

Druhá, multicentrická studie (CAPE-COD Trial) randomizovala 800 a následně analyzovala 795 pacientů s těžkou CAP přijatých do intenzivní péče [12]. Těžká CAP byla definována jako přítomnost minimálně jednoho ze čtyř následujících kritérií: potřeba UPV či NIV s PEEP ≥ 5 cmH₂O; oxypenační index (PaO₂ : FiO₂) < 300 mmHg a potřeba HFNO s FiO₂ ≥ 50 %; oxypenační index < 300 mmHg a potřeba oxygenoterapie polomaskou s rezervoárem; PSI (pulmonary severity index) skóre > 130 bodů (risk class V). Vyloučení byli nemocní se septickým šokem a s průkazem infekce virem influenzy. V intervenovaném rameni byla do 24 hodin od stanovení diagnózy těžké CAP zahájena léčba hydrokortizonem (HCT) kontinuální infuzí v dávce 200 mg/den. U nemocných splňujících všechna předdefinovaná kritéria zlepšení stavu byla léčba ukončena po 8 dnech (200 mg/den celkem 4 dny, 100 mg/den ve dnech 5–6 a 50 mg/den ve dnech 7–8), u ostatních s obdobným taperingem dávky po 14 dnech (HCT 200 mg/den celkem 7 dní) nebo kdykoliv po propuštění z JIP. Tato intervence vedla v porovnání s demograficky obdobnou skupinou pacientů s placebem k významné redukci časné mortality (primární cíl: 28denní mortalita; 6,2 % vs. 11,9 %, $p = 0,006$) a tento pozitivní efekt přetrvával i dále (90denní mortalita, sekundární cíl; 9,3 % vs. 14,7 %). Subanalýza ukázala, že tento efekt byl ještě výraznější u jedinců nad 65 let (nezávislý prognostický faktor CAP), ženského pohlaví, s významnou systémovou inflamací (CRP > 150 mg/l), PSI > 130 (definuje skupinu nemocných s CAD se signifikantně vyšší mortalitou) a bez potřeby UPV. Benefitní byla léčba hydrokortizonem i z pohledu dalších sekundárních cílů: potřeba intubace a UPV, potřeba NIV, potřeba vazopresoru, délka UPV, délka hospitalizace na JIP. Kortikoterapie nebyla asociována s vyšší incidencí sledovaných nežádoucích účinků. Za pozornost stojí relativně nízká mortalita nemocných ve studii (pravděpodobně v důsledku nezařazení jedinců se septickým šokem) a nestandardizovaná mikrobiologická vyšetření a absence detekce kauzálního patogenu téměř v polovině případů.

Zásadní rozdíly ve výsledcích pramení s velkou pravděpodobností z odlišného načasování resp. prodloužení zahájení kortikoterapie (ESCAPE: do 96 hodin, medián 41 hodin; CAPE-COD: do 24 hodin, medián 15 hodin) a také z výběru specifické populace ve studii ESCAPE, absenci nemocných se septickým šokem ve studii CAPE-COD (ESCAPE 15 % resp. 11 %) a naopak zařazením imunokompromitovaných jedinců (cca 10 %) a nemocných s chřipkou (cca 10 %) ve studii ESCAPE. Obdobnou polaritu výsledků pak ukazují i následující dvě téměř identické metaanalýzy [13, 14]. Jedna nezahrnující CAPE-COD studii neshledává rozdíl v mortalitě [13], druhá, již kalkulující s výsledky této práce, nachází i určitý benefitní mortalitní trend [14]. Aktuálně tedy stále chybí jasný mortalitní průkaz efektu adjuvantní kortikoterapie v léčbě těžké CAP. Ale opravdu jej tak nezbytně potřebujeme? Existuje množství přesvědčivých důkazů, že u vybrané populace nemocných s těžkou CAP (starší nemocní, známky hyperinflamace, významné postižení plicního parenchymu, identifikace kauzálního patogenu) vykazuje časná kortikoterapie (do 24 hodin od identifikace těžké CAP) benefit v celé řadě „patient-centered“ cílů. Dle autora bude také pravděpodobně lepší volbou dexametazon pro jeho lepší farmakobiologický profil a pozitivní výsledky velkých studií pacientů s ARDS a covid-19 [7, 15]. V této problematice tedy bude prospěšnější se dále zaměřit na zlepšení profilování a stratifikaci nemocných (rychlá

molekulární mikrobiologická diagnostika a inflamatorní biomarkery/profilu) – tzv. „predictive enrichment“ a „precision medicine“, než na nekonečnou honbu a ulpívání na definitivním průkazu mortalitního benefitu jakékoliv terapeutické intervence jako hlavního cíle studií kriticky nemocných [16].

