léčebných strategií (velké dávky kortikoidů, anticytokiny) přesunuje k jiným léčebným intervencím (růstové faktory, mimotělní eliminace).

Literatura

1. Nierhaus, A., Montag, B., Frings, D. et al. Initial decrease and sustained depression of HLA-DR expression on monocytes is predictive of outcome in SIRS and sepsis. *Anaesthesiology*, 93, 2000, A 461.
2. Allen, M. L., Peters, M. J., Goldman, A. et al. Early post-operative monocyte deactivation predicts systemic inflammation and prolonged stay in pediatric cardiac intensive care. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, 5, p. 1140–1145.
3. Průcha, M., Herold, I., Zazula, R. et al. Monocytární deaktivace a produkce TNFalfa ex vivo – prognostické parametry

- u pacientů jednotek intenzivní péče. *Anest. intenziv. Med.*, 2003, 14, s. 223–227.
4. Monneret, G., Debard, A. L., Venet, F. et al. Marked elevation of human circulating regulatory T cells in sepsis-induced immunoparalysis. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, 7, p. 2068–2071.
 5. Brunner, M., Krenn, C., Roth, G. et al. Increased levels of soluble ST2 protein and IgG1 production in patients with sepsis and trauma. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, 7, p. 1468–1473.
 6. Monneret, G., Finck, M. E., Venet, F. et al. The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol. Lett.*, 2004, 15, 2, p. 193–198.
 7. Fumeaux, T., Dufour, J., Stern, S. et al. Immune monitoring of patients with septic shock by measurement of intraleukocyte cytokines. *Intensive Care Med.*, 2004 [Epub ahead of print].
 8. Roth, G., Moser, B., Krenn, C., Brunner, M. et al. Susceptibility to programmed cell death in T-lymphocytes from septic patients: a mechanism for lymphopenia and Th2 predominance. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 308, 4, p. 840–846.
 9. Le Tulzo, Y., Pangault, C., Gacouin, A. et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*, 2002, 6, p. 487–494.
 10. Tamandl, D., Bahrami, M., Wessner, B. et al. Modulation of toll-like receptor 4 expression on human monocytes by tumor necrosis factor and interleukin-6: tumor necrosis factor evokes lipopolysaccharide hyporesponsiveness, whereas interleukin-6 enhances lipopolysaccharide activity. *Shock*, 2003, 20, 3, p. 224–229.
 11. Derhaschnig, U., Bergmair, D., Marsik, C. et al. Effect of interleukin-6 blockade on tissue factor-induced coagulation in human endotoxemia. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, 5, p. 1136–1340.
 12. Kinasevitz, G. T., Yan, S. B., Basson, B. et al. For the PROWESS Sepsis Study Group. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. *Crit. Care*, 2004, 8, 2, R82–90.
 13. Alkharfy, K. M., Kellum, J. A., Matzke, G. R. Unintended immunomodulation: part I. Effects of common clinical conditions on cytokine biosynthesis. *Shock*, 2000, 13, 5, p. 333–345.
 14. Alkharfy, K. M., Kellum, J. A., Matzke, G. R. Unintended immunomodulation: part II. Effects of pharmacological agents on cytokine activity. *Shock*, 2000, 13, 5, p. 346–360.
 15. Gogos, C. A., Skoutelis, A., Lekkou, A. et al. Comparative effects of ciprofloxacin and ceftazidime on cytokine production in patients with severe sepsis caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, 48, 8, p. 2793–2798.
 16. Uusaro, A., Russell, J. A. Could anti-inflammatory actions of catecholamines explain the possible beneficial effects of supranormal oxygen delivery in critically ill surgical patients? *Intensive Care Med.*, 2000, 26, 3, p. 299–304.
 17. Schnuelle, P., Berger, S., de Boer, J. et al. Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation. *Transplantation*, 2001, 72, 3, p. 455–463.
