

Metabolismus, endokrinologie a výživa – novinky 2005

Matějovič M., Kroužecký A., Raděj J., Sýkora R., Novák I.

JIP, I. interní klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK, Plzeň

Souhrn

Cílem článku je poskytnout stručný přehled literatury za rok 2005 se zaměřením na oblast metabolismu, endokrinologie a výživy u kriticky nemocných. Analyzované studie se týkají následujících oblastí: kontrola glykémie a její důsledky, mechanismy protektivního účinku kontroly glykémie, nové pohledy na metabolismus laktátu u kriticky nemocných, nízké dávky kortikosteroidů, etomidát v intenzivní péči, současná koncepte výživy, imunonutrice a antioxidantů.

Klíčová slova: kontrola glykémie – laktát – metabolismus – hormony – výživa – kritický stav – orgánové selhání

Abstract

Metabolism, endocrinology, and nutrition: Progress in 2005

The purpose of this article is to review the literature in the year 2005 covering different aspects of metabolism, endocrinology and nutrition in critically ill patients. In particular, studies reviewed in this paper cover: glucose control and its consequences, putative mechanisms of protective effects affiliated with glucose control, new insights into the metabolism of lactate in the critically ill, low dose corticosteroids, the role of etomidate in intensive care medicine, current concepts in nutrition, immunonutrition and antioxidant treatment.

Key words: glucose control – lactate – metabolism – hormones – nutrition – critical illness – organ failure

Anest. intenziv. Med., 17, 2006, č. 2, s. 102–109.

Metabolismus

Kontrola glykémie inzulinem po infarktu myokardu: co přinesla DIGAMI 2?

V roce 1995 prokázala studie DIGAMI (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), že infuze glukózy s inzulinem a draslíkem (GIK), s následnou těsnější kontrolou glykémie subkutánním inzulinem po dobu 3 měsíců, vede ke 30% snížení roční mortality u diabetiků po akutním infarktu myokardu (AMI) [1]. Ze studie nebylo možné odvodit, zda je za příznivý účinek zodpovědný akutně podaný metabolický koktejl (GIK) nebo dlouhodobá kontrola glykémie inzulinem, proto byla realizována a recentně publikována studie DIGAMI 2 [2]. 1253 diabetiků 2. typu bylo rozděleno do 3 skupin:

- První skupina dostávala infuzi GIK po dobu 24 hodin (cíl glykémie 7–10 mmol/l) s následnou dlouhodobou inzulinoterapií s cílem dosáhnout lačné glykémie 5–7 mmol/l.
- Druhá skupina rovněž dostávala GIK, ale další kontrola glykemií byla podle rutinních lokálních zvyklostí.
- Podobně tomu bylo i u třetí skupiny, která však nedostala infuzi GIK.

Překvapivým výsledkem studie bylo, že intenzivní léčba inzulinem u diabetiků 2. typu po AMI nezlepšuje jejich mortalitu a nesnižuje výskyt nefatálních srdečních reinfarktů či mozkových příhod. I když design studie odpovídal položené hypotéze, vlastní

realizace studie byla zatížena řadou problémů, které podstatně limitují význam dosažených závěrů:

1. Cílová hodnota glykémie 5–7 mmol/l nebyla v první skupině dosažena.
2. Mezi skupinami nebyl žádný rozdíl v konečných glykemiích, které byly v pásmu hyperglykémie (kolem 8,5 mmol/l).
3. Limitované financování studie zmařilo plánovaný rekrutment pacientů (1253 místo 3000) a studie byla předčasně ukončena.

Jaký je tedy význam studie? Přes výše uvedené nedostatky studie ukázala, že pozitivní výsledky původní DIGAMI jsou především dílem krátko- a dlouhodobé kontroly glykémie, nikoliv podáním vlastního GIK. Mnohorozměrná regresní analýza dat rovněž potvrdila, že glykémie je silným nezávislým prediktorem mortality v této kategorii nemocných: vzestup glykémie o 3 mmol/l nebo HbA1c o 2 % byl spojen se vzestupem mortality o 20 %. Jinými slovy, podávání inzulinu bez dosažení skutečně těsné kontroly glykémie samo o sobě mortalitu nezlepšilo.

Hyperglykémie a její kontrola – důkazy v roce 2005

Hyperglykémie jako nezávislý rizikový faktor smrti a morbidit (bez ohledu na kauzalitu) byl prokázán u široké skupiny diagnóz, zahrnující srdeční infarkt, cévní mozkové příhody, chirurgickou i smíšenou populaci kriticky nemocných [3]. V roce 2005 přibýly další důkazy: 1. Časná hyperglykémie zhoršuje mor-

talitu u kraniocerebrálních traumat a naopak těsná kontrola glykémie může zlepšit jejich prognózu [4].

2. Hyperglykémie zhoršuje mortalitu, prodlužuje délku hospitalizace a zvyšuje infekční morbiditu u traumatizovaných pacientů [5].

3. Perzistentní hyperglykémie je spojena s vyšší mortalitou i v pediatrické intenzivní péči [6].

Intenzivní inzulinová léčba u kriticky nemocných z pohledu medicíny založené na důkazech

Má intenzivní medicína skutečně dost důkazů opravňujících k jednoznačnému doporučení těsné kontroly glykémie široké populaci kriticky nemocných? Z pohledu medicíny založené na důkazech se v současnosti pohybujeme „jen“ na úrovni C (pouze jedna velká prospektivní randomizovaná studie u chirurgických pacientů, nikoliv však multicentrická). To samozřejmě neznamená, že bychom měli význam intenzivní inzulinoterapie zlehčovat. Je řada druhotných argumentů, které ospravedlňují adoptovat výsledky zmíněné studie. Po zkušenostech s aktivovaným proteinem C je však nutné definitivní důkazy stále hledat. Zatím nepublikovaná data přináší poměrně konfliktní výsledky: pracoviště van den Bergheové dokončilo velkou prospektivní studii u čistě interních kriticky nemocných (1200 pacientů), která potvrzuje výsledky původní studie a bude zřejmě důležitým argumentem pro aplikovatelnost původních výsledků na širokou populaci kriticky nemocných (A. Wilmer, osobní sdělení). Tyto výsledky však nebyly potvrzeny v německé multicentrické studii VISEP, která byla předčasně ukončena po randomizaci 488 pacientů. Studie neprokázala příznivý vliv těsné kontroly glykémie, naopak byl shledán významně vyšší výskyt hypoglykemií. Definitivní odpověď by mohly přinést dvě velké studie – evropská GLUControl (3500 interně-chirurgických pacientů, ukončení koncem roku 2006) a australsko-novozélandsko-kanadská NICE-SUGAR studie (4500 „case-mix“ pacientů, ukončení v roce 2007).

