

Matějovič M.<sup>1</sup>, Novák F.<sup>2</sup>, Kroužek A.<sup>1</sup>, Raděj J.<sup>1</sup>, Novák I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>JIP, I. interní klinika Univerzity Karlovy v Praze, Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice, Plzeň

<sup>2</sup>JIP, IV. interní klinika Univerzity Karlovy v Praze, 1. lékařské fakulty a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

*Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 1, s. 57–64.*

## Metabolismus

*Útlum buněčného energetického metabolismu aneb celulární hibernace jako nový mechanismus multiorgánové dysfunkce u kriticky nemocných?*

Studie, zkoumající změny buněčného energetického metabolismu u kriticky nemocných, přináší novou alternativní hypotézu, která vysvětluje příčinu multiorgánové dysfunkce. Centrálním orgánem této hypotézy je mitochondrie, která v procesu oxidativní fosforylace (mitochondriální respirační řetězec) spotřebuje více než 90 % dostupného kyslíku v organismu. Velmi aktuální klinická studie jako první demonstrovala úzkou souvislost mezi nadprodukcí oxidu dusnatého (NO), mitochondriální dysfunkcí, tíží onemocnění a celkovým výsledkem [1]. Závěry této studie (získané ze svalových biopsií) byly podnětem pro experimentální práci, která měla potvrdit nebo vyvrátit, že popsané změny ve svalové tkáni jsou přítomny i v jiných vitálně důležitých orgánech. Autoři proto vyvinuli 3denní model sepse (laboratorní potkan, fekální peritonitida, tekutinová resuscitace), na kterém potvrdili korelaci mezi tíží orgánové dysfunkce (játra, ledviny, svaly), mortalitou, nadprodukcí NO a mitochondriální dysfunkcí (inhibice respiračního řetězce reaktivními formami kyslíku a dusíku, deplece ATP) [2]. Absence histologických známek buněčné smrti – navzdory orgánové dysfunkci – vedla autoři k hypotéze bioenergetické etiologie orgánového selhání. Tato hypotéza vnímá útlum buněčné energetiky (neschopnost buněk využít kyslík a substráty k produkci ATP) jako adaptivní, či dokonce protektivní proces, který je analogický s procesem hibernace, umožňující zachování integrity buněk a eventuálně kompletní zotavení v případě, že vyvolávající inzult pominul [3]. Teorii mitochondriální dysfunkce a bioenergetického selhání podporují také výsledky experimentální studie Wattse et al. [4], které poskytují důkazy o snížené metabolické výkonnosti srdečních myocytů v sepsi (produkce ATP) a o přítomnosti mitochondriálního poškození i přes dostatečnou dostupnost kyslíku. Ukazuje se, že endokrinní-metabolicko-mitochondriální osa by mohla být klíčovým prvkem v patofyziologii orgánové dysfunkce kriticky nemocných (viz endokrinologie níže).

*Klíčová úloha glukózové homeostázy: ano, pro každého kriticky nemocného a proč?*

Zjištění, že striktní kontrola glykémie (tj. normoglykémie) může významně zlepšit mortalitu chirurgic-

kých kriticky nemocných pacientů [5] odstartovala mimořádný zájem o důsledky manipulace metabolickou odpovědí u kriticky nemocných. První základní otázkou je, zda jsou tyto výsledky platné také pro širší skupinu kriticky nemocných. Nejaktuálnější prospektivní intervenční studie, provedená na interně-chirurgickém JIP, napovídá, že zřejmě ano [6]. Autoři zhodnotili základní ukazatele klinického výsledku u heterogenní skupiny kriticky nemocných před zavedením protokolu na kontrolu glykémie inzulinem (800 pacientů, průměrná glykémie 8,4 mmol/l) a po jeho zavedení (800 pacientů, průměrná glykémie 7,3 mmol/l). Cílová glykémie v intervenční skupině byla nižší než 7,7 mmol/l. Tímto opatřením se dosáhlo poklesu nemocniční mortality o 29,3 %, redukce orgánové dysfunkce a zkrácení délky pobytu na JIP. Úkolem však nadále zůstává, jaká cílová hodnota glykémie přinese optimální výsledek. Snížení nemocniční mortality ve studii Krinsleyho [6] je o málo menší, než bylo dosaženo ve studii Berghové (29 vs 34 %) [5]. Tento fakt evokuje hypotézu: čím těsnější kontrola glykémie, tím snad lepší klinický výsledek. Tuto domněnku podporuje i skutečnost, že na rozdíl od Berghové Krinsley neprokázal signifikantní vliv na snížení incidence těžkých infekcí. Hlavním nedostatkem studie je použití historické kontrolní skupiny a absence randomizace. Opověď na další zásadní otázku – zda je mimořádný výsledek výše citované studie důsledkem těsné kontroly glykémie či exogenně dodávaného inzulinu – se pokusily nalézt dvě klinické studie. *Post hoc* analýza (mnohorozměrná logistická regresní analýza) studie van den Bergheové naznačila, že kontrola metabolismu (v tomto případě glykémie) spíše než účinek inzulinu je určující pro celkový pozitivní výsledek [7]. Prospektivní studie 531 pacientů přijatých na jednotku intenzivní péče (JIP) tyto závěry podpořila [8]. Navíc regresní model této studie ukázal, že horní práh akceptovatelné glykémie se pohybuje kolem hodnoty 8 mmol/l. Převážně kardiochirurgická populace pacientů však limituje aplikaci výsledků na širší skupinu kriticky nemocných. Důvod, proč je hyperglykémie významnou determinantou osudu kriticky nemocných, je předmětem řady studií a souhrnných článků. Wasmuth et al. sledovali vztah mezi příjmovou hyperglykemií, koncentrací cirkulujících cytokinů (interleukin IL-6, IL-8, IL-10, TNF alfa) a expresí DR antigenu na monocitech [9]. Autoři prokázali velmi úzký vztah mezi hyperglykemií, elevací IL-6 a redukcí *ex vivo* sekrece TNF alfa, ukazující na

