

Svalová slabost kriticky nemocných

Jiroutková Kateřina¹, Duška František^{2, 3}

¹Klinika anesteziologie a resuscitace, Kardiocentrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

³Oddělení biochemie a molekulární biologie 3. LF UK, Praha

Souhrn

Nově vzniklá svalová slabost kriticky nemocných (ICUAW) je častou komplikací intenzivní péče s dalekosáhlým dopadem, především na její dlouhodobý výsledek. ICUAW je asociována se syndromem systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) a lze na ni nahlížet jako na projev multiorgánové dysfunkce na úrovni periferního nervu a svalu. Na úrovni periferního nervu dochází k hyperpolarizaci membrány a poruše vedení vzruchu díky snížení počtu a změně vlastností Na⁺ kanálů. Ve svalových vláknech je porušena fluktuace intracelulární koncentrace Ca²⁺ v průběhu cyklu kontrakce-relaxace. Snižuje se též obsah kontraktálních bílkovin (proteolýza), jader (apoptóza) i mitochondrií, které jsou funkčně defektní (bioenergetické selhání). Postižení svalu u kriticky nemocného tedy zahrnuje jak funkční defekt (myopatii), tak úbytek tkáně (sarkopenii). Klinická diagnostika ICUAW je v podmínkách JIP/ARO obtížná a často opožděná, přesné určení podílu postižení nervové a svalové tkáně na svalové slabosti má spíše akademický význam, neboť specifickou terapii v současnosti neznáme. Prevence a terapie je individualizovaná a spočívá v minimalizaci vyvolávajících faktorů, adekvátní nutrici (prevence sarkopenie) a co nejčasnější mobilizaci kriticky nemocného.

Klíčová slova: svalová slabost – kriticky nemocný – SIRS – polyneuromyopatie – sarkopenie

Abstract

Intensive Care Unit-Acquired Weakness

Intensive Care Unit-Acquired Weakness (ICUAW) is a common complication of intensive care that places significant impact on the long-term outcome. ICUAW is associated with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and is now considered an aspect of the multiple-organ failure syndrome at the level of peripheral nerves and muscles. The membrane of the peripheral nerve is hyperpolarized and is inexcitable at least in part due to the changes of both the number and features of the Na⁺ channels. Within the muscles, the intracellular Ca²⁺ fluctuation pattern flattens during the cycle of contraction-relaxation. There is also a decrease in the contractile protein content, and in the reduction of the number of both the nuclei and mitochondria. Thus, the muscle involvement in ICUAW includes both functional changes (myopathy) and a net loss of muscle tissue (sarcopenia). The diagnosis of ICUAW is difficult and often delayed. Direct assessment of the extent to which the muscles and nerves contribute to weakness is often not worthy, as no specific therapy is yet available. The prevention and management of ICUAW now consist of avoiding risk factors, providing adequate nutrition and encouraging the culture of early mobilization of ICU patients.

Keywords: muscle weakness – critically ill – SIRS – polyneuromyopathy – sarcopenia

Anest. intenziv. Med., 22, 2011, č. 3, s. 163–168

Úvod

Díky pokroku intenzivní medicíny v posledních 50 letech bylo dosaženo mnoha úspěchů v péči o kriticky nemocné pacienty. Celková krátkodobá mortalita jednoznačně klesá, současně ale narůstá množství a spektrum komplikací, které vyplývají z vlastního prodlouženého kritického stavu, anebo jsou důsledkem intenzivní péče o nemocného. Hospitalizace na JIP/ARO se prodlužuje [1], což vede k navýšení nákladů na léčbu. Ve většině klinických studií v oblasti intenzivní péče se za kritérium úspěšnosti považuje propuštění z JIP nebo přežití 28., eventuálně 60. den. Ukazuje se však, že velká část nemocných, kteří jsou z JIP přeloženi na standardní oddělení, odloženě umí-

rá [2] – nejčastěji na pneumonii, tromboembolické komplikace a jiné důsledky svalové slabosti a imobility. Klinické studie, které jsou potom podkladem pro hodnocení efektivity a bezpečnosti léčebných postupů v kontextu medicíny založené na důkazech, většinou odloženou mortalitu nezachytí, neboť jen málo z nich sleduje přežití a funkční výsledek léčby s delším časovým odstupem. Intenzivistu 21. století by mělo zájmat nejen to, zda kriticky nemocný přežije intenzivní péči, ale i v jakém stavu ji opouští. Deplece svalové hmoty (sarkopenie) a porucha funkce nervosvalového aparátu (neuromyopatie) vznikají již v průběhu terapie na JIP. Jsou hlavními příčinami rozvoje svalové slabosti kriticky nemocných, která komplikuje odvykání pacienta od ventilátoru, brzdí rehabilitaci a pokud přetrvává dlouhodobě, významně zhoršuje následnou kvalitu

života pacientů. Tento článek si klade za cíl shrnout současné poznatky o etiologii a patofyziologii svalové slabosti kriticky nemocných (ICUAW – Intensive Care Unit-Acquired Weakness).