Jak kontrola glykémie šetří životy kriticky nemocných?

V našem souhrnu v roce 2004 byla diskutována řada mechanismů, které jsou pravděpodobně zodpovědné za příznivý vliv těsné kontroly glykémie inzulinem [7]. V roce 2005 byly prezentovány další významné objevy: neuroprotektivní efekt, zásah do mitochondriální struktury a funkce hepatocytů, protektivní vliv na endotel a ovlivnění asymetrického dimethylargininu (viz dále).

Glukózová toxicita

Toxickým účinkům glukózy mohou být vystaveny zejména buňky a tkáně, které přijímají glukózu nezávisle na inzulinu. Tento způsob přesunu glukózy do buněk je zprostředkován glukózovými transportéry GLUT-1, GLUT-2 a GLUT-3. Pro tyto transportéry je typické, že jsou „upregulovány“ řadou zánětlivých cytokinů, což může významně přispívat k toxickému

působení glukózy právě u kriticky nemocných. Mezi takto ohrožené tkáně patří centrální a periferní nervový systém, endoteliální, epitelální a imunitní buňky, hepatocyty, renální tubuly, pankreatické β -buňky a gastrointestinální sliznice [3]. Potenciálně glukotoxický vliv na nervový systém dokládá prospektivně plánovaná subanalýza 405 nemocných z původní studie van den Bergheové: kontrola glykémie snížila riziko rozvoje polyneuropatie kriticky nemocných o 49 procent, s čímž může souviset i redukce závislosti na ventilátoru [8]. Navíc u 63 pacientů s izolovaným poraněním mozku byla intenzivní inzulinoterapie spojena s významně nižším intrakraniálním tlakem ($p < 0,003$), frekvencí křečí ($p < 0,0001$) a diabetes insipidus ($p < 0,06$). Dalším příkladem glukózové toxicity je porucha mitochondriálních funkcí: analýza 74 postmortem získaných vzorků jaterní tkáně od pacientů ze stejné studie prokázala, že těsná kontrola glykémie inzulinem byla schopna zabránit či významně zmírnit jak strukturální, tak i funkční (aktivita respiračních komplexů I a IV) změny mitochondrií hepatocytů [9]. Tato studie je mimo jiné dalším dokladem existence a významu bioenergetického buněčného selhání v patofyziologii orgánové dysfunkce u kriticky nemocných.

Nemetabolické účinky intenzivní inzulinoterapie

Prevence endoteliální dysfunkce a hyperkoagulace je dalším z možných protektivních mechanismů těsné kontroly glykémie. Intenzivní inzulinoterapie snižuje hladiny asymetrického dimethylargininu, který je neselektivním endogenním inhibitorem syntézy oxidu dusnatého [10]. Inhibice endoteliální produkce oxidu dusnatého (NO) může nepříznivým způsobem ovlivnit řadu klíčových fyziologických funkcí NO produkovaného konstitutivní izoformou NOS včetně jeho vlivu na mikrocirkulaci. Langouche et al. naopak zjistili, že těsná kontrola glykémie je spojena s poklesem produkce NO indukovanou NOS (iNOS) [11], která je zodpovědná za řadu potenciálně toxických účinků u kriticky nemocných [12]. Mnohorozměrnou logistickou regresní analýzou bylo navíc zjištěno, že produkce NO významně negativně ovlivňuje mortalitu sledovaných pacientů [11]. Výsledky těchto dvou klinických studií podporují závěry experimentálních studií upozorňujících na nutnou „nedotknutelnost“ fyziologických funkcí ceNOS a naopak toxický potenciál iNOS [12].

Odkud pochází laktát v sepsi?

Zvýšené hladiny laktátu v krvi jsou obvykle dávány do souvislosti s tkáňovou hypoxií. Mnoho tkání však může produkovat laktát za čistě aerobních podmínek v procesu aerobní glykolýzy (tzn. za situace, kdy míra metabolismu glukózy překročí oxidativní kapacitu mitochondrie). Tento proces je úzce propojen s aktivitou Na-K-ATPázy. Její činnost generuje ADP, což vede ke stimulaci glykolýzy, jejíž produkt – ATP – je nezbytný pro udržení funkce Na-K-ATPázy. Rozpoznání mezi hypoxickou a nehypoxickou produkcí laktátu je důležité pro pochopení buněčné odpovědi na