významný vliv hyperglykémie na imunitní funkce (indukce imunoparalýzy), a naznačili tak směr dalšího výzkumu. Tento závěr je v souladu s výsledky studie Hansena et al., kteří vybrali ze souboru van den Bergheové 451 nemocných, kteří vyžadovali dlouhodobou (> 5 dní) intenzivní péči a studovali vztah kontroly glykémie k vybraným zánětlivým parametřům (CRP, mannose-binding lektin – MBL) [10]. Studie odhalila výrazný protizánětlivý potenciál kontroly glykémie navozené inzulinem (redukce trvání leukocytózy/leukopenie a hypertermie/hypotermie, potlačení odpovědi akutní fáze – CRP, MBL). Elegantní důkaz o úzkém vztahu mezi hyperglykemií a imunitními funkcemi přinesla komplexní metabolicko-endokrinologicko-imunitní experimentální studie, provedená na dlouhodobém (3 dny) modelu těžkého traumatu (popáleniny) u laboratorních králíků [11]. Hlavním výstupem této studie bylo zjištění, že prevence hyperglykémie exogenním inzulinem významně zlepšuje imunitní funkce (kapacita fagocytózy monocytů, oxidativní burst) a potlačuje nadměrnou inflamaci (CRP); její kontrola tak pravděpodobně zasahuje jak do patogenese úvodní inflamace (antiinflatomatorní vliv inzulinu), tak i do procesu získané imunodeprese u protražovaného kritického onemocnění (pozitivní vliv euglykémie). Imunomodulační účinky hyperglykémie a inzulinu shrnuje přehledný článek Marika a Ragavana [12]. Potenciální škodlivé účinky perzistující hyperglykémie u kriticky nemocných jsou však zřejmě mnohorozměrné. Kromě vlivu na imunitní systém se může uplatnit také inhibiční působení na mitochondriální funkce (viz hypotéza výše), a sice hyperglykemií způsobenou nadprodukcí volných kyslíkových radikálů (ROS, zejména mitochondriální superoxid) [13]. Na druhé straně může hyperglykémie snížit produkci ROS v neutrofilech a tím omezit jejich antimikrobiální obranyschopnost [13].

#### *Bude metabolismus lipidů prioritním cílem našich intervencí?*

Dalším metabolickým důsledkem těsné kontroly glykémie inzulinem, který může přispívat ke zlepšení mortality a orgánové dysfunkce, je vliv na metabolismus lipidů, jenž je u kriticky nemocných významně alterován (elepace triglyceridů, pokles lipoproteinů o vysoké [HDL] i nízké denzitě [LDL]) a koreluje s jejich mortalitou [14, 15, 16]. Tato úvaha je zřetelně podpořena velmi aktuálními výsledky studie Mesotten et al., kteří ze souboru van den Bergheové [5] blíže analyzovali 363 nemocných vyžadujících dlouhodobou (> 7 dní) intenzivní péči [17]. Studie si kladla za cíl odpovědět na otázku, zda intenzivní inzulinová léčba ovlivňuje dyslipidémii u kriticky nemocných a zda navozená změna koreluje s morbiditou a mortalitou nemocných. Zjistilo se, že těsná kontrola glykémie zvyšuje hladiny LDL ( $p = 0,007$ ) i HDL ( $p = 0,005$ ) a snižuje sérové koncentrace triglyceridů ( $p < 0,0001$ ). Mnohorozměrnou logistickou regresní analýzou bylo navíc zjištěno, že úprava lipidového spektra (spíše než vlastní úprava glykémie) nezávis-

le determinuje příznivý účinek inzulinoterapie na morbiditu a mortalitu kriticky nemocných. Ačkoliv přesný mechanismus příznivého působení lipoproteinů u stavů s akcelerovanou systémovou inflamací není znám, Wu et al. ve svém souhrnném článku přináší několik možných vysvětlení [18]. Patří mezi ně zejména schopnost HDL:

1. Vázat a neutralizovat endotoxin;
2. chránit LDL před peroxidativním poškozením;
3. bránit expresi endoteliálních adhezních molekul;
4. stimulovat expresi protektivní endoteliální NO syntetázy.

Potentní protizánětlivé působení exogenně podávaného HDL bylo zatím prokázáno v experimentálních modelech endotoxinového šoku [19] a ischemicko-reperfúzního traumatu [20]. Léčebný potenciál lipoproteinů však sahá i za hranice akutních stavů. Rekombinantní apolipoprotein A (proteinová součást HDL) podávaný pacientům s akutním koronárním syndromem vedl k významné regresi koronární aterosklerózy [21].

#### *Albumin v intenzivní péči – návrat?*

Použití albuminu v intenzivní péči významně diskriminoval výsledek (velmi kritizované) metaanalýzy, která poukazovala na vyšší mortalitu při použití albuminu pro účely tekutinové resuscitace [22]. Světlo do nekonečného sporu přinesla studie SAFE [23], která téměř na 7 000 kriticky nemocných neprokázala žádný rozdíl mezi 4% albuminem a fyziologickým roztokem v mortalitě, orgánové dysfunkci, době umělé plicní ventilace, potřebě náhrady funkce ledvin či délce pobytu na JIP. Zajímavé a hypotézu generující otázky, na které je nutné nadále hledat odpověď, přinesla analýza podskupin. Ve skupině pacientů s traumatem (zejména kraniocerebrálním), kteří byli léčeni albuminem, byl pozorován trend k vyšší mortalitě (prokázán také v jiných studiích). Naopak tomu bylo ve skupině pacientů se sepsí. Studie SAFE však neprokázala jednoznačně lepší výsledky při užívání albuminu, proto bude jeho cena jistě hlavním a racionálním argumentem proti jeho podávání jako plasmaexpanderu. Na druhou stranu nelze zcela bagatelizovat jiné, potenciálně příznivé fyziologické funkce albuminu, které nesouvisejí s plasmaexpanzním účinkem (protizánětlivé a antioxidační účinky, transportní funkce). Studie hodnotící kombinaci albuminu s furosemidem u hypoproteinemických pacientů s ALI/ARDS právě probíhá. Podstudie (20 pacientů) provedená v rámci tohoto projektu ukázala, že podávání albuminu (9 dávek 25 g 25% albuminu podávaných každých 8 hodin) zvyšuje antioxidační kapacitu plasmy u pacientů s ALI [24]. Klinický význam tohoto pozorování zůstává otevřený.