 18. Bergmann, M., Gornikiewicz, A., Tamandl, D. et al. Continuous therapeutic epinephrine but not norepinephrine prolongs splanchnic IL-6 production in porcine endotoxin shock. *Shock*, 2003, 20, 6, p. 575–581.
 19. van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F. et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 19, p. 1359–1367.
 20. Weekers, F., Giulietti, A. P., Michalaki, M. et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology*, 2003, 144, 12, p. 5329–5338.
 21. Krogh-Madsen, R., Moller, K. et al. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the response of IL-6, TNF-alpha, and FFAs to low-dose endotoxemia in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004, 286, 5, E766–772.
 22. Marik, P. E., Raghavan, M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 748–756.
 23. Ronco, C., Tetta, C., Mariano, F. et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif. Organs.*, 2003, 27, 9, p. 792–801.
 24. Joannes-Boyau, O., Rapaport, S., Bazin, R. et al. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J.*, 2004, 50, 1, p. 102–109.
 25. Morgera, S., Slowinski, T., Melzer, C. et al. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am. J. Kidney Dis.*, 2004, 43, 3, p. 444–453.
 26. Sato, T., Shoji, H., Koga, N. Endotoxin adsorption by polymyxin B immobilized fiber column in patients with systemic inflammatory response syndrome: the Japanese experience. *Ther. Apher. Dial.*, 2003, 7, 2, p. 252–258.
 27. Ono, S., Tsujimoto, H., Matsumoto, A. et al. Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Am. J. Surg.*, 2004, 188, 2, p. 150–156.
 28. Lonnemann, G., Novick, D., Rubinstein, M. et al. A switch to high-flux helixone membranes reverses suppressed interferon-gamma production in patients on low-flux dialysis. *Blood Purif.*, 2003, 21, 3, p. 225–231.
 29. Yekebas, E. F., Eisenberger, C. F., Ohnesorge, H. et al. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, 7, p. 1423–1430.
 30. Montejo, J. C., Zarazaga, A., Lopez-Martinez, J. et al. Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin. Nutr.*, 2003, 22, 3, p. 221–233.
 31. Bertolini, G., Iapichino, G., Radrizzani, D. et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, 5, p. 834–840.
 32. Stechmiller, J. K., Childress, B., Porter, T. Arginine immunonutrition in critically ill patients: a clinical dilemma. *Am. J. Crit. Care*, 2004, 13, 1, p. 17–23.
 33. Chiolero, R. L., Berger, M. M. Improving nutritional support in critically ill septic patients: glutamine alone or in combination? *Nutrition*, 2002, 18, 9, p. 723–724.
 34. Flaring, U. B., Rooyackers, O. E., Wernerman, J. et al. Glutamine attenuates post-traumatic glutathione depletion in human muscle. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2003, 104, 3, p. 275–282.
 35. Exner, R., Tamandl, D., Goetzinger, P. et al. Perioperative GLY-GLN infusion diminishes the surgery-induced period of immunosuppression: accelerated restoration of the lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor-alpha response. *Ann. Surg.*, 2003, 237, 1, p. 110–115.
 36. Poindexter, B. B., Ehrenkranz, R. A., Stoll, B. J. et al. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2004, 113, 5, p. 1209–1215.
 37. Boelens, P. G., Houdijk, A. P., Fonk, J. C. et al. Glutamine-enriched enteral nutrition increases HLA-DR expression on monocytes of trauma patients. *J. Nutr.*, 2002, 132, 9, p. 2580–2586.
 38. Hall, J. C., Dobb, G., Hall, J., de Sousa, R., Brennan, L., McCauley, R. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, 10, p. 1710–1716.
 39. Mayer, K., Fegbeutel, C., Hattar, K. et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, 9, p. 1472–1481.
 40. Mayer, K., Gokorsch, S., Fegbeutel, C. et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 167, 10, p. 1321–1328.
 41. Harbarth, S., Garbino, J., Pittet, D. et al. Is anti-tumor nec-