inzult (typicky sepse) a pro správnou interpretaci hyperlaktatémie. To může zabránit neadekvátní snaze o další (neúčelné či dokonce škodlivé) zvyšování dodávky kyslíku do tkání. Časopis Lancet uveřejnil studii, ve které Levy et al. testovali hypotézu, zda je zvýšená hladina laktátu u nemocných v septickém šoku spojena se zvýšenou aktivitou svalové Na-K-ATPázy [13]. Hypotézu testovali u 14 nemocných v septickém šoku s využitím mikrodialýzy a ouabainu, specifického inhibitoru Na-K-ATPázy. Autoři potvrdili, že kosterní svalstvo může být hlavním zdrojem laktátu díky stimulované aerobní glykolýze v důsledku zvýšené aktivity Na-K-ATPázy. Tato studie má další klinicky důležité konsekvence. Adrenalin, hlavní endogenní katecholamin pro stresové situace, má ze všech katecholaminů nejvýraznější vliv na metabolismus. Nadměrná metabolická stimulace (spojená se vzestupem laktatémie, poměru laktát/pyruvát, glykémie apod.) je společně s možným negativním dopadem na hepato-splanchnickou cirkulaci hlavním argumentem proti doporučení adrenalinu jako katecholaminu volby u nemocných v septickém šoku [14]. I když studie Levyho et al. nezkoumala přímo vztah mezi adrenalinem a aktivitou Na-K-ATPázy, její závěry podporují experimentální důkazy, že adrenalinem zvýšená produkce laktátu mechanismem stimulace aktivity Na-K-ATPázy a glykolýzy slouží jako metabolický substrát pro aerobní procesy, které vyžadují vysoký obrát cytoplasmatického ATP (např. srdce, mozek) a zároveň šetří glukózu pro anaerobní ATP resyntézu ve tkáních, kde je oxidativní metabolismus omezený [13]. Autoři uzavírají, že laktát u resuscitovaného septického šoku je nutné vnímat jako důležitý energetický substrát a metabolický marker, nikoliv jako marker hypoxie či pouhý metabolický odpad. Kromě produkce laktátu se na výsledné hladině podílí i jeho eliminace. Který z těchto mechanismů je určujícím u pacientů v těžké sepsi a kardiogenním šoku řešila studie Revellyho et al. [15]. S využitím metodiky stabilních izotopů sledovali simultánně metabolismus exogenně podávaného laktátu a glukózy. Autoři zjistili, že hlavní příčinou elevace laktátu u obou sledovaných populací kriticky nemocných je produkce laktátu, přičemž laktátová clearance se nelišila od zdravé populace. Studie rovněž potvrdila velmi úzkou provázanost mezi obrátem glukózy a produkcí laktátu. Hlavním mechanismem utilizace laktátu byla jeho oxidace, zatímco přeměna laktátu na glukózu byla omezená. Asi 30 % laktátu nebylo ani oxidováno, ani konvertováno na glukózu. Tato frakce laktátu může být substrátem pro jaterní tvorbu glykogenu nebo syntézu proteinů/tuků. U pacientů v kardiogenním šoku se zřejmě na podobné kinetice laktátu podílí (vedle doprovodné zánětlivé odpovědi) i léčba katecholaminy [13].

Endokrinologie

Nízké dávky kortikosteroidů v septickém šoku

Systematická analýza podávání kortikosteroidů u sepse a septického šoku, založená na principech

EBM (evidence based medicine), publikovaná v roce 2004 a zahrnující studie z let 1966–2003 došla k následujícím závěrům [16]:

1. Nejsou indikovány dávky hydrokortizonu vyšší než 300 mg denně.
2. Intravenózní podávání hydrokortizonu v dávce 200–300 mg rozdělených do 3–4 dávek po dobu 7 dní je indikováno u pacientů v septickém šoku.
3. Nízké dávky kortikosteroidů nejsou doporučeny u sepse bez šoku.
4. Není jisté, zda by se indikace k podání kortikosteroidů měla řídit výsledkem ACTH stimulačního testu.
5. Vysazení kortikosteroidů s postupným snižováním dávky (prevence rebound fenoménu) je fakultativní, neexistuje žádný validizovaný protokol.
6. Léčba by měla být zahájena co nejčasněji, ale může být účinná i v pozdní fázi septického šoku.
7. Kortikoidy mohou být podávány jak bolusově, tak i kontinuálně.
8. Hydrokortizon je preferován před ostatními kortikoidy.
9. Doplnění léčby fludrokortizonem je fakultativní.

Navzdory těmto závěrům neexistuje jednotna mezi jednotlivými nadnárodními doporučeními, plynoucí ze stále nedostatečně objasněné úlohy kortikosteroidů a nadledvinové nedostatečnosti v patofyziologii sepse. Zatímco Surviving Sepsis Campaign doporučuje podávat nízké dávky hydrokortizonu v septickém šoku bez ohledu na funkci nadledvinek [14], American College of Critical Care Medicine Task Force doporučuje jejich podávání pouze u nemocných v refrakterním septickém šoku nebo s prokázanou nadledvinovou nedostatečností [17]. Právě identifikace pacientů, kteří budou z léčby jednoznačně profitovat, představuje jeden z nevyřešených problémů. Oppert et al. studovali 41 pacientů v septickém šoku (placebo vs hydrokortizon 50 mg + 0,18 mg/kg/h do rezoluce šoku) [18]. Autoři potvrdili výsledky dřívějších studií, tj. rychlejší zvládnutí šokového stavu ve skupině pacientů léčených hydrokortizonem (53 vs 120 hodin). Tento léčebný efekt byl výraznější u nemocných splňujících kritéria pro ACTH-nonresponderů (tj. vzestup kortizolu o méně než 250 nmol/l po 250 µg ACTH, incidence ve studii 63%), ale byl vysledovatelný i u responderů. Na rozdíl od hemodynamického účinku však nebyl sledován rozdíl v příznivém imunomodulačním působení hydrokortizonu: míra poklesu hladin prozánětlivých cytokinů se nelišila mezi respondery a nonrespondery na ACTH test. Tato studie nebyla bohužel plánovaná ke zhodnocení vlivu intervence na mortalitu včetně eventuální podskupinové analýzy (tzn. responderi vs nonresponderi). Lze shrnout, že otázka podávání hydrokortizonu pouze na základě výsledku ACTH testu zůstává nadále nezodpovězena. Problém jednoznačně prokázat, zda má být léčba hydrokortizonem zahájena jen u nemocných s relativní nedostatečností nadledvin či nikoliv, je úzce spojen s nedokonalou definicí nedostatečné adrenální odpovědi u kriticky