#### *Volba roztoků a acidobazická rovnováha – opomíjená skutečnost?*

Tekutinová resuscitace představuje základní prvek v léčbě všech kriticky nemocných. Volba roztoku však může významně ovlivnit acidobazickou rovnováhu (ABR). Je dobře známo, že resuscitace fyziologickým

roztokem způsobuje metabolickou (hyperchloremickou) acidózu. Příčinou je redukce rozdílu mezi hodnotou kladných a záporných nábojů na tzv. silných iontech (SID – strong ion difference, velmi zjednodušeně  $\text{SID} = \text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ ), vedoucí ke zvýšení volného  $\text{H}^+$  k zachování elektroneutrality. SID lidské plasmy je kolem 42 mmol/l. Snížení SID způsobuje metabolickou acidózu, zvýšení naopak alkalózu. U fyziologického roztoku se SID rovná nule, protože  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$  jsou přítomny v ekvivalentní koncentraci. Podobně také glukóza a voda mají SID nulový, protože neobsahují žádné silné ionty. Podávání velkého množství roztoků se  $\text{SID} = 0$  proto vede ke snížení SID plasmy a tudíž k acidóze. V experimentální studii prokázal Morgan et al. lineární vztah mezi SID krystalických roztoků a jeho vlivem na ABR. Lineární regresí bylo dále zjištěno, že SID krystaloidních roztoků by mělo být kolem 24 mmol/l, aby bylo dosaženo nulového přebytku/deficitu bází [25]. Jinými slovy, roztoky se SID nad 24 mmol/l (např. Hartman – SID 27, Plasma Lyte – SID 50) způsobují metabolickou alkalózu, zatímco roztoky se SID pod 24 mmol/l vedou k metabolické acidóze (fyziologický roztok –  $\text{SID} = 0$ ). Tyto informace jsou důležité při rozhodování o volbě roztoků pro objemovou resuscitaci (např. hypovolemický šok s acidózou), k dosažení normovolemické hemodiluce nebo v průběhu kardiopulmonálního bypassu. Neméně významná je také otázka, zda roztoky navozená acidóza ovlivňuje průběh a celkový výsledek kritického onemocnění. Kellum et al. potvrdili předchozí výsledky [26], když v experimentální studii (cekální ligace a punkce u laboratorního potkana) ukázali, že resuscitací navozená hyperchloremická acidóza významně snižuje krevní tlak, zejména v důsledku zvýšené produkce NO [27]. Přibývá tudíž argumentů o škodlivosti iatrogenní acidózy navozené nevhodnou volbou roztoků.

## Endokrinologie

### *Nové pohledy na neuroendokrinologii kriticky nemocných*

Kritické stavy jsou provázány výraznými endokrinními změnami (tab. 1). Teprve nedávno byly blíže popsány podstatné rozdíly v endokrinní odpovědi mezi akutní a chronickou fází kriticky nemocných. Van den Berghová v rozsáhlém komplexním přehledném článku shrnuje nejnovější pohledy na endokrinní stresovou odpověď u kriticky nemocných [28] takto:

1. Akutní fáze onemocnění (hodiny až dny) je provázána zvýšenou sekrecí a pulsilitou růstového hormonu (GH) a periferní rezistencí ke GH. Smyslem této (adaptivní) odpovědi je pravděpodobně snaha organismu „přibrzdit“ anabolické procesy a poskytnout substráty pro přežití vitálních orgánů. Naopak chronická fáze onemocnění je provázána výrazným potlačením pulsilitní sekrece GH, tj. relativním deficitem GH, který hraje úlohu v patogenezi „wasting“ syndromu.

2. Obdobný charakter změn provázejí i ostatní hor-

mony produkované adenohipofýzou (tj. TSH, ACTH, prolaktin a LH). Tato neuroendokrinní dysfunkce významně zasahuje do metabolických a imunologických pochodů. Příčina suprese pulsilitní sekrece adenohipofýzy u protražovaných stavů je zřejmě hypothalamického původu (nikoliv tedy primární selhání syntetických funkcí adenohipofýzy). Znalost odlišné neuroendokrinní odpovědi mezi akutní a chronickou fází také vysvětluje negativní vliv vysokých dávek GH na mortalitu kriticky nemocných, kterým tyto hormony byly podávány od 5.–7. dne pobytu na JIP [29]. Vysoké dávky GH podávané v období, kdy pominula periferní rezistence ke GH, mohou výrazně zvyšovat hladiny faktoru podobného inzulinu 1 (IGF-1) s následnou retencí tekutin, inzulinorezistencí a proapoptotickým působením.

3. Hladiny hormonů štítné žlázy inverzně korelují s biochemickými markery katabolismu. Kromě potlačené pulsilitity TSH sekrece je prolongovaný kritický stav charakterizován nízkou hladinou  $\text{T}_3$ , který vzniká z 80 % v periferních tkáních konverzí  $\text{T}_4$  (euthyroid sick syndrom). Příčinou nízké hladiny  $\text{T}_3$  je down-regulace  $\text{D}_1$  deiodázy (zprostředkovává konverzi  $\text{T}_4$  na  $\text{T}_3$ ), zatímco důvod vysoké hladiny  $\text{rT}_3$  (reverzní, neúčinná forma  $\text{T}_3$ ) spočívá pravděpodobně ve zvýšené aktivitě normálně neaktivní  $\text{D}_3$  deiodázy (katalyzuje přeměnu  $\text{T}_3$  na  $\text{rT}_3$ ) [30]. Ačkoliv jsou nízké hladiny hormonů štítné žlázy obvykle vnímány jako adaptivní mechanismus bránící hyperkatabolismu, studie s podáváním thyreotropního releasing hormonu (TRH) a GH-releasing peptidu (GHRP) naopak prokázala antikatabolický účinek této strategie. Obnova pulsilitní sekrece hypothalamo-hipofýzárního systému podáváním kombinace hypothalamických releasing hormonů/peptidů představuje fyziologicky atraktivní koncept a vyžaduje další zhodnocení. Na experimentálním modelu chronického kritického stavu prokázal Weekers et al., že simultánní aplikace TRH a GHRH je schopna reaktivovat GH-TSH osu [31]. Nicméně otázka suplementace hormonů štítné žlázy z pohledu klinické praxe zůstává kontroverzní a není v současnosti doporučena. Při hodnocení hormonů štítné žlázy v průběhu kritického stavu je třeba mít na paměti možný supresivní vliv vysokých dávek kortikoidů, dopaminu, jodových kontrastních látek, amiodaronu a somatostatinu. Odlišení euthyroid sick syndromu od primární hypothyreózy pomůže zjištění nízkého poměru  $\text{T}_3/\text{T}_4$  a vysoké koncentrace  $\text{rT}_3$ .