Historie

První zprávy o nově vzniklé svalové slabosti u kriticky nemocných pocházejí ze druhé poloviny 20. století. U pacientů po zástavě oběhu [3], u popálených [4] a především u pacientů v sepsi [5] byly pozorovány klinické příznaky polyneuropatie. V roce 1983 provedli Bolton et al. z Mayo Clinic elektrofyziologické vyšetření u pěti septických pacientů, které se opakovaně nedařilo odpojit od ventilátoru a zároveň trpěli významnou slabostí končetin. Byla zjištěna primárně distální axonální degenerace motorických i senzitivních vláken, která se klinicky i elektrofyziologicky odlišovala od polyradikuloneuritidy [6]. Vzápětí byla pojmenována nová klinická jednotka – polyneuropatie kriticky nemocných, jejíž etiologie zůstala nejasná, a byla vyslovena hypotéza o „toxickém vlivu vlastní sepsy“ [7]. Vzhledem k účasti postižení svalů samých (myopatie kriticky nemocných) a eventuální přítomnosti abnormit nervosvalového přenosu se pro nově zjištěnou svalovou slabost kriticky nemocných vzniklou z nejasné příčiny v současnosti začíná používat termín polyneuromyopatie kriticky nemocných nebo „ICU-acquired weakness (ICUAW)“ [8].

Definice

ICUAW je definována jako svalová slabost, která se nově vyvine u kriticky nemocného pacienta bez identifikovatelné příčiny jiné než SIRS [9]. Tento popisný pojem se poprvé objevil v literatuře v roce 1993 [8] a i v současnosti nejlépe odpovídá praxi: patofyziologie nově získané svalové slabosti je nejasná, klinická diagnostika v podmínkách JIP/ARO nesnadná a často opožděná (určitý stupeň poruchy vědomí včetně primárního postižení mozku a míchy, farmakosedace, svalová relaxace, encefalopatie atd.). První známkou svalové slabosti může být až obtížné odpojování pacienta od ventilátoru. Tato velmi široká definice ICUAW vyhovuje zejména proto, že nevyžaduje provedení EMG ani svalové biopsie. Výsledky těchto vyšetření sice umožní diferencovat podíl postižení svalu a nervu na svalové slabosti, což má ale v současnosti význam spíše akademický, neboť specifickou terapii pro jednotlivé komponenty ICUAW zatím neznáme. Navíc, ani normální EMG nálezy nevylučují přítomnost ICUAW, zvláště u prolongovaně kriticky nemocných, neboť je možné, že za slabost zodpovídá prostá atrofie kosterních svalů a jejich deplece (sarkopenie) s normálními nálezy na EMG [10].

Incidence

ICUAW patří mezi nejčastější příčiny svalové slabosti na JIP/ARO, nicméně stanovit její přesnou incidenci je obtížné – udávané hodnoty kolísají v závislosti na okamžiku stanovení diagnózy v průběhu onemocnění, na konkrétní studované skupině pacientů

a především na použitých diagnostických kritériích [11]. U pacientů v sepsi nebo v přítomnosti SIRS dosahuje četnost výskytu polyneuropatie kriticky nemocných až 70 % [12], u pacientů s ARDS je to 60 % [13], dojde-li k rozvoji multiorgánového selhání, incidence se blíží 100 % [14]. Při umělé plicní ventilaci trvající minimálně 4–7 dní bez ohledu na vyvolávající příčinu kritického stavu dojde k rozvoji ICUAW u 25–33 % nemocných [15], při provedení elektrofyziologického vyšetření stoupne incidence až na 58 % [16]. Při zařazení svalové biopsie do diagnostického algoritmu se ukázalo, že myopatie je přinejmenším stejně častá jako polyneuropatie [17] a postihuje 68 % pacientů hospitalizovaných na JIP/ARO více než 7 dní [18].