nemocných. Diagnostika nadledvinové nedostatečnosti se opírá o hodnoty bazálního a stimulovaného kortizolu, které jsou používány u zdravé populace, nikoliv však u kriticky nemocných. Panuje všeobecný souhlas, že izolované náhodné stanovení plasmatické hladiny kortizolu není prediktivní z hlediska přežití či odhadu adrenální rezervy, s výjimkou velmi nízkých (< 275 nmol/l) a velmi vysokých (> 938 nmol/l) hladin kortizolu. Letošní studie Venkateshe et al. poukazuje na riziko mylné interpretace funkce nadledvin, pokud je založena na náhodném stanovení plasmatického kortizolu [19]. Toto riziko plyne z vysoké spontánní hodinové variability plasmatických hladin kortizolu (koeficient variace 8–30 %). Jiným způsobem testování adrenální funkce či rezervy je stimulační test s ACTH (synaktenový, kortikotropinový test). Současně používané schéma (tj. 250 μ g ACTH) je však rovněž kritizované, protože nefyziologicky vysoká dávka ACTH může vést k nadměrné stimulaci nadledvin, a tím k falešně pozitivní odpovědi. Zda je použití nižších dávek ACTH (tj. 1 μ g) více senzitivní z hlediska detekce nedostatečné rezervy nadledvin, není jasné. Touto otázkou se zabývala zcela recentní studie ze skupiny J. L. Vincenta [20]. Hlavním zjištěním bylo, že nízkodávkovaný ACTH test (1 μ g) je schopen odhalit nemocné, kteří by konvenčním schématem detekování nebyli. Zatímco incidence relativní nadledvinové nedostatečnosti byla 35% v případě standardní dávky ACTH, 67 % pacientů bylo identifikováno při použití nízké dávky ACTH. Schopnost zvýšit hladinu kortizolu o více než 250 nmol/l po aplikaci 1 μ g ACTH byla rovněž spojena s lepším přežitím. Důležitým zjištěním bylo, že přežití nemocných, kteří „prošli“ jako respondeři po 250 μ g ACTH, ale byli odhaleni 1 μ g -testem, bylo horší než u nemocných označených jako respondeři k oběma testům. Horší přežití měli tito nemocní i ve srovnání s pacienty, kteří byly nonrespondeři v obou testech, ale dostávali týdenní léčbu hydrokortizonem. I když primárním cílem studie nebylo hodnotit vliv léčby hydrokortizonem, výsledky podporují názor, že z léčby kortikoidy profitují zejména nemocní s nedostatečnou adrenální rezervou. Nezodpovězenou otázkou zůstává, zda by nonrespondeři k 1 μ g, ale respondeři k 250 μ g ACTH (tzn. „utajené“ formy relativní nedostatečnosti nadledvin) rovněž profitovali z léčby hydrokortizonem. Při interpretaci plasmatických hladin kortizolu je nezbytné zohlednit i hladiny bílkovin (diskuse volný vs celkový kortizol). Při hladině albuminu pod 25 g/l je vzestup volného kortizolu o méně než 85 nmol/l považován za cut-off adrenální insuficience [21].

Vzhledem k trvajícím nedostatku definitivních důkazů považujeme nadále za racionální podávat nízké dávky hydrokortizonu všem nemocným v septickém šoku, bez ohledu na funkci nadledvin (tj. doporučení Surviving Sepsis Campaign). Světlo na výše uvedené nejasnosti snad přinese probíhající evropská multicentrická studie (CORTICUS), jejíž ukončení bylo očekáváno v listopadu 2005. Rozhod-

nutí o indikaci hydrokortizonu u nemocných v septickém šoku může – i bez znalosti ACTH testu – usnadnit i skutečnost, že ani metaanalýza [22], ani poslední studie Opperta et al. [18] nezjistily žádné relevantní rozdíly ve výskytu komplikací charakteru infekcí, krvácení do zažívacího traktu, elektrolytové dysbalance či návratu šoku po vysazení kortikoidů. Vyšší pozornost je nutné zaměřit na kontrolu glykémie, kdy léčba hydrokortizonem může zvýšit potřebu inzulínu.

Nízké dávky kortikosteroidů u sepse bez šoku?

První a zároveň provokativní studie, zkoumající účinnost a bezpečnost nízkých dávek hydrokortizonu u septických nemocných bez přítomnosti šoku, publikovali Confalonieri et al. [23]. Autoři prokázali na skupině 48 nemocných s těžkou komunitní pneumonií, že 7denní léčba hydrokortizonem (200mg bolus + 10 mg/h po dobu 7 dní) urychluje regresi pneumonie (lepší oxygenace, RTG skóre), brání rozvoji šoku, snižuje skóre multiorgánové dysfunkce, zkracuje délku hospitalizace a nemocniční mortalitu. Malý počet pacientů, nápadně nízká mortalita v léčené skupině a nerovnováha mezi některými prognostickými faktory (rozdíly v počtu nemocných na neinvazivní ventilaci, komorbidita) neumožňují formulovat robustní závěry pro klinickou praxi. Pouze jedno či dvě úmrtí v léčené skupině by smazalo statisticky významný rozdíl v mortalitě. Výsledky této studie musí být ověřeny studií odpovídajícího rozměru a kvality.

Etomidát v intenzivní péči – je čas pro moratorium?

V roce 2005 se rozpoutala živá diskuse na téma etomidát v intenzivní péči. Důvodem je supresivní vliv etomidátu na funkci nadledvin reverzibilní inhibicí 11 β -hydroxyláz. Spojitost mezi nedostatečnou odpovědí nadledvin na kritický stav a vyšší mortalitou činí tuto diskusi jistě relevantní. Není zde prostor na systematický rozbor dostupných studií na toto téma, nicméně lze – podobně jako v jiných oblastech intenzivní péče – najít dva rozdílné úhly pohledu. Annane navrhuje vyloučení etomidátu z arzenálu léků na JIP [24]. Kromě historických dat se opírá o výsledky letošní studie, ve které Malerba et al. studovali rizikové faktory pro vznik relativní nadledvinové nedostatečnosti u 62 akutně přijatých nemocných na JIP (34 procent těžká seps, 24 % kardiogenní šok, 18 % neurologické onemocnění, 10 % pooperační stavy, 6 % intoxikace) [25]. V této populaci bylo 44 % nonresponderů ke konvenčnímu ACTH testu, který byl proveden 24 hodin po intubaci. Mnohorozměrná regresní analýza odhalila, že bolus etomidátu (0,2–0,4 mg/kg) byl nezávislým rizikovým faktorem pro nedostatečnou odpověď nadledvin na ACTH test. V doprovodném editoriale Annane vyvozuje závěr, že jedna dávka etomidátu ovlivňuje nepříznivě výsledek kriticky nemocných [24]. Argumenty opravňující k tomuto závěru však nejsou tak přímočaré:

1. Vstupní tíže kritického stavu byla ve studii Ma-

lerba et al. [25] významně vyšší ve skupině později označených jako nonrespondeři (vyšší SAPS II a orgánová dysfunkce, nižší vstupní krevní tlak). Etomidát byl podán mnohem častěji právě těmto nemocným (19 vs 9 nemocných).