Další stálíci a trvajícím nejednoznačně vyřešeným odkazem v péči o (septické) kriticky nemocné je problematika kontroly glykemie. Těsná kontrola glykemie má jistě své logické a (patofyziologické) opodstatnění. Lze však konstatovat, že také existuje řada přesvědčivých (i mortalitních) důkazů pro liberálnější přístup (cílová glykemie cca 7,0–10,0 mmol/l), který významně snižuje rizika epizod hypoglykemie dokumentovaných při snaze o její těsnou kontrolu (cca 4,5–6,0 mmol/l) [17, 18]. Zpětné srovnání výsledků provedených studií (časový horizont cca 10–15 let) je prakticky nemožné s ohledem na významně odlišnou metodologii studií, populační výběr a klinickou praxi (např. užití časné parenterální výživy u kriticky nemocných). Studie prokazující benefit těsné glykemické kontroly byly provedeny u nemocných s časnou (do 24 hod. od přijetí na JIP) nutriční intervencí ve formě kontinuální infuze glukózy, parenterální či enterální výživy nebo jejich kombinace. Tato praxe byla v novějších studiích opuštěna, což vedlo k nižší incidenci hyperglykemií a nižší průměrné denní glykemii. Současná snaha o těsnou kontrolu glykemie (v rozsahu cíle cca 1,5 mmol) a lidský faktor tak mohly vést k vyšší incidenci hypoglykemií. Stále tedy nebylo v této problematice zcela jasno.

Aktuální multicentrická RCT (TGC-Fast Trial) zahrnující 9 230 kriticky nemocných (nechirurgických i chirurgických) podrobila přímému srovnání jedince s liberální kontrolou glykemie (L; $n = 4 622$; zahájení inzulinoterapie při glykemii > 11,9 mmol/l a násl. cílovou glykemií 10,0–11,9 mmol/l) a nemocné s těsnou kontrolou glykemie (T; $n = 4 608$; cílová glykemie 4,4–6,1 mmol/l). Současně a s ohledem na aktuální doporučení a dobrou klinickou praxi nebyla nemocným aplikována časná parenterální výživa minimálně po dobu prvního týdne, naopak, byla zahájena časná enterální výživa. K vedení inzulinoterapie (dávkování, změny) byl použit počítačový algoritmus LOGIC [19]. Septických nemocných bylo do studie zařazeno necelých 30 %. Délka hospitalizace na JIP (primární cíl) se mezi oběma skupinami významně nelišila, navzdory dobré separaci hodnot glykemií obou ramen (medián denní glykemie L: 8,0 mmol/l vs. T: 6,4 mmol/l). Devadesátidenní mortalita (bezpečnostní cíl) byla v obou větvích také identická (L: 10,1 % vs. T: 10,5 %). Tyto závěry platily i pro všechny separátně analyzované sledované podskupiny nemocných (nemocní s diabetem, septičtí nemocní, kardiochirurgičtí pacienti). Incidence těžké hypoglykemie (< 2,2 mmol/l) byla opravdu až neuvěřitelně nízká (L: 0,7 % vs. T: 1,0 %) ve srovnání s reálnou praxí i předchozími velkými studiemi v této problematice (např. NICE-SUGAR trial 6,8 % v kohortě s identicky těsnou kontrolou glykemie [20]). Mezi dalšími sledovanými proměnnými (celková délka hospitalizace, hospitalizační mortalita, infekční komplikace) nebyla také detekována žádná významná diference. Skupina pacientů s těsnou kontrolou glykemie vykazovala relativně málo významný trend k nižší incidenci postižení jater (laboratorní proměnné), ledvin (RR 0,84; CI 0,73–0,97) a potřebě náhrady funkce ledvin (RR 0,82; CI 0,68–0,98). Nicméně tato data nebyla podrobena multivariátní analýze a jejich signifikance je více než