Vyšetřování svalové síly u kriticky nemocných

Orientační vyšetření symetrie a síly stisku ruky na horních končetinách patří k denní rutinní vizitě u téměř všech kriticky nemocných pacientů, včetně těch s mělkou nebo přerušenou sedací, a obvykle je zaznamenáváno jako zlomek pětistupňové škály svalové síly.

Pro objektivizaci nálezu lze provést podrobnější vyšetření a stanovit tzv. MRC (Medical Research Council) skóre [19]. Toto skóre je výsledkem testování funkce 3 svalových skupin na horních končetinách (flexe v zápěstí a lokti, abdukce v rameni) i dolních končetinách (dorzální flexe hlezna, extenze v koleni a flexe v kyčli). Každému vyšetřovanému pohybu je přiřazeno 0–5 bodů (tab. 1).

Tabulka 1. MRC skóre [19]

0	žádná viditelná svalová kontrakce
1	viditelná svalová kontrakce, žádný pohyb končetinou
2	aktivní pohyb končetinou po podložce
3	aktivní pohyb končetinou proti gravitaci
4	aktivní pohyb končetinou proti gravitaci i odporu
5	aktivní pohyb končetinou proti plnému odporu

MRC skóre nabývá hodnot od 0 (kvadruplegie) do 60 bodů (norma, tj. čtyři končetiny, maximálně 15 bodů na končetinu). Ve většině klinických studií je ICUAW definována hodnotou MRC < 48 bodů; hodnota MRC < 24 bodů znamená těžkou ICUAW.

MRC skórování je možné provádět bez jakýchkoli pomůcek u lůžka a sledovat dynamiku v čase, jedná se však o metodu subjektivní a zcela závislou na spolupráci pacienta. V experimentu a pro účely klinických studií lze svalovou sílu testovat i nezávisle na stavu vědomí a spolupráci pacienta magnetickou stimulací nervu [20].

Klinický obraz ICUAW

Klinický obraz je nespecifický, dominuje svalová slabost končetin s maximem distálně, v extrémních případech až charakteru chabé kvadruparézy se ztrátou šlachových reflexů [21] a slabost dýchacích svalů – obtížné odvykání od ventilátoru. Později může dojít

k atrofii postižených svalových skupin. Hlavové nervy bývají zpravidla ušetřeny [22].

Diagnostika a klasifikace ICUAW

Poté, co je u kriticky nemocného klinickým vyšetřením zjištěna nově vzniklá svalová slabost, lze ji dále klasifikovat pomocí elektromyografie (EMG), která umožní určit, je-li základní porucha na úrovni vedení nervového vzruchu (polyneuromyopatie) nebo na úrovni svalu (myopatie). EMG je metoda jistě vhodná v diagnostických rozpacích – zejména tehdy, připadá-li v diferenciální diagnostice v úvahu kromě ICUAW ještě jiné, potenciálně kurabilní nervosvalové onemocnění (např. myastenien). U klinicky jasných případů ICUAW je indikace EMG sporná. Odpůrci poukazují na obtížnou dostupnost a proveditelnost s nutností transportu ventilovaného pacienta v situaci, kdy výsledek vyšetření nepřinese změnu terapie. Navíc, normální nález na EMG ještě nevyloučí ICUAW, neboť se může jednat o slabost v důsledku prosté atrofie funkčně normálního svalu (sarkopenii kriticky nemocných). Svalová biopsie umožní kvantifikovat stupeň atrofie myofibril, úbytek mitochondrií a popsat další známky myopatie, jde však o invazivní výkon s nutností spolupráce specializovaného histopatologa. Ani u této metody nelze předpokládat rutinní využití.

Rizikové faktory ICUAW

Hodnocení rizikových faktorů je komplikováno nedjednotnou definicí ICUAW v klinických studiích, kdy některé z nich hodnotí zvlášť polyneuropatickou a myopatickou komponentu. Lze shrnout, že ICUAW je asociována se SIRS [12, 23], byť data nejsou zcela konzistentní [24], a dále s počtem selhávajících orgánů [25]. Mezi další nezávislé rizikové faktory patří: ženské pohlaví a trvání orgánové dysfunkce [25], renální selhání, hyperosmolarita, nutnost parenterální výživy a encefalopatie, délka hospitalizace na JIP/ARO, nízká hladina sérového albuminu, podpora oběhu katecholaminy a hyperglykémie [12, 21, 26]. Mezi klasicky uváděné rizikové faktory ICUAW (a zejména svalové komponenty) patří podávání svalových relaxancií a steroidů. Data však zdaleka nevyznívají jednoznačně: 3 prospektivní studie ukázaly podávání steroidů jako nezávislý rizikový faktor rozvoje ICUAW [25, 27, 28], další práce to nepotvrdily [21, 22, 26] a existuje jedna studie, podle které je podávání kortikosteroidů dokonce faktorem protektivním [29]. Vztah mezi podáváním svalových relaxancií kriticky nemocným a rozvojem ICUAW je dokumentován pouze jedinou studií [26].

Možné kontroverze, vyplývající z dostupných dat, jsou vysvětlitelné několika způsoby. Steroidy mohly působit svalovou slabost akcelerací svalové atrofie, která nebyla zachycena EMG (což byla ve většině studií diagnostická metoda použita k posouzení přítomnosti nebo nepřítomnosti ICUAW). Studovanou populací byli často nemocní s bronchiální obstrukcí, u kterých se steroidy kombinovaly s protražovaným podáním svalových relaxancií, a je možné, že k rozvoji

ICUAW predisponuje právě kombinace funkční denervace svalu a podání steroidů [30], což potvrzuje studie animálního modelu [31]. Multiorgánová dysfunkce, zahrnující selhání eliminačních orgánů svalových relaxancií, mohla v některých případech vést ke svalové slabosti v důsledku protražovaného působení těchto léků.

Patofyziologie ICUAW

V patogenezi ICUAW předpokládáme spolupůsobení více mechanismů. Svalová slabost vzniká při postižení kteréhokoli článku motorické jednotky (periferní nerv, nervosvalová ploténka, svalové vlákno), významnou roli může hrát bioenergetické selhání (porucha dodávky nebo využití kyslíku nebo živin), poškození systémovým zánětem nebo nepříznivé působení léků. Zpočátku funkční, reverzibilní postižení může progredovat k morfologicky patrným změnám. Patofyziologie ICUAW je předmětem intenzivního výzkumu v posledním desetiletí, přesto je k vytvoření jasného a kompletního obrazu ještě daleko.

• Změny vzrušivosti membrány nervové a svalové tkáně

Hyperpolarizace membrány. Vzruch v membráně nervu i svalu se šíří jako vlna depolarizace, při které se díky influxu Na^+ do nitra buňky přechodně mění membránový potenciál: klidový negativní náboj na cytosolické straně membrány se krátce změní na pozitivní (akční potenciál). Celá řada studií z počátku tohoto století prokázala narušení šíření akčního potenciálu u modelů svalové slabosti. Většina dat pochází z experimentů na hlodavcích, u kterých byla svalová slabost navozena kombinací denervace a vysokodávkovaných steroidů [32, 33], a jen malá část z humánních studií [34]. Sama denervace svalu vede k hyperpolarizaci membrány v klidovém stavu, a tím ke snížení její vzrušivosti [35]. Zachování svalové aktivity hyperpolarizací membrány brání [35]. Tento mechanismus může vysvětlit nejen podíl svalové inaktivity na rozvoji ICUAW [36], ale také příznivý vliv denního přerušování analgosedace na zkrácení délky umělé plicní ventilace.

Změny denzity a vlastností Na^+ kanálů v membráně svalu. V hlodavčím modelu ICUAW (34) i u nemocných se sepsí [32, 33] je ve srovnání s kontrolní skupinou významně snížena hustota sodíkových kanálů přítomných ve svalové membráně. Vlivem změněné posttranslační modifikace se sodíkové kanály otvírají i uzavírají při méně negativních hodnotách membránového potenciálu [38–40]. Membrána svalu se tak stává relativně nevzrušivou.

• Poruchy spřažení excitace a kontrakce

Centrální roli při iniciaci kontrakce přičně pruhovaného svalového vlákna hraje ionizované kalcium, které je uvolňováno ze sarkoplazmatického retikula poté, co je tam přenesena vlna akčního potenciálu výběžkem plazmatické membrány (tzv. T-tubulem). Množství Ca^{2+} uvolněného ze sarkoplazmatického retikula je ří-

zeno makromolekulárním komplexem, známým jako ryanodinový receptor (RyR1), jehož aktivita podléhá vlivu rozmanitých stresorů (ischémie, acidóza, prozánětlivé cytokiny, oxid dusnatý [41, 42]). Aktivita RyR je v modelu sepse u krysy zvýšena [43], což vede k poruše fluktuace hladin Ca^{2+} v průběhu cyklu relaxace-kontrakce. Excesivní intracelulární koncentrace kalcia může zrychlit degradaci některých myofibrilárních proteinů [44] a ovlivnit i vlastnosti membránových Na^+ kanálů [38].

• Bioenergetické selhání

Během sepse/SIRS dochází k dysfunkci dýchacího řetězce, a tím k neschopnosti mitochondrií generovat dostatečné množství ATP. Byla prokázána korelace mezi závažností mitochondriální dysfunkce a mortalitou septických pacientů [45]. Mitochondrie v kosterním svalu kriticky nemocných jsou postiženy funkčně i morfologicky (otok, úbytek počtu). Schopnost regenerace mitochondrií je faktorem predikujícím přežití kritického stavu [46]. Lze spekulovat o tom, že axonální transport neurotransmiterů a svalová kontrakce patří mezi energeticky vysoce náročné děje, které by mohly být deplecí ATP narušeny. Důkazy pro to však nemáme. Výsledky experimentálních studií mitochondriální dysfunkce potvrzují její klíčovou roli v rozvoji sepse a multiorgánového selhání [47, 48] a zároveň poukazují na příznivý vliv na mitochondrii cílených antioxidantů [49] a aktivátorů genů mitochondriální biogeneze [50]. Mezi příčiny mitochondriální dysfunkce řadíme oxidativní stres akcelerovaný prozánětlivými cytokiny [45, 51, 52] a přetížení svalu energetickými substráty, zejména glukózou. Hyperglykémie kriticky nemocných, v našich krajích tak časté nadužívání parenterální výživy, spolu s patologickou expresí na inzulinu nezávislého transportéru GLUT-1 (glukózový transportér-1) ve svalové buňce, vede k přetížení svalu glukózou [53], což je rizikovým faktorem ICUAW [12]. Kontrola hyperglykémie i. v. inzulinem podle Leuvenského protokolu [54] snižuje incidenci ICUAW [26] a přes všechny kontroverze [55, 56] zůstává podle databáze Cochrane [26] jediným postupem s prokázanou účinností v prevenci rozvoje ICUAW. Podílí se na tom možná i suprese systémového zánětu inzulinem (57).

• Úbytek svalové hmoty (sarkopenie)

Kromě již uvedených změn funkce nervosvalové jednotky je za rozvoj svalové slabosti zodpovědná také deplece svalové hmoty (sarkopenie). Přestože k úbytku svalové hmoty a poklesu svalové síly většinou dochází současně, mohou za některých okolností existovat i samostatně [58]. Je třeba zdůraznit, že k rozvoji svalové slabosti může dojít i v důsledku pouhé deplece svalové hmoty (sarkopenie), byť zbývající svalovina je funkčně normální. Ztráta svalové hmoty může dosáhnout stovek gramů denně [59]. Proteolýza myofibrilárních proteinů – vystupňovaná během sepse – je především výsledkem aktivace Ca^{2+} -dependentních proteáz zvaných calpains [60], následuje ubiquitinace

(označení proteinem ubiquitinem, který předurčí bílkovinu k degradaci v proteasomu) za přítomnosti ATP. Systémový zánět způsobuje negativní dusíkovou bilanci zvýšením degradace proteinů [61] a snížením proteosyntézy na úrovni transkripce [62] vlivem prozánětlivých cytokinů. Imobilizace proteolýzu akceleruje [63]. Inzulinová rezistence znamená útlum proteosyntézy na úrovni translace [64], na proteokatabolismu se podílí i hyperkortizolémie [65] a snížení hladiny IGF-1 (insulin-like growth factor) [66]. Úbytek myofibrilárních proteinů je záhy následován úbytkem organel a snížením počtu jader apoptózou [67].

Závěr

Poučení pro praxi intenzivní péče

Svalová slabost kriticky nemocných je častá komplikace základního onemocnění a intenzivní péče. Má devastující následky na další průběh onemocnění – zejména zpomaluje odvykání pacienta od ventilátoru a následně i jeho mobilizaci z lůžka. ICUAW *per se* má zcela jistě vysokou dlouhodobou mortalitu (zejména na důsledky imobilizace), byť přesná čísla neznáme. Neexistuje žádný léčebný či preventivní postup – s výjimkou prevence hyperglykémie – který by byl ověřen v prospektivních randomizovaných studiích. Současné poměrně hluboké poznatky patofyziologie ICUAW ale umožňují vést intenzivní péči tak, aby byly příčiny vzniku svalové slabosti minimalizovány. Včasná stabilizace vitálních funkcí a kauzální léčba vyvolávajícího stavu – je-li možná – zmírní patologický dopad SIRS, imobilizaci a funkční denervaci svalu lze účinně bránit zavedením mělké a denně přerušované sedace s vyhýbáním se režimům plně řízené ventilace a užití relaxancií. Sarkopenie je minimalizována vhodně volenou nutricí (s respektováním toxicity parenterální výživy) v kombinaci s intenzivní rehabilitací a časnou mobilizací (i ventilovaného) pacienta z lůžka. Mitochondriální dysfunkce snad může být příznivě ovlivněna kontrolou glykémie i. v. inzulinem, cílová hodnota ovšem zůstává nejasná (7–9 mM?). Blízká budoucnost přinese data o vlivu antioxidantů a glutaminu na ICUAW (očekávané zveřejnění studie REDOX), vzdálenější budoucnost možná nabídne použití konkrétních antioxidantů cílených na mitochondrii a aktivátorů mitochondriální biogeneze v klinické praxi.

Literatura

1. Martin, C. M., Hill, A. D., Burns, K., Chen, L. M. Characteristics and outcomes for critically ill patients with prolonged intensive care unit stays. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 1922–1927.
2. Kaplan, V. et al. Pneumonia: Still old mens friend? *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, p. 317–323.
3. Erbsloh, F. Polyneuritic pathological conditions in internal medicine. *Munch. Med. Wochenschr.* 1955, 97, p. 753–756.
4. Henderson, B., Koepke, G. H., Feller, I. Peripheral polyneu-

- ropathy among patients with burns. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1971, 52, p. 149–151.
5. **Bischoff, A., Meier, C., Roth, F.** Gentamicin neurotoxicity (polyneuropathy – encephalopathy). *Schweiz Med. Wochenschr.*, 1977, 107, p. 3–8.
 6. **Bolton, C. F., Lavery, D. A., Brown, J. D., Witt, N. J., Hahn, A. F., Sibbald, W. J.** Critically ill polyneuropathy. Electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1986, 49, p. 563–573.
 7. **Bolton, C. F., Young, G. B.** *Sepsis and septic shock: central and peripheral nervous systems.* In Sibbald, W. J., Sprung, C. L. (editors) *New horizons: perspectives on sepsis and septic shock.* Fullerton: Society of Critical Care Medicine, 1986, p. 157–171.
 8. **Ramsay, D. A., Zochodne, D. W., Robertson, D. M. et al.** A syndrome of acute severe muscle necrosis in intensive care unit patients. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1993, 52, p. 387–398.
 9. **Vincent, J. L., Norrenberg, M.** Intensive care unit-acquired weakness: Framing the topic. *Crit. Care Med.*, 2009, Vol. 37, No. 10 (Supp.), p. 296–298.
 10. **Angel, M. J., Bril, V., Shannon, P., Herridge, M. S.** Neuromuscular function in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2007, 34, p. 427–432.
 11. **Stevens, R. D., Dowdy, D. W., Michaels, R. K., Mendez-Tellez, P. A., Pronovost, P. J., Needham, D. M.** Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systemic review. *Intensive Care Med.*, 2007, 33, p. 1876–1891.
 12. **Witt, N. J., Zochodne, D. W., Bolton, C. F., Grand'Maison, F., Wells, G., Young, G. B., Sibbald, W. J.** Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest*, 1991, 99, p. 176–184.
 13. **Bercker, S., Weber-Carstens, S., Deja, M., Grimm, C., Wolf, S., Behse, F., Busch, T., Falke, K. J., Kaisers, U.** Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 711–715.
 14. **Tennila, A., Salmi, T., Pettila, V., Roine, R. O., Varpula, T., Takkunen, O.** Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med.*, 2000, 26, p. 1360–1363.
 15. **De Jonghe, B., Bastuji-Garin, S., Sharshar, T., Outin, H., Brochard, L.** Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 1117–1121.
 16. **Garnacho-Montero, J., Amaya-Villar, R., Garcia-Garmendia, J. L., Madrazo-Osuna, J., Ortiz-Leyba, C.** Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 349–354.
 17. **Latronico, N., Fenzi, F., Recupero, D. et al.** Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*, 1996, 347, p. 1579–1582.
 18. **Coakley, J. H., Nagendran, K., Yarwood, G. D., Honavar, M., Hinds, C. J.** Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med.*, 1998, 24, p. 801–807.
 19. **Kleyweg, R. P., van der Meche, F. G., Schmitz, P. I.** Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve*, 1991, 14, p. 1103–1109.
 20. **Man, W. D., Moxham, J., Polkey, M. I.** Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur. Respir. J.*, 2004, 24, p. 846–860.
 21. **van den Berghe, G., Schoonheydt, K., Becx, P., Bruyninckx, F., Wouters, P. J.** Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*, 2005, 64, p. 1348–1353.
 22. **Bednarik, J., Vondracek, P., Dusek, L., Moravcova, E., Cundrie, I.** Risk factors for critical illness polyneuropathy. *J. Neurol.*, 2005, 252, p. 343–351.
 23. **Khan, J., Harrison, T. B., Rich, M. M., Moss, M.** Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology*, 2006, 67, p. 1421–1425.
 24. **Latronico, N., Bertolini, G., Guarneri, B., Botteri, M., Peli, E., Andreoletti, S., Bera, P., Luciani, D., Nardella, A., Vittorietti, E., Simini, B., Candiani, A.** Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit. Care*, 2007, 11, R11.
 25. **De Jonghe, B., Sharshar, T., Lefaucheur, J. P., Authier, F. J., Durand-Zaleski, I., Boussarsar, M., Cerf, C., Renaud, E., Mesrati, F., Carlet, J., Raphaël, J. C., Outin, H., Bastuji-Garin, S.** Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Réanimation: Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*, 2002, 288, p. 2859–2867.
 26. **Garnacho-Montero, J., Madrazo-Osuna, J., García-Garmendia, J. L., Ortiz-Leyba, C., Jiménez-Jiménez, F. J., Barrero-Almodóvar, A., Garnacho-Montero, M. C., Moyano-Del-Estad, M. R.** Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med.*, 2001, 27, p. 1288–1296.
 27. **de Letter, M. A., Schmitz, P. I., Visser, L. H., Verheul, F. A., Schellens, R. L., Op de Coul, D. A., van der Meche, F. G.** Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit. Care Med.*, 2001, 29, p. 2281–2286.
 28. **Campellone, J. V., Lacomis, D., Kramer, D. J., Van Cott, A. C., Giuliani, M. J.** Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology*, 1998, p. 46–53.
 29. **Hermans, G., Wilmer, A., Meersseman, W., Milants, I., Wouters, P. J., Bobbaers, H., Bruyninckx, F., Van den Berghe, G.** Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator-dependency in MICU. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, 175, p. 480–489.
 30. **Rich, M. M., Pinter, M. J.** Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J. Physiol.*, 2003, 547, p. 555–566.
 31. **Massa, R., Carpenter, S., Holland, P., Karpati, G.** Loss and renewal of thick myofilaments in glucocorticoid-treated rat soleus after denervation and reinnervation. *Muscle Nerve*, 1992, 15, p. 1290–1298.
 32. **Rich, M. M., Bird, S. J., Raps, E. C. et al.** Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve*, 1997, 20, p. 665–673.
 33. **Trojaborg, W., Weimer, L. H., Hays, APOD.** Electrophysiological studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy—a reappraisal. *Clin. Neurophysiol.*, 2001, 112, p. 1586–1593.
 34. **Rich, M. M., Pinter, M. J., Kraner, S. D., Barchi, R. L.** Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann. Neurol.*, 1998, 43, p. 171–179.
 35. **Wang, X., Li, Y., Engisch, K. L. et al.** Activity-dependent pre-synaptic regulation of quantal size at the mammalian neuromuscular junction in vivo. *J. Neurosci.*, 2005, 25, 2, p. 343–351.
 36. **Schweickert, W. D., Hall, J.** ICU-acquired weakness. *Chest*, 2007, 135, 5, p. 1541–1549.
 37. **Kress, J. P., Pohlman, A. S., O'Connor, M. F. et al.** Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, p. 1471–1477.
 38. **Zhang, Y., Hartmann, H. A., Satin, J.** Glycosylation influences voltage-dependent gating of cardiac and skeletal muscle sodium channels. *J. Membr. Biol.*, 1999, 171, p. 195–207.
 39. **Pappone, P. A.** Voltage-clamp experiments in normal and denervated mammalian skeletal muscle fibres. *J. Physiol.*, 1980, 306, p. 377–410.

40. Rich, M. M., Kraner, S. D., Barchi, R. L. Altered gene expression in steroid-treated denervated muscle. *Neurobiol. Dis.*, 1999, 6, p. 515–522.
41. Bellinger, A. M., Mongillo, M., Marks, A. R. Stressed out: The skeletal muscle ryanodine receptor as a target of stress. *J. Clin. Invest.*, 2008, 118, p. 445–453.
42. Capasso, M., Di Muzio, A., Pandolfi, A., Pace, M., DiTomo, P., Ragno, M. Possible role for nitric oxide dysregulation in critical illness myopathy. *Muscle Nerve*, 2008, 37, p. 196–202.
43. Rossignol, B., Gueret, G., Pennec, J. P. et al. Effects of chronic sepsis on contractile properties of fast-twitch muscle in an experimental model of critical illness neuropathy in the rat. *Crit. Care Med.*, 2008, 36, p. 1855–1836.
44. Dalla Libera, L., Ravara, B., Gobbo, V. et al. Skeletal muscle myofibrillar protein oxidation in heart failure and the protective effect of Carvediol. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2005, 38, p. 803–807.
45. Brealey, D., Brand, M., Hargreaves, I., Heales, S., Land, J., Smolenski, R. et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*, 2002, 360, p. 219–223.
46. Carré, J. E. et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, 182, 6, p. 745–751.
47. Singer, M. Cellular dysfunction in sepsis. *Clin. Chest. Med.*, 2008, 35, p. 655–660.
48. Exline, M. C., Crouser, E. D. Mitochondrial mechanism of sepsis-induced organ failure. *Front. Biosci.*, 2008, 13, p. 5030–5041.
49. Trnka, J. et al. Antioxidant properties of MitoTEMPOL and its hydroxylamine. *Free Radical Research*, 2009, 43, 1, p. 4–12.
50. Dare, A. J. et al. A systematic review of experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Free Rad. Biol. Med.*, 2009, 47, p. 1517–1527.
51. Singer, M., Brealey, D. Mitochondrial dysfunction in sepsis. *Biochem. Soc. Symp.*, 1999, 66, p. 149–166.
52. Frost, M. T., Wang, O., Moncada, S. M., Singer, M. Hypoxia accelerates nitric oxide-dependent inhibition of mitochondrial complex I in activated macrophages. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2004, 288, p. 394–400.
53. Mesotten, S., Swinnen, J. V., Vanderhoydonc, F. et al. 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.
54. Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G. et al. Intensive insuline therapy in the medical ICU. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, p. 449–461.
55. NICE-SUGAR Study Investigators? Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, 13, p. 1283–1297.
56. Inzucchi, S. E., Siegel, M. D. Glucose control in the ICU – how tight is too tight? *N. Engl. J. Med.*, 2009, 360, p. 1346–1349.
57. Langouche, L., Vanhorebeek, I., Vlasselaers, D. et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, p. 2277–2286.
58. Lewis, M. I., Lorusso, T. J., Zhan, W. Z. et al. Interactive effects of denervation and malnutrition on diaphragm structure and function. *J. Appl. Physiol.*, 1996, 81, p. 2165–2172.
59. Reid, C. L., Campbell, I. T., Little, R. A. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin. Nutr.*, 2004, 23, p. 273–280.
60. Shoewalter, C. J., Engel, A. G. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve*, 1997, 20, p. 316–322.
61. Di Giovanni, S., Molon, A., Broccolini, A. et al. Constitutive activation of MAPK cascade in acute quadriplegic myopathy. *Ann. Neurol.*, 2004, 55, p. 195–206.
62. Bird, S. J., Rich, M. M. Critical illness myopathy and polyneuropathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2002, 2, p. 527–533.
63. Horinouchi, H., Kumamoto, T., Kimura, N. et al. Myosin loss in denervated rat soleus muscle after dexamethasone treatment. *Pathobiology*, 2005, 72, p. 108–116.
64. Lang, C. H., Frost, R. A., Vary, T. C. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, 293, 2, p. 453–459.
65. Latronico, N., Shehu, I., Seghelini, E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2005, 11, p. 381–390.
66. Bondanelli, M., Zatelli, M. C., Ambrosio, M. R. et al. Systemic diseases. *Pituitary*, 2008, 11, 2, p. 187–207.
67. Lee, M. C., Wee, G. R., Kim, J. H. Apoptosis of skeletal muscle on steroid-induced myopathy in rats. *J. Nutr.*, 2005, 135, p. 1806S–1808S.

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru číslo MSM0021620814 – Prevence, diagnostika a terapie diabetes mellitus, metabolických a endokrinních postižení organismu.

Došlo dne 11. 1. 2011.

Přijato dne 1. 4. 2011.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Kateřina Jiroutková
Klinika anesteziologie a resuscitace, Kardiocentrum IKEM
Václavská 1958/9
140 21 Praha 4
email: katerina.jiroutkova@ikem.cz