2. Nejen ve studii Malerba et al. [25], ale ani v žádné jiné prospektivní studii nebyly doposud porovnány klíčové ukazatele výsledku (morbidity, mortalita, délka UPV, hospitalizace apod.) mezi pacienty intubovanými v etomidátu a kontrolní skupinou!

Problém však jistě nelze bagatelizovat: podskupinová analýza (nepublikovaná) 72 pacientů ze studie Annaneho et al. [26], kteří byli intubováni v etomidátu, ukázala, že 68 z nich (94 %) nemělo dostatečnou odpověď na ACTH test. Mortalita těchto nemocných, kteří následně nedostávali hydrokortizon byla významně vyšší než u pacientů léčených hydrokortizonem (75,7 % vs 54,8 %) [27]. Jiným, neméně důležitým úhlem pohledu je bezpečnost zajištění dýchacích cest u náhlých stavů. V tomto směru je etomidát těžko nahraditelným lékem pro zajištění hladké intubace, zejména u šokových stavů (z pohledu hemodynamických účinků mu snad může konkurovat ketamin). Na jazyčku vah tak stojí proti přechodnému potlačení funkce nadledvin jeho příznivý kardiovaskulární účinek (zprostředkovaný α_{2b} adrenoreceptory), předvídatelný vztah mezi dávkou a účinkem, rychlý nástup účinku a krátký poločas. Pokud vezme v úvahu přechodný útlum produkce kortizolu (do 12–24 hodin od podání etomidátu, Annane uvádí 72 hodin jako nepublikovaná data) a předpoklad, že tento útlum je spolehlivě kompenzován exogenně podaným hydrokortizonem (který by měl být v případě septického šoku podle současných doporučení podán bez ohledu na způsob zajištění intubace), potom lze připustit, že ve výsledném zohlednění mohou převážet pozitivní vlastnosti etomidátu. „Cena“ tohoto postupu je pravděpodobně velmi malá, ale možný prospěch významný [28]. Stejně jako jiné časné intervence, které spolurozhodují o léčebném výsledku nejen u pacientů v sepsi, je nutné nepodceňovat i možné důsledky nedobře zvládnuté perintubační periody u rizikové populace kriticky nemocných (aspirace, protražovaná hypotenze). V případě použití etomidátu u šokových stavů jiné než septické etiologie je racionální zvážit suplementaci exogenně podávaným hydrokortizonem ve zvyklém schématu. Závěrem lze shrnout, že je jistě žádoucí vnímat a nepodceňovat endokrinologická rizika plynoucí z podávání etomidátu, stejně tak je však důležité zohlednit jeho dobré a v mnoha ohledech obtížně nahraditelné vlastnosti.

Výživa

Evropská společnost pro parenterální a enterální výživu (ESPEN) chystá nová doporučení pro výživu pacientů v intenzivní péči. Do doby jejich uveřejnění představují kanadské směrnice (Canadian Clinical Practice Guidelines) nadále dosud nejúplnější analýzu relevantních klinických studií enterální i parente-

rální nutriční podpory v intenzivní péči [29]. Nové klinické studie jsou analyzovány, a kanadská doporučení jsou tak pravidelně aktualizována s online dostupností na www.criticalcarenutrition.com. Období 2004–2005 přineslo některé významné práce, které ovlivnily doporučení kanadských směrnic.

Enterální versus parenterální výživa

Tři metaanalýzy se snažily zhodnotit rozdíly mezi enterální a parenterální výživou. Systematická analýza Gramlich et al. (hodnoceno 13 randomizovaných kontrolních studií) prokázala, že enterální nutrice je spojena s významně nižším výskytem infekcí (relativní riziko 0,64; 95% CI 0,47, 0,87; $p = 0,004$), ale bez rozdílu v mortalitě nebo délce pobytu na JIP [30]. Simpson a Doig v letošním roce prezentovali podobné výsledky (11 studií bylo analyzováno z 22 srovnávacích EN a PN), kdy parenterální výživa byla spojena s vyšším výskytem infekčních komplikací [31]. Tato metaanalýza však navzdory vyšší incidenci infekčních komplikací shledala nižší mortalitu v případě PN. Hlavní podíl na tomto výsledku měly studie srovnávající PN s opožděnou (24hodinovou) EN. Třetí metaanalýza srovnávající časnou enterální a časnou parenterální výživu (do 96 hodin od přijetí či po chirurgickém výkonu) rovněž prokázala vztah mezi parenterální výživou a infekčními komplikacemi, avšak také bez rozdílu v mortalitě [32]. Bohužel, poslední dvě metaanalýzy agregovaly velmi heterogenní populaci nemocných (tj. včetně elektivních chirurgických výkonů), které limitují extrapolaci dat na populaci ryze kriticky nemocných. V tomto směru zatím neexistuje prospektivní randomizovaná studie srovnávající enterální a parenterální výživu. Enterální výživa má být nadále zásadně preferována před parenterální výživou.

Časná versus opožděná výživa

Časné zahájení enterální výživy (do 24–48 hodin) je zejména u chirurgických a traumatizovaných pacientů spojeno s trendem k nižší mortalitě a sníženému výskytu infekčních komplikací. Přesvědčivé důkazy u populace čistě kriticky nemocných však nadále chybějí. Malhotra et al. studovali rozdíl mezi časnou enterální výživou (do 48 hodin od chirurgického výkonu) a „konvenčním“ přístupem (infuze glukózy) u 200 pacientů operovaných pro peritonitidu při perforaci gastrointestinálního traktu (včetně horní části) [33]. Výsledkem byla signifikantně menší redukce hmotnosti a pozitivní dusíkatá bilance u pacientů živených enterálně. Zřetelný (ale statisticky nesignifikanční) trend byl patrný také v nižší incidenci pneumonií, sepse, ranných infekcí, dehiscence a propustnosti anastomóz ve skupině enterálně živených pacientů. Tato studie je mimo jiné i dalším argumentem proti strategii „bowel rest“ u pacientů podstupujících chirurgický výkon pro perforaci gastrointestinálního traktu. Naopak časná enterální výživa umožňuje rychlejší hojení a lepší integritu anastomóz, zejména u malnutričních nemocných.

Imunonutrice

Podávání výživy obohacené o specifické substráty s imunomodulačním potenciálem (arginin, glutamin, omega-3 mastné kyseliny, nukleotidy) kriticky nemocným zůstává z pohledu medicíny založené na důkazech velmi kontroverzní. Kief et al. publikovali v roce 2005 výsledky dosud největší multicentrické (2 centra) randomizované dvojité slepé kontrolované studie zaměřené na porovnání standardní enterální výživy s výživou obohacenou o arginin, omega-3 mastné kyseliny, antioxidanty a glutamin (Stresson Multi Fibre, Nutricia) [34]. Studie analyzovala heterogenní populaci 597 kriticky nemocných (zahrnující emergentní a elektivní chirurgii, trauma, interní kritické stavy), kterým byla enterální výživa aplikována po více než 2 dny. Výsledky studie jsou v souladu s dosavadními poznatky: imunonutrice nebyla spojena s lepším klinickým výsledkem (mortalita, infekční komplikace, délka pobytu na JIP či potřeba mechanické ventilace). Aktualizovaná verze kanadských směrnic proto nadále u kriticky nemocných nedoporučuje enterální výživu s přidavkem argininu v kombinaci s ostatními imunonutrienty. Editorial Heylanda a Dhaliwala [35] k citované studii [34] je zamyšlením nad příčinami selhání imunonutrice. Zásadním problémem je pravděpodobně skutečnost, že dosud provedené studie (18 randomizovaných projektů na 2348 kriticky nemocných) testovaly nikoliv jednotlivé farmakonutrienty, ale jejich kombinace, a to u velmi heterogenní populace nemocných. Míra systémového zánětu, stupeň buněčné imunitní dysfunkce či závažnost střevního poškození (bariérová funkce) se významně liší mezi jednotlivými skupinami kriticky nemocných. Zatímco nutrieny, jako např. arginin, který stimuluje imunitní funkce, mohou přinášet prospěch (redukce infekčních komplikací) nemocným s minimální systémovou zánětlivou odpovědí a mírným potlačením celulárních imunitních funkcí (např. elektivní chirurgie), stejný substrát může (díky potenciaci zánětlivé odpovědi) škodit kriticky nemocným pacientům s intenzivní, komplexní a velmi variabilní zánětlivou odpovědí. Pro kritické stonání je typická koexistence nadměrného zánětu a buněčné imunitní dysfunkce, proto je možné, že nutrieny, které podporují celulární imunitu, omezují produkci reaktivních forem kyslíku a dusíku a zároveň nepodporují systémovou zánětlivou odpověď, jsou cestou k vytoženému klinickému výsledku. Spíše než nadále testovat kombinace několika různých substrátů, s často protichůdnými účinky, je zásadní nejdříve identifikovat úlohu (pozitivní či negativní) jednotlivých nutrientů u dobře definovaných, homogenních skupin pacientů (elektivní vs emergentní chirurgie, trauma, interní kritické stavy apod.). Příkladem je malá (25 pacientů) randomizovaná studie, kde enterální suplementace argininu (30 g/den) neovlivnila mortalitu či infekční morbiditu traumatických pacientů [36]. Jde o první studii, kde byl arginin podáván izolovaně. Studie s glutaminem nasvědčují, že tato aminokyselina může ovlivnit klinický výsledek nezávisle na podáva-

né výživě. Recentní studie u pacientů s rozsáhlými popáleninami demonstrovala pozitivní vliv enterálně podávaného glutaminu na zlepšení střevní bariérové funkce, hojení ran a zkrácení doby hospitalizace [37]. Glutaminem obohacená parenterální výživa byla spojena s redukcí infekční morbidity u nemocných se sekundární peritonitidou [38] a těžkou akutní pankreatitidou [39]. Přidání glutaminu ke standardní výživě či imunonutrici však u chirurgických a traumatických pacientů nezlepšilo nemocniční mortalitu, ani druhotné cílové ukazatele (infekce, délka hospitalizace, mechanické ventilace) [40]. Není bez zajímavosti, že tato studie naopak prokázala trend k vyšší mortalitě u nemocných suplementovaných enterálním glutaminem (tento trend dokonce dosáhl statistické významnosti při srovnání standardní výživy s glutaminem a bez něj). Autoři této poslední studie varují před rutinním enterálním podáváním glutaminu chirurgické a traumatizované populace kriticky nemocných. Aktualizovaná kanadská doporučení zůstávají nezměněna (není v nich však zahrnuta studie Saalwachtera et al. [29]): enterálně podávaný glutamin může snížit mortalitu pacientů s popáleninami, u ostatních kriticky nemocných nedovolují dostupná data formulovat konkrétní doporučení.

Antioxidanty: stopové prvky a vitaminy

Kanadské směrnice z roku 2003 [29] neshledaly dostatečné podklady pro podávání nutrientů s antioxidačním účinkem (vitamin C, E, glutathion, selen, zinek). Slibné výsledky však přináší první metaanalýza 11 studií zahrnující 886 pacientů širokého spektra (trauma, chirurgie, popáleniny, pankreatitida, SIRS, kraniotrauma) [41]. Tato metaanalýza prokázala signifikantní redukci mortality. Bez zajímavosti není fakt, že tento výsledek není závislý na incidenci infekcí, která byla srovnatelná s kontrolními skupinami. Pozitivní výsledek je možné vysvětlit zásahem do patofyziologie multiorgánové dysfunkce. Klinicky důležitá je rovněž skutečnost, že nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek. Pestré spektrum nemocných také naznačuje, že by výsledky mohly být přeneseny na širokou populaci kriticky nemocných. Podávání antioxidantů bylo zahajováno bezprostředně po přijetí, což zdůrazňuje pravděpodobný význam časné intervence. Analýza naznačuje, že klíčovou komponentou může být selen (300–1000 µg/den). Výsledky metaanalýzy samozřejmě nemohou být lepší než její dílčí složky a tuto metaanalýzu je třeba zatím hodnotit jako hypotézu generující spíše než konfirmující! Řada z podávaných komponent (např. vitamin C) může působit nejen antioxidačně, ale za určitých podmínek i silně prooxidačně (tzv. antioxidační paradox) [42]. Nicméně i recentní prospektivní randomizovaná studie (216 nemocných) s enterálně podávaným vitaminem C (500 mg denně) a vitaminem E (400 IU denně) demonstrovala signifikantně nižší mortalitu (46% vs 68%) u smíšené populace kriticky nemocných [43]. Velká multicentrická RCT studie je však nezbytná.

Probiotika a prebiotika

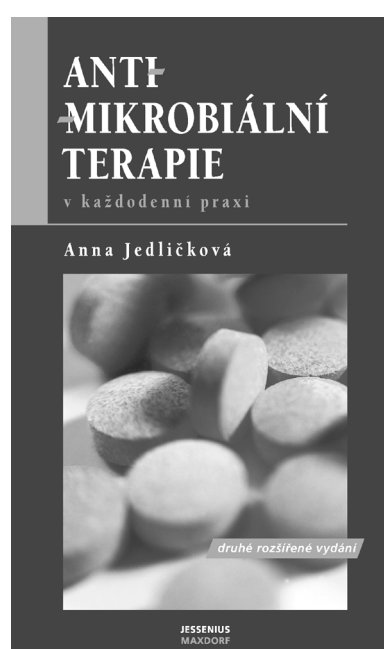
Dvě recentní studie hodnotily vliv enterálně podávaných probiotik na střevní bariérovou funkci. První prokázala významnou redukci kolonizace žaludku potenciálně patogeními mikroorganismy, ale bez vlivu na septické komplikace, mortalitu nebo délku hospitalizace [44]. Rovněž druhá studie neprokázala pozitivní vliv na střevní permeabilitu, septickou morbiditu a mortalitu [45].

Literatura

- Malmberg, K., Ryden, L., Efendic, S., Herlitz, J., Nicol, P., Waldenstrom, A., Wedel, H., Welin, L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26, 1, p. 57–65.
- Malmberg, K., Ryden, L., Wedel, H., Birkeland, K., Bootsma, A., Dickstein, K., Efendic, S., Fisher, M., Hamsten, A., Herlitz, J., Hildebrandt, P., MacLeod, K., Laakso, M., Torp-Pedersen, C., Waldenstrom, A. DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur. Heart J.*, 2005, 26, 7, p. 650–661.
- Vanhorebeek, I., Langouche, L., Van den Berghe, G. Glycemic and nonglycemic effects of insulin: how do they contribute to a better outcome of critical illness? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2005, 11, 4, p. 304–311.
- Jeremitsky, E., Omert, L. A., Dunham, C. M., Wilberger, J., Rodriguez, A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J. Trauma*, 2005, 58, 1, p. 47–50.
- Laird, A. M., Miller, P. R., Kilgo, P. D., Meredith, J. W., Chang, M. C. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J. Trauma*, 2004, 56, 5, p. 1058–1062.
- Faustino, E. V., Apkon, M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J. Pediatr.*, 2005, 146, 1, p. 30–34.
- Matějovič, M., Novák, F., Kroužek, A., Raděj, J., Novák, I. Metabolismus, endokrinologie a výživa – novinky 2004. *Anest. intenziv. Med.*, 2005, 16, s. 57–64.
- Van den Berghe, G., Schoonheydt, K., Becx, P., Bruyninckx, F., Wouters, P. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*, 2005, 26, 64, 8, p. 1348–1353.
- Vanhorebeek, I., De Vos, R., Mesotten, D., Wouters, P. J., De Wolf-Peters, C., Van den Berghe, G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*, 2005, 7, p. 53–59.
- Siroen, M. P., van Leeuwen, P. A., Nijveldt, R. J., Teerlink, T., Wouters, P. J., Van den Berghe, G. Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity and mortality? *Crit. Care Med.*, 2005, 33, 3, p. 504–610.
- Langouche, L., Vanhorebeek, I., Vlasselaers, D., Vander Perre, S., Wouters, P. J., Skogstrand, K., Hansen, T. K., Van den Berghe, G. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, 8, p. 2277–2286.
- Hauser, B., Bracht, H., Matejovic, M., Radermacher, P., Venkatesh, B. Nitric oxide synthase inhibition in sepsis? Lessons learned from large-animal studies. *Anesth. Analg.*, 2005, 101, 2, p. 488–498.
- Levy, B., Gibot, S., Franck, P., Cravoisy, A., Bollaert, P. E. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*, 2005, 365, p. 871–875.
- Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J. et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, 4, p. 536–555.
- Revelly, J. P., Tappy, L., Martinez, A., Bollmann, M., Cayeux, M. C., Berger, M. M., Chiolero, R. L. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, 10, p. 2235–2240.
- Keh, D., Sprung, C. L. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, 11, Suppl, S527–S533.
- Hollenberg, S. M., Ahrens, T. S., Annane, D., Astiz, M. E., Chalfin, D. B., Dasta, J. F. et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, 9, p. 1928–1948.
- Oppert, M., Schindler, R., Husung, C., Offermann, K., Graf, K. J., Boenisch, O., Barckow, D., Frei, U., Eckardt, K. U. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, 11, p. 2457–2464.
- Venkatesh, B., Mortimer, R. H., Couchman, B., Hall, J. Evaluation of random plasma cortisol and the low dose corticotropin test as indicators of adrenal secretory capacity in critically ill patients: a prospective study. *Anaesth. Intensive Care*, 2005, 33, 2, p. 201–209.
- Siroux, V., De Backer, D., Yalavatti, G., Melot, C., Gervy, C., Mockel, J., Vincent, J. L. Relative adrenal insufficiency in patients with septic shock: Comparison of low-dose and conventional corticotropin tests. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, 11, p. 2479–2486.
- Hamrahian, A. H., Oseni, T. S., Arafah, B. M. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 15, 350, 16, p. 1629–1638.
- Annane, D., Bellissant, E., Bollaert, P. E., Briegel, J., Keh, D., Kupfer, Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2004, 28, 329, p. 480.
- Confalonieri, M., Urbino, R., Potena, A., Piattella, M., Parigi, P., Puccio, G., Della Porta, R., Giorgio, C., Blasi, F., Umberger, R., Meduri, G. U. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 1, 171, 3, p. 242–248.
- Annane, D. ICU physicians should abandon the use of etomidate! *Intensive Care Med.*, 2005, 31, 3, p. 325–326.
- Malerba, G., Romano-Girard, F., Cravoisy, A., Dousset, B., Nace, L., Levy, B., Bollaert, P. E. Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, 3, p. 388–392.
- Annane, D., Sebille, V., Charpentier, C., Bollaert, P. E., Francois, B., Korach, J. M., Capellier, G., Cohen, Y., Azoulay, E., Troche, G., Chaumet-Riffaut, P., Bellissant, E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*, 2002, 21, 288, 7, p. 862–871.
- Annane, D. Etomidate and intensive care physicians. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, 10, p. 1454.
- Murray, H., Marik, P. E. Etomidate for endotracheal intubation in sepsis: acknowledging the good while accepting the bad. *Chest*, 2005, 127, 3, p. 707–709.
- 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.
- Gramlich, L., Kichian, K., Pinilla, J., Rodych, N. J., Dhaliwal, R., Heyland, D. K. Does enteral nutrition compared to

- parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*, 2004, 20, 10, p. 843–848.
31. **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.
 32. **Peter, J. V., Moran, J. L., Phillips-Hughes, J.** A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, 1, p. 213–220.
 33. **Malhotra, A., Mathur, A. K., Gupta, S.** Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *J. Postgrad. Med.*, 2004, 50, 2, p. 102–106.
 34. **Kieft, H., Roos, A. N., van Drunen, J. D., Bindels, A. J., Bindels, J. G., Hofman, Z.** Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, 4, p. 524–532.
 35. **Heyland, D., Dhaliwal, R.** Immunonutrition in the critically ill: from old approaches to new paradigms. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, 4, p. 501–503.
 36. **Tsuei, B. J., Bernard, A. C., Barksdale, A. R., Rockich, A. K., Meier, C. F., Kearney, P. A.** Supplemental enteral arginine is metabolized to ornithine in injured patients. *J. Surg. Res.*, 2005, 123, 1, p. 17–24.
 37. **Zhou, Y. P., Jiang, Z. M., Sun, Y. H., Wang, X. R., Ma, E. L., Wilmore, D.** The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2003, 27, 4, p. 241–245.
 38. **Fuentes-Orozco, C., Anaya-Prado, R., Gonzalez-Ojeda, A., Arenas-Marquez, H., Cabrera-Pivaral, C., Cervantes-Guevara, G., Barrera-Zepeda, L. M.** L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin. Nutr.*, 2004, 23, 1, p. 13–21.
 39. **Xian-Li, H., Quing, M., Jiang, L.** Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clinical Nutrition Supplements*, 2004, 1, p. 43.
 40. **Schulman, A. S., Willcutts, K. F., Claridge, J. A., Evans, H. L., Radigan, A. E., O'Donnell, K. B., Camden, J. R., Chong, T. W., McElearn, S. T., Smith, R. L., Gazoni, L. M., Farinholt, H. M., Heuser, C. C., Lowson, S. M., Schirmer, B. D., Young, J. S., Sawyer, R. G.** Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? *Crit. Care Med.*, 2005, 33, 11, p. 2501–2506.
 41. **Heyland, D. K., Dhaliwal, R., Suchner, U., Berger, M. M.** Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, 3, p. 327–337.
 42. **Halliwell, B.** The antioxidant paradox. *Lancet*, 2001, 355, p. 1179–1180.
 43. **Crimi, E., Liguori, A., Condorelli, M., Cioffi, M., Astuto, M., Bontempo, P.** The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr. Clin. Pract.*, 2005, 20, 3, p. 363–364.
 44. **Jain, P. K., McNaught, C. E., Anderson, A. D., MacFie, J., Mitchell, C. J.** Influence of symbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Clin. Nutr.*, 2004, 23, 4, p. 467–475.
 45. **McNaught, C. E., Woodcock, N. P., Anderson, A. D., MacFie, J.** A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. *Clin. Nutr.*, 2005, 24, 2, p. 211–219.

Adresa pro korespondenci:
 Doc. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.
 JIP I. interní klinika
 Fakultní nemocnice
 Alej Svobody 80
 304 60 Plzeň
 e-mail: matejovic@fnplzen.cz



ANTIMIKROBIÁLNÍ TERAPIE (2. vydání)

Anna Jedličková

Od zavedení prvního a dodnes nejznámějšího antibiotika – penicilinu – uplynulo více než 50 let. Dnes dosáhl počet běžně užívaných antibiotik několika set a je možné bez nadsázky říci, že lze najít antibiotikum proti každé bakterii. Velký počet dostupných antibiotik však klade před lékaře zvýšené nároky na výběr, neboť užití nesprávného antibiotika přináší značná rizika. Publikace naší přední odbornice v oblasti antimikrobiální terapie klade důraz na praktičnost a rychlou orientaci.

Vydal Maxdorf v roce 2004, edice Jessenius, formát 110 x 190 mm, váz.
 ISBN 80-85912-63-5, 356 str., cena 395 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