4. Prolaktin, hormon secernovaný adenohipofýzou, významně ovlivňuje imunitní funkce (prolaktinové receptory jsou přítomny na T i B lymfocytech). Podobně jako u ostatních hormonů adenohipofýzy je také sekrece (pulsilitní) prolaktinu u protražovaných stavů významně potlačena. V experimentálním modelu vede inhibice prolaktinu k potlačení lymfocytárních funkcí. Není zatím známo, do jaké míry snížená sekrece prolaktinu hraje roli v rozvoji imunodeprese u kriticky nemocných. Dobře známý je supresivní vliv dopaminu spojený s T lymfocytární dysfunkcí. Na



rozdíl od dopaminu, dobutamin ani dopexamin neovlivnily negativně produkci TSH a prolaktinu u chirurgických pacientů [32].

5. V akutní fázi jsou vysoké hladiny kortizonu a nízký T3 spojeny se špatnou prognózou. V chronické fázi nepříznivá prognóza koreluje s vysokými koncentracemi proteinu vázajícího IGF-1 (IGFBP).

**Tabulka 1.** Souhrn endokrinních změn v akutní a chronické fázi kritického onemocnění

| Hormon              | Akutní fáze | Chronická fáze |
|---------------------|-------------|----------------|
| Somatotropní osa    |             |                |
| GH                  | ↑           | ↓              |
| GHBP                | ↓           | ↑              |
| IGF-1               | ↓           | ↓↓             |
| Thyreotropní osa    |             |                |
| TSH                 | ↑≠          | ↓              |
| T4                  | ↑≠          | ↓              |
| T3                  | ↓           | ↓↓             |
| rT3                 | ↑           | ↑≠             |
| Hypofýza-nadledviny |             |                |
| ACTH                | ↑           | ↓              |
| Kortizol            | ↑↑          | ↓≠↓            |
| Laktotropní osa     |             |                |
| Prolaktin           | ↑           | ↓              |
| Gonadotropní osa    |             |                |
| Luteinizační hormon | ↑≠          | ↓              |
| Testosteron         | ↓           | ↓↓             |

Vysvětlivky: GH – růstový hormon, GHBP – protein vázající GH, IGF – 1 – inzulinu podobný růstový faktor, TSH – thyreotropní hormon, rT3 – revizní T3

*Nadledvinky nejsou jen kortizol a katecholaminy, ale i záhadný DHEA*

Kromě glukokortikoidů (viz Pařízková et al., s. 43 až 49), mineralokortikoidů (kůra) a katecholaminů (dřeň) produkují nadledvinky další hormon, dehydroepiandrosteron (DHEA). Přestože je tento hormon často klasifikován jako adrenální androgen, neexistuje důkaz, že se DHEA přímo váže na androgenní receptory. Jde o prehormon, který je v periferních tkáních konvertován na androgeny a estrogeny. Hladiny DHEA jsou velmi nízké u kritických stavů, zejména u nepřezítých, a koreluje s hyperglykemií a inzulinorezistencí [33, 34]. Kromě možného vlivu DHEA na metabolismus se zájem o tento prehormon významně zvyšuje s rostoucími poznatky o jeho imunostimulačních schopnostech: přímý stimulující vliv na T lymfocyty, zejména Th1 fenotyp (tj. proinflamační), pokles aktivity Th2 buněk [33, 34, 35]. Teoreticky lze tedy spekulovat o tom, že současný pokles prolaktinu a DHEA negativním způsobem narušuje rovnováhu mezi imunosupresivní a imunostimulační odpovědí, což vede ke zvýšené náchylnosti k infekčním komplikacím. Studie zkoumající vliv jejich substituce u kriticky nemocných nejsou zatím k dispozici.

*Tuková tkáň je významným endokrinním orgánem i pro kriticky nemocné*

Tuková tkáň byla dlouho považována pouze za pasivní rezervoár energie ve formě triglyceridů. Dnes je zřejmé, že tuková tkáň produkuje širokou škálu

hormonálně aktivních látek, tzv. adipocytokinů, které velmi významně zasahují do řady imunitních, metabolických, kardiovaskulárních (endoteliálních) a endokrinních procesů, a to nejen v době zdraví, ale také v době nemoci (včetně kritických stavů). Patří mezi ně zejména leptin, adiponectin, rezistin, TNF $\alpha$ , IL-6, adiposin (složka komplementu), inhibitor aktivátoru plasminogenu-1 a renin-angiotenzin. Jedním z nejpozoruhodnějších hormonů je leptin, který reguluje energetický metabolismus a energetický příjem. Hladina tohoto hormonu, který je považován za signál nutričního/energetického stavu (deteguje rovnováhu mezi dostatečnými a nedostatečnými zásobami energie, nízké hladiny provázejí např. hladovění), stoupá v akutní fázi sepse, ale prudce klesá a ztrácí diurnální variabilitu v chronické fázi [36]. Jeho pokles iniciuje sérii adaptivních změn, které mají chránit (cestou útlumu buněčné energetiky) limitované energetické zdroje pro bezprostředně vitální funkce (kardiální a mozkové). Tím dochází k supresi energeticky náročných funkcí, které nejsou pro organismus bezprostředně vitální (imunitní, termogeneze, funkce štítné žlázy). Leptin významně ovlivňuje i neuroendokrinní odpověď (jeho pokles vede k potlačení tvorby hypothalamických hormonů TRH, CRH a GRH). Kromě centrálních účinků má také řadu periferních metabolických účinků (podpora metabolismu glukózy a inzulinové citlivosti, lipolytický účinek, podpora beta oxidace). Jeho víceúrovňové endokrinně-imunitní a metabolické účinky dávají vznik nové hypotéze (viz energetický metabolismus), která hypoleptinémii při sepsi považuje za důležitý faktor v patogenezi bioenergetické dysfunkce [36]. Výsledky studií zkoumajících vztah leptinu k endokrinní-metabolicko-mitochondriální ose jsou s napětím očekávány. Adiponektin je další tukový hormon s významnými protizánětlivými a metabolickými účinky (potlačení exprese adhezních molekul na endotelu a produkce cytokinů z makrofágů, zvýšení inzulinové senzitivity) [37]. Vztah snížené hladiny adiponektinu k metabolické a prozánětlivé dysfunkci u stavů s chronickou inflamací (ateroskleróza, diabetes) otevírá nové cesty k pochopení metabolických změn provázejících kritické stavy.

*Vazodilatační šok – bude vazopresin lékem pro denní praxi?*

Vazopresin (antidiuretický hormon), produkovaný paraventriculárními jádry hypothalamu a skladovaný v neurohypofýze, je důležitým regulátorem volémie (přes V2 receptory tubulů) a cévního tonu (cestou V1 receptorů hladkých svalů cév). Skutečnost, že pozdější fáze septického šoku jsou provázeny výrazným poklesem hladin tohoto hormonu (tj. relativní deficit, detekovatelný do 36 h), se stala základem pro jeho využití jako vazopresoru. Rozsáhlé shrnutí současných poznatků o mechanismech působení vazopresinu a jeho klinickém využití přináší Multa a Factor [38], u nás Novák et al. [39]. Vazopresin v substitučních dávkách (< 0,04 U/min) může být

zatím zvažován v léčbě septického šoku refrakterního k volumexpanzi a vysokým dávkám konvenčních vazopresorů (tj. nikoliv jako lék první volby). U nás je dostupný pouze jeho analog – terlipressin (mj. lék volby u krvácení z jícnových varixů, součást léčby hepatorenálního syndromu); neexistuje však jednotné dávkovací schéma [40].

Pozitivní vliv na stabilizaci hemodynamiky (vliv na krevní tlak, pokles potřeby noradrenalinu) byl dokumentován na několika malých klinických studiích, zahrnujících dospělé, děti i novorozence [41, 42, 43]. Širšímu klinickému uplatnění vazopresinu a jeho analogů však musí předcházet důkladné klinické a experimentální zhodnocení potenciálních nežádoucích účinků a musí být dokumentován jeho vliv na klíčové ukazatele, tj. morbiditu a mortalitu. Největší obavy plynou z jeho možného negativního vlivu na perfuzi a funkci hepatosplanchnické oblasti, výsledky studií se však značně rozcházejí.

#### *Hormony jako klinicky užitečné markery dysfunkce a prognózy*

Endokrinní odpověď na stres má nejen terapeutický, ale i diagnostický a prognostický význam. Příkladem je monitorování hladin B-typu natriuretického peptidu (BNP) odrážející míru kardiální (levo- i pravostranné) dysfunkce. Tento hormonální marker může být užitečný při diferenciální diagnóze kardiální a nekardiální příčiny dušnosti (cut-off point 100 pg/ml) [44], pro odlišení kardiogenní a nekardiogenní etiologie plicního otoku (cut-off point 360 pg/ml) [45] či k predikci pravostranné dysfunkce u akutní plicní embolie [46]. Nízké hladiny (< 350 pg/ml) prakticky vylučují diagnózu kardiogenního šoku. Na druhou stranu vysoké hladiny byly pozorovány i u septického šoku (odrážejí stupeň myokardiální dysfunkce) [47] a korelují s prognózou [48]. Vzhledem ke skutečnosti, že BNP může být zvýšený u řady dalších stavů (chronická plicní hypertenze, fibrilace síní, plicní tumory, renální selhání), Schwam analyzoval všechny současné studie s BNP s cílem upřesnit diagnostickou interpretaci výsledků [49]. Hladiny BNP pod 50–80 pg/ml vylučují srdeční selhání, nad 400 pg/ml mají středně silnou výpovědní hodnotu a hladiny nad 1000 pg/ml svědčí pro srdeční selhání, i když podobné hladiny byly zaznamenány také u sepsy a plicní embolie. Koncentrace mezi 50–400 pg/ml považuje studie za „šedou zónu“ a zdůrazňuje nutnost komplexního přístupu (anamnéza, fyzikální vyšetření, EKG, RTG, ECHO apod).

#### **Výživa**

##### *Evidence based nutriční podpora v intenzivní péči?*

V souvislosti s publikací kanadských směrnic určených pro nutriční podporu u ventilovaných pacientů v intenzivní péči [50] (na stránkách: [www.criticalcare-nutrition.com](http://www.criticalcare-nutrition.com)) se znovu oživila celosvětová diskuse o praktickém provádění umělé výživy u kriticky nemocných. Samotné kanadské směrnice představu-

jí soubor systematických přehledů s dosud nejúplnějším souborem relevantních klinických studií enterální i parenterální nutriční podpory v intenzivní péči. Autoři dospěli ke konsenzu při formulaci 17 doporučení pro nutriční podporu u kriticky nemocných.

Podle těchto doporučení má být enterální výživa zásadně preferována před parenterální výživou. Zahájení enterální výživy se doporučuje 24–48 hodin po stabilizaci vitálních funkcí, bez ohledu na míru potřebné orgánové podpory. Snahu o agresivní dosažení plné enterální výživy (v průběhu 24 hodin) lze doporučit pouze u pacientů s izolovaným poraněním hlavy. Pro ostatní kriticky nemocné takové doporučení nelze formulovat. Nejčastější praxí je postupné navyšování podle klinických známek tolerance (gastrická rezidua, regurgitace). Prospěšnost zavedení ošetrovatelského protokolu pro enterální výživu není u kriticky nemocných jednoznačně prokázána. V případě, že se vyskytne intolerance ve formě zvýšených žaludečních odpadů, doporučuje se nasazení prokinetik, konkrétně metoklopramidu. Z hlediska složení enterální výživy se pro intenzivní péči jednoznačně doporučují polymerní přípravky. Díky systematickým přehledům se také výrazně změnily názory na používání enterální výživy obohacené o specifické substráty. Tato problematika je rovněž známa pod souhrnnými názvy imunonutrice nebo farmakonutrice. Spíše než kombinace několika různých živin s často protichůdnými účinky se nově více zkoumá přínos jednotlivých živin. Vzhledem k rozporuplným výsledkům klinických studií u kriticky nemocných se enterální výživa v kombinaci s přídatkem argininu rutinně nedoporučuje. Zvláštní opatrnosti je třeba především u pacientů v těžké sepsi a septickém šoku, kterým by se výživa s vysokými dávkami argininu a 3 nenasycených mastných kyselin neměla podávat vůbec. S podáváním ostatních specifických živin jsou velmi malé klinické zkušenosti, které neumožňují formulaci doporučení. Jako slibný se nicméně jeví přídavek specifických nenasycených mastných kyselin (kyselina eikosapentaenová – EPA, gama-linolenová – GLA) a antioxidantů k enterální výživě u pacientů s ARDS. Rovněž enterálně podávaný glutamin by mohl mít příznivý účinek na snížení výskytu infekčních komplikací u kriticky nemocných pacientů po traumatu a u popálenin. U ostatní populace kriticky nemocných pacientů je klinických zkušeností s enterálním podáváním glutaminu velmi málo, a proto podávání vysokých dávek této aminokyseliny v rámci enterální výživy zatím nelze doporučit.

Standardizace monitorování tolerance gastrointestinálního traktu a časné řešení komplikací jsou podmínkami bezpečné enterální výživy u kriticky nemocných, v opačném případě má enterální výživa potenciálně více komplikací než parenterální výživa. Velmi závažnou komplikací je regurgitace výživy a opakované mikroaspirace do dýchacích cest se zvýšeným rizikem rozvoje ventilátorové bronchopneumonie. Postpylorické podávání výživy a ošetrování pacientů na enterální výživě s elevací hlavy až

45 stupňů snižují výskyt ventilátorových pneumonií. U jejunálních sond jsou problémem techniky zavádění a náklon lůžka při ošetrovatelské péči. Doporučení pro rutinní preferenci jejunální výživy se proto omezuje na pracoviště s dobrou dostupností postpylorického zavádění sond. Na ostatních pracovištích se tato technika omezuje podle naléhavosti pouze na pacienty s vysokým rizikem, respektive prokázanou gastrickou dysfunkcí.

U pacientů s funkčním trávicím traktem, který lze využít pro enterální výživu, není parenterální výživa indikována. Doplňková parenterální výživa se zahajuje u pacientů, kteří mají funkční trávicí trakt, ale netolerují dostatečné množství enterální výživy. Maximální prospěch z podávání parenterální výživy mají pacienti s preexistující podvýživou a špatnou tolerancí enterální výživy. U těchto pacientů je pravděpodobně prospěšná parenterální substituce glutaminu.

*Za co všechno může arginin nejen v enterální výživě?*

Arginin je u kriticky nemocných syntetizován v nedostatečném množství a jeho hladiny klesají. Kromě metabolismu aminokyselin a produkce urey arginin stimuluje uvolňování řady hormonů, je nezbytný pro syntézu polyaminů a je výhradním substrátem pro produkci oxidu dusnatého (NO). Podávání argininu stimuluje imunitní funkce u pacientů po traumatu, chirurgickém výkonu, v malnutrici a sepsi. Tento vliv je zprostředkován především produkcí NO, která vede k proliferaci lymfocytů, monocytů, formování CD4 subpopulace T lymfocytů. Dále zvyšuje aktivitu NK buněk a zvyšuje fagocytózu. Pro tyto příznivé vlastnosti se arginin začal přidávat do tzv. imunomodulačních diet. Produkce NO závisí především na dostupnosti L-argininu. Při septickém stavu dochází ke zvýšení produkce NO aktivací indukovatelné formy NO syntázy (iNOS). Pokud příliš stoupnou koncentrace NO, dojde k negativnímu ovlivnění kontraktility myokardu, poklesu systémové vaskulární rezistence, což může vést až k oběhovému selhání refrakternímu na podávání katecholaminů. NO má v nadbytku i cytotoxické účinky: inhibuje energetický metabolismus buňky, inhibuje syntézu DNA a enzymovou detoxifikaci. Podle úrovně produkce NO se z původně prospěšného adaptačního mechanismu postupně stává motor orgánové dysfunkce. Při zvýšeném oxidačním stresu a snížené antioxidační kapacitě se může dále uplatnit schopnost NO reagovat se superoxidovým radikálem. Touto reakcí vzniká vysoce toxický peroxynitrit (ONOO-), který dále zvyšuje strukturální poškození a zánětlivou odpověď. V této souvislosti se dokonce zdá, že účinky velkého nadbytku NO tvoří součást mechanismu tzv. celulární hibernace (viz metabolismus), který zvýšený NO zpočátku stimuluje, nicméně ve fázi apoptózy inhibicí kaspázového systému naopak tlumí. Imunomodulační léčba podáváním argininu v dnešní podobě enterální výživy snižuje výskyt infekčních komplikací pře-

devším u chirurgických pacientů. U pacientů po operaci je tento efekt dosažen bez nepříznivého ovlivnění mortality. Naproti tomu u kriticky nemocných nejednoznačné výsledky úmrtnosti zpochybňují podávání imunonutričních preparátů se zvýšeným obsahem argininu [51]. Toto platí především u stavů se systémovou zánětlivou odpovědí (SIRS) a multiorgánovou dysfunkcí (MODS).

*Parenterální versus enterální nutrice u akutní pankreatitidy*

Akutní pankreatitida je typickým modelem akutního katabolického stavu s vysokými riziky komplikací. Navzdory nedostatku prospektivních dat je vyloučení enterálního příjmu (tzv. gut rest) a poskytnutí živin parenterální cestou rutinním postupem. Výsledky recentních studií však dokládají prospěšnost enterální výživy u těchto nemocných. Metaanalýza Marika a Zalogy hodnotila šest randomizovaných kontrolovaných studií a prokázala, že enterální nutrice u akutní pankreatitidy je spojena s významně nižší incidencí infekčních komplikací ( $p = 0,004$ ), menší potřebou chirurgické intervence ( $p = 0,05$ ) a zkrácenou délkou hospitalizace ( $p < 0,001$ ) [52]. Metaanalýza neprokázala rozdíly v mortalitě. Ačkoliv musíme vzít v úvahu všechna omezení v souvislosti s interpretací metaanalýz, existuje dnes řada racionálních argumentů a důkazů pro zahájení časně enterální výživy (kontinuálně cestou tenké sondy za Treitzovo ligamentum) u pacientů se všemi formami akutní pankreatitidy.

*Enterální výživa za akutních stresových podmínek*

Koncept časně enterální nutrice je sice obecně přijat, stále však chybí informace, zda je rozumné podávat výživu do gastrointestinálního traktu za stresových podmínek (např. hemodynamická nestabilita, léčba katecholaminy) [53]. Důvodem jsou následující teoretická rizika:

1. Enterální nutrice může zhoršit metabolický stres sliznice traktu v důsledku zvýšení energetických nároků s rizikem vzniku nepoměru mezi dodávkou a potřebou kyslíku.

2. Aplikace výživy do hypotonického střeva může podporovat střevní distenzi s rizikem vzniku slizniční ischemie a zánětu.

3. Přítomnost výživy v dysfunkčním traktu napomáhá bakteriální kolonizaci s produkcí intraluminálních toxinů.

Limitovaná klinická data zatím tyto obavy nepotvrdila. Naše studie u nemocných s těžkou sepsí (80 % vyžadujících podporu oběhu noradrenalinem) prokázala, že zahájení postpyloricky podávané enterální výživy (40 ml/h) zlepšilo hepatosplanchnický krevní průtok (paralelně se zvýšením srdečního výdeje) bez nežádoucího vlivu na gastrickou tonometrii a regionální energetický metabolismus [54]. Relativně nízké dávky noradrenalinu, krátký průběh studie a absence známek střevní dysfunkce limitují aplikovatelnost výsledků studie na širší populaci kriticky nemocných.

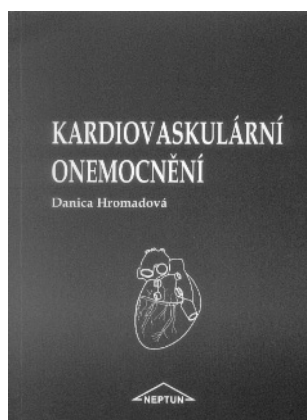


## Literatura

- Brealey, D., Brand, M., Hargreaves, I. et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*, 2002, 360, p. 219–23.
- Brealey, D., Karyampudi, S., Jacques, T. S. et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2004, 286, R491–R497.
- Singer, M., De Santis, V., Vitale, D., Jeffcoate, W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*, 2004, 364, p. 545–548.
- Watts, J. A., Kline, J. A., Thornton, L. R., Grattan, R. M., Brar, S. S. Metabolic dysfunction and depletion of mitochondria in hearts of septic rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2004, 36, p. 141–150.
- van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F. et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, p. 1359–1367.
- Krinsley, J. S. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin. Proc.*, 2004, 79, p. 992–1000.
- Van den Berghe, G., Wouters, P. J., Bouillon, R. et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 359–366.
- Finney, S. J., Zekveld, C., Elia, A., Evans, T. W. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*, 2003, 290, p. 2041–2047.
- Wasmuth, H. E., Kunz, D., Graf, J. et al. Hyperglycemia at admission to the intensive care unit is associated with elevated serum concentrations of interleukin-6 and reduced ex vivo secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 1109–1114.
- Hansen, T. K., Thiel, S., Wouters, P. J., Christiansen, J. S., Van den Berghe, G. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, p. 1082–1088.
- Weekers, F., Michalaki, M., Coopmans, W. et al. Endocrine and metabolic effects of growth hormone (GH) compared with GH-releasing peptide, thyrotropin-releasing hormone, and insulin infusion in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology*, 2004, 145, p. 205–213.
- Marik, P. E., Raghavan, M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 748–756.
- Leverve, X. Hyperglycemia and oxidative stress: complex relationships with attractive prospects. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, p. 511–514.
- Bonville, D. A., Parker, T. S., Levine, D. M. et al. The relationships of hypocholesterolemia to cytokine concentrations and mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Surg. Infect. (Larchmt.)*, 2004, 5, p. 39–49.
- van Leeuwen, H. J., Heezius, E. C., Dallinga, G. M., van Strijp, J. A., Verhoef, J., van Kessel, K. P. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 1359–1366.
- Chenau, C., Merlani, P. G., Roux-Lombard, P. et al. Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 632–637.
- Mesotten, D., Swinnen, J. V., Vanderhoydonc, F., Wouters, P. J., Van den Berghe, G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, p. 219–226.
- Wu, A., Hinds, C. J., Thiemermann, C. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications. *Shock*, 2004, 21, p. 210–221.
- McDonald, M. C., Dhady, P., Cockerill, G. W. et al. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates organ injury and adhesion molecule expression in a rodent model of endotoxic shock. *Shock*, 2003, 20, p. 551–557.
- Cuzzocrea, S., Dugo, L., Patel, N. S. et al. High-density lipoproteins reduce the intestinal damage associated with ischemia/reperfusion and colitis. *Shock*, 2004, 21, p. 342–351.
- Nissen, S. E., Tsunoda, T., Tuzcu, E. M. et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290, p. 2292–2300.
- Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ*, 1998, 317, p. 235–240.
- Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, N., French, J., Myburgh, J., Norton, R.; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, p. 2247–2256.
- Quinlan, G. J., Mumby, S., Martin, G. S., Bernard, G. R., Gutteridge, J. M., Evans, T. W. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 755–759.
- Morgan, T. J., Venkatesh, B., Hall, J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during acute normovolaemic haemodilution. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 1432–1437.
- Kellum, J. A. Saline-induced hyperchloremic metabolic acidosis. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, p. 259–261.
- Kellum, J. A., Song, M., Venkataraman, R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*, 2004, 125, p. 243–248.
- Van den Berghe, G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2003, 32, p. 385–410.
- Takala, J., Ruokonen, E., Webster, N. R., Nielsen, M. S. et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, p. 785–792.
- Peeters, R. P., Wouters, P. J., Kaptein, E., van Toor, H., Visser, T. J., Van den Berghe, G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, p. 3202–3211.
- Weekers, F., Michalaki, M., Coopmans, W. et al. Endocrine and metabolic effects of growth hormone (GH) compared with GH-releasing peptide, thyrotropin-releasing hormone, and insulin infusion in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology*, 2004, 145, p. 205–213.
- Schilling, T., Grundling, M., Strang, C. M., Moritz, K. U., Siegmund, W., Hachenberg, T. Effects of dexamine, dobutamine or dopamine on prolactin and thyrotropin serum concentrations in high-risk surgical patients. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 1127–1133.
- Dhatriya, K. K. Is there a role for dehydroepiandrosterone replacement in the intensive care population? *Intensive Care Med.*, 2003, 29, p. 1877–1880.
- Chaudry, I. H., Samy, T. S., Schwacha, M. G. et al. Endocrine targets in experimental shock. *J. Trauma*, 2003, 54, 5, Suppl, S118–S125.
- Oberbeck, R. Therapeutic implications of immune-endocrine interactions in the critically ill patients. *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*, 2004, 4, p. 129–139.
- Glynne, P., Singer, M., Lord, G. *The role of leptin in sepsis. In Year book of intensive care and emergency medicine.* Springer-Verlag Berlin : Heidelberg : New York 2004, p. 41–50.
- Diez, J. J., Iglesias, P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003, 148, p. 293–300.
- Mutlu, G. M., Factor, P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 1276–1291.
- Novák, F., Lubanda, H., Onderková, R., Žák, A. Vasopressin a jeho analoga v léčbě šokových stavů. *Čas. Lék. čes.*, 2004, 143, p. 307–312.
- Mullner, M., Urbanek, B., Havel, C., Losert, H., Waechter, F., Gamper, G. Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004, 3, CD003709.

41. O'Brien, A., Clapp, L., Singer, M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet*, 2002, 359, p. 1209–1210.
42. Rodríguez-Núñez, A., Fernández-Sanmartín, M., Martín-Torres, F., González-Alonso, N., Martín-Sánchez, J. M. Terlipressin for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med.*, 2004, 3, p. 477–480.
43. Matok, I., Leibovitch, L., Vardi, A. et al. Terlipressin as rescue therapy for intractable hypotension during neonatal septic shock. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2004, 2, p. 116–118.
44. de Lemos, J. A., McGuire, D. K., Drazner, M. H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*, 2003, 362, p. 316–322.
45. Bhalla, V., Maisel, A. S., Bhalla, M. A. Evolution of B-type natriuretic peptide in evaluation of intensive care unit shock. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 1787–1789.
46. Kruger, S., Graf, J., Merx, M. W. et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am. Heart J.*, 2004, 147, p. 60–65.
47. Witthaut, R., Busch, C., Fraunberger, P. et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med.*, 2003, 29, p. 1696–1702.
48. Charpentier, J., Luyt, C. E., Fulla, Y. et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 660–665.
49. Schwam, E. B-type natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in emergency department patients: a critical appraisal. *Acad. Emerg. Med.*, 2004, 11, p. 686–691.
50. Heyland, D. K., Dhaliwal, R., Drover, J. W., Gramlich, L., Dodek, P. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 2003, 27, p. 355–373.
51. 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, p. 834–840.
52. Marik, P. E., Zaloga, G. P. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ*, 2004, 328, p. 1407.
53. Rokyta, R. Jr, Matějovič, M., Kroužek, A., Novák, I. Enteral nutrition and hepatosplanchnic region in critically ill patients – friends or foes? *Physiol. Res.*, 2003, 52, p. 31–37.
54. Rokyta, R. Jr, Matějovič, M., Kroužek, A., Senft, V., Trefil, L., Novák, I. Post-pyloric enteral nutrition in septic patients: effects on hepato-splanchnic hemodynamics and energy status. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 714–717.

Adresa pro korespondenci:  
MUDr. Martin Matějovič, PhD.  
JIP, I. interní klinika, FN  
Alej Svobody 80  
304 60 Plzeň  
e-mail: matejovic@fnplzen.cz



## KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

*Danica Hromadová*

Publikace se daným tématem zabývá velmi komplexně s detailním přehledem současných poznatků. Autorka rozebírá nejružnější etiologické faktory aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění, ať již působících rizikově, či naopak ochranně. Dále uvádí možnosti prevence, které jsou založeny na ovlivňování těchto etiologických faktorů, respektive na jejich zjišťování, měření a vyhodnocování a také doporučení farmakoterapie. Kniha je doplněna o příklady EKG, vzorové jídelníčky, tabulky potravin atd. Je to jediná publikace s tímto tématem na českém trhu. Kniha je určena zejména pro praktiky a kardiology.

*Vydalo Nakladatelství Neptun v roce 2004, ISBN 80-902896-8-1, 190 str., cena 330.-Kč.*

**Publikaci můžete objednat na adrese:**

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