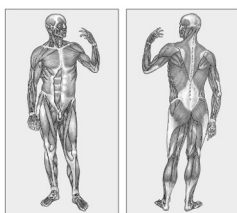
- rosis factor therapy associated with increased mortality in patients with severe sepsis caused by pneumonia? *J. Infect. Dis.*, 2004, 189, 9, p. 1743.
42. **Oberbeck, R.** Therapeutic implications of immune-endocrine interactions in the critically ill patients. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*, 2004, 2, p. 129–139.
 43. **Uronen-Hansson, H., Allen, M. L. et al.** Growth hormone enhances proinflammatory cytokine production by monocytes in whole blood. *Growth. Horm. IGF Res.*, 2003, 13, 5, p. 282–286.
 44. **Marx, C., Petros, S., Bornstein, S. R. et al.** Adrenocortical hormones in survivors and nonsurvivors of severe sepsis: diverse time course of dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate, and cortisol. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, 5, p. 1382–1388.
 45. **Dhatriya, K. K.** Is there a role for dehydroepiandrosterone replacement in the intensive care population? *Intensive Care Med.*, 2003, 29, 11, p. 1877–1880.
 46. **Dunser, M. W., Hasibeder, W. R., Wenzel, V. et al.** Endocrinologic response to vasopressin infusion in advanced vasodilatory shock. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, 6, p. 1266–1271.
 47. **Annane, D., Bellissant, E., Bollaert, P. et al.** Corticosteroids for treating severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2004, 1, CD002243.
 48. **Keh, D., Boehnke, T., Weber-Cartens, S. et al.** Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 167, 4, p. 512–520.
 49. **Le Tulzo, Y., Pangault, C., Amiot, L. et al.** Monocyte human leukocyte antigen-DR transcriptional downregulation by cortisol during septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, 169, 10, p. 1144–1151.
 50. **Ohlsson, A., Lacy, J. B.** Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2004, 1, :CD000361.
 51. **Friedrich, I., Silber, R. E., Baumann, B. et al.** IgM-enriched immunoglobulin preparation for immunoprophylaxis in cardiac surgery. *Eur. J. Med. Res.*, 2002, 7, 12, p. 544–549.
 52. **Darenberg, J., Ihendyane, N., Sjolín, J. et al.** Strept Ig Study Group. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis.*, 2003, 37, 3, p. 333–340.
 53. **Nierhaus, A., Montag, B., Timmler, N. et al.** Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.*, 2003, 4, p. 646–651.
 54. **Schneider, C., von Aulock, S., Zedler, S. et al.** Perioperative recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) treatment prevents immunoinflammatory dysfunction associated with major surgery. *Ann. Surg.*, 2004, 239, 1, p. 75–81.
 55. **Root, R. K., Lodato, R. F., Patrick, W. et al.** Pneumonia Sepsis Study Group. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 2003, 2, p. 367–373.
 56. **Schaefer, H., Engert, A., Grass, G. et al.** Perioperative granulocyte colony-stimulating factor does not prevent severe infections in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann. Surg.*, 2004, 240, 1, p. 68–75.
 57. **Spuck, S., Schaaf, B., Wiedom, K. H. et al.** G-CSF application in patients with severe bacterial pneumonia increases IL-10 expression in neutrophils. *Respir. Med.*, 2003, 97, 1, p. 51–58.
 58. **Weiss, M., Voglic, S., Harms-Schirra, B. et al.** Effects of exogenous recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim, rhG-CSF) on neutrophils of critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome depend on endogenous G-CSF plasma concentrations on admission. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, 6, p. 904–914.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Vladimír Šrámek, PhD.
Anesteziologicko-resuscitační klinika
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: sramek@fnusa.cz

7. rozšířené vydání

Praktický slovník MEDICÍNY

Martin Vokurka • Jan Hugo
11 000 HESEL • ANATOMICKÁ PŘÍLOHA



MAXDORF

PRO ŠIROKOU
VEŘEJNOST

PRAKTICKÝ SLOVNÍK MEDICÍNY (7. vydání)

Martin Vokurka, Jan Hugo a kol.

Sedmé, další rozšířené vydání úspěšného výkladového slovníku lékařské terminologie. Obsahuje více než 11 000 hesel s velkým počtem příkladů, některá hesla jsou doplněna ilustracemi. Slovník zachycuje aktuální českou lékařskou terminologii ne pouze ve formě vyučované na lékařských fakultách, ale také tak, jak je užívána v každodenní zdravotnické praxi. V tomto duchu obsahuje také řadu hovorových výrazů užívaných zdravotníky, přehled a výklad zkratk užívaných v současné české medicíně aj. Publikace je prvním výkladovým slovníkem lékařských termínů srozumitelným široké veřejnosti u nás.

Vydal Maxdorf v roce 2004, formát A5, váz., ISBN: 80-7345-009-7, 490 str., cena 595,- Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz