

2016

Anesteziologie resuscitace a intenzivní medicína [Online]

Referátový výběr

2016 SVAZEK 63 ČÍSLO 2



NÁRODNÍ LÉKAŘSKÁ KNIHOVNA
ISSN 1805-4005



Referátový výběr z Anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny [Online]

2016 SVAZEK 63 ČÍSLO 2

ISSN 1805-4005

Vydává Národní lékařská knihovna, Sokolská 54, 121 32 Praha 2 | <http://www.nlk.cz>

Vychází 4x ročně, pouze v online verzi <http://www.medvik.cz/link/MED00011085>

Odborný redaktor: Doc. MUDr. Jarmila Drábková, CSc. | jarmila.drabkova@fnmotol.cz

Do čísla přispěli:

Doc. MUDr. Jarmila Drábková, CSc., KARIM – NIP/DIOP, FN Motol, Praha

Pharm. Dr. Veronika Prokešová, LPP úsek, FN Motol, Praha

Obrázek na obálce:

První Resuscitační lůžkové oddělení v České republice. Bylo zřízeno v Praze v Nemocnici Na Františku s 8 lůžky; bylo tehdy příslušné ÚKECH (nyní IKEM). Vzniklo v historických upravených prostorách, mělo počítač pro zpracování dat a dávné "automatické" dýchací přístroje např. Lundia a Ohio. Navštívil je i sám P. Safar při pobytu v Praze. Na obrázku je vizita s celým týmem u dětského lůžka - referuje doc. Racenberg prof. Pokornému.

Z archivu doc. MUDr. J. Drábkové, CSc.

Obsah

Postgraduální témata	4
Skrytá úskalí medikamentózní léčby	4
Zika virus – hrozby a výzvy pro intenzivní medicínu	8
Dlouhodobé výsledky po kritickém inzultu a chronická kritická choroba	13
Násilí na zdravotnických pracovištích v USA vůči zdravotníkům	15
Varia	21
Ketamin v nízkém infuzním dávkování nevyžaduje hemodynamický monitoring	21
Postextubační vysoký příkon kyslíku snižuje riziko reintubace.....	22
Expozice ftalátům ze speciálních zdravotnických materiálů (SZM) může být spojena s mentálními komplikacemi vč. ADHD u dětí, léčených v intenzivní péči.....	23
Souvisí vyhoření intenzivistů s infekcemi?	24
Marná a plná intenzivní terapie – kde jsou její kořeny?	25
Tips and tricks – Cave	27
Jak s transplantacemi plic u sedmdesátníků? Diskutované a kontroverzní téma	27
Podávání opioidů již po jednom měsíci vede k ložiskovým zmenšením šedé hmoty mozkové	28
EOL rozhodování v intenzivní medicíně – vliv na ošetřující zdravotníky	29
Pro širší rozhled – Ad informandum	33
Migrace odborných anesteziologů z nízko- do vysokopříjmových ekonomik.	33
Transplantační turismus není uznáván, přesto existuje a přináší i významná zdravotní rizika a komplikace	34
Trochu neuvěřitelné a varovné	35
Prince a smrtelné riziko narůstající závislosti na opioidech.....	36
Supplementum - střípky z Bruselu 2	38
Náhlá srdeční zástava ve věku seniorů	38
Multiorgánová podpora v současném pohledu	41
Kardiovaskulární dysfunkce – základ septického šoku.....	46
Laktát v sepsi – mýty i nové přesvědčivé poznatky	49
Jaké nové trendy ke zvládnutí a zvládnutí sepse?	51
Noradrenalin / norepinefrin a septický šok – zahájit včas!.....	54

Racionální strategie antibiotické terapie v intenzivní medicíně současnosti	56
Světlo a stín nových antibiotik – a kdy je vlastně očekávat?	59

Skrytá úskalí medikamentózní léčby

Pharm. Dr. Veronika Prokešová, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Z řady studií plyne, že přibližně 10 % pacientů užívajících pět nebo více léků je ohroženo závažnými důsledky lékových interakcí.

Definice, rizika a procesy lékových interakcí

Lékovou interakcí se rozumí **změna očekávaných vlastností léčiva** vlivem jiné chemické látky obsažené v jiném léčivu, potravině, nápoji, doplňku stravy a dalších látkách s dopadem na jeho účinnost.

Změna účinku léku se může projevit jako předávkování až toxicita, či poddávkování až neúčinnost. U antibiotik to znamená i možnost vzniku příznivých podmínek pro mikroorganismy - při snížení hladiny léčiva se může rozvinout **rezistence vůči ATB**.

Lékové interakce se odehrávají po požití léčiva z celé jedné třetiny na úrovni **transportu a přeměny**, zbylé dvě třetiny zahrnují interakce farmakodynamické. Léčiva spolu mohou působit v organismu synergicky, aditivně, eventuelně si vzájemně své účinky mohou rušit.

Lékové interakce jsou popisovány v různých informačních zdrojích např. *Thomson Micromedex, SPC, AISLP, Stockley Drug Interactions nebo Interakce Infopharm - Kompendium lékových interakcí Infopharm®*.

Poznání podstaty interakce, osobní a léková anamnéza pacienta, klinický stav pacienta, věk, BMI, pohlaví a genetická rizika je potřeba porovnat se záměrem a cílem event. přínosem léčby. Závažnost lékových interakcí je obecně vyšší u polymorbidních pacientů, u dětí a seniorů, u osob s oslabenou imunitou či závažným orgánovým poškozením.

Přeměna léčiv

Přeměna léčiv probíhá na enzymech. Aktivitu enzymů lze snížit (inhibovat) či zvýšit (indukovat) jinou látkou. Např. expozice atorvastatinu je současným podáváním ritonaviru zvýšena o 293 %. Atorvastatin je substrát enzymu CYP3A4 a ritonavir je silný inhibitor enzymu CYP3A4. Současné podávání slabého inhibitoru CYP3A4 tipranaviru v kombinaci se silným inhibitorem CYP3A4 ritonavirem vede ke zvýšené expozici atorvastatinu o 836 %, tedy téměř třikrát vyšší expozici ve srovnání s podáním samotného ritonaviru. Situace současného podávání několika inhibitorů je relativně často popisována v kasuistikách, které referují o výskytu různých nežádoucích účinků, např. rhabdomyolýzy při podávání simvastatinu současně s ciprofloxacinem (středně silný inhibitor CYP3A4) a amlodipinem (slabý inhibitor CYP3A4); (*M. Prokeš, J. Suchopár*).

V klinické praxi je třeba hlídat **léčiva s úzkým terapeutickým rozmezím**. Malá změna v dávce vyvolá u léčiv s úzkým terapeutickým oknem, jako jsou antiepileptika, antiarytmika, cytostatika, warfarin, ATB aj. velmi výrazný nežádoucí účinek.

Výsledný účinek léčiva je spojen nejen s **přeměnou** léčiva, ale i s **transportem** léčiv z místa podání do místa účinku a s vyloučením léčiva z organismu.

Transport léčiv a biologické bariéry

Základní procesy a jejich názvosloví

Prostá difúze odvíjející se od membránových potenciálů (uvnitř, vně) je jedním z nejdůležitějších mechanismů transportu léčiv (*Lüllmann et al., 1994*). Membránou, ve snaze dosáhnout rovnovážných koncentrací vně a uvnitř, procházejí snadno malé a lipofilní molekuly léčiv.

Facilitovaná (usnadněná) difúze skrze membránový proteinový kanál probíhá podle koncentračního spádu tok hydrofilních a nabitých částic. Je regulován zavíráním – otvíráním kanálu, což se děje změnou konformace proteinů, které kanál tvoří, k procesu není potřeba dodávat energii (*Nečas et al., 2000*).

Filtrace je děj, při němž se malé hydrofilní molekuly (molekulová hmotnost menší než 100), které nenesou náboj (*Nečas et al., 2000*), skrze membránu **filtrují**. Děj je pasivní a probíhá podle koncentračního spádu (*Alberts et al., 2001*).

Endocytózou jsou přenášena léčiva s mimořádně velkou molekulovou hmotností. Plazmatická membrána se vychlípí, obalí receptor s léčivem a přeneše jej nezávisle na gradientu (*Lüllmann et al., 1994*).

Organismus jako integrovaný polykompartmentový systém

Organismus jako celek je složen z různých částí – kompartmentů, které mají mezi sebou tzv. **biologické bariéry**. Každá biologická bariéra je tvořena buňkami, které jsou těsně spojeny k sobě (*Lincová et al., 2007*).

Bariéry mezi vodními kompartmenty v těle tvoří fosfolipidové buněčné membrány. Ty na základě svých amfifilních vlastností vytvářejí dvojvrstvu, jež má hydrofilní povrch a hydrofobní jádro (*Campbell and Reece, 2006*).

Pro prostup účinné látky léčiva těmito bariérami jsou důležité:

- fyzikálně chemické vlastnosti (lipofilita, hydrofilita a ionozovatelnost, molekulová hmotnost, která se u většiny léčiv pohybuje v rozmezí 100-1000 daltonů),
- vlastnosti barier.

Transportní děje

Nejsložitější transportním dějem je **transport pomocí proteinů**. Transportéry fungují jako **influxní pumpy**, které přijímají živiny a různé látky do těla, nebo jako **effluxní pumpy**, které slouží jako bariéry proti toxickým sloučeninám (*Sugiura et al., 2006*). Transport léků je tedy výsledek současného působení efluxních a influxních pump, které jsou umístěny jak v bazolaterálních, tak v apikálních membránách epiteliálních buněk (*Girardin et al., 2006*). Mezi sloučeniny přemísťované membránovými transportéry patří aminokyseliny, lipidy, anorganické ionty, peptidy, sacharidy, kovy, léky, toxická xenobiotika, chemické sloučeniny a proteiny (*Nishimura and Naito, 2005*).

Membránové bílkovinné kanály umožňují prostup molekulám podle koncentračního spádu. Další možnost je, že se protein kanálu specificky naváže na přenášenou molekulu (ligand) na jedné straně a změnou své konformace přenesení ligand na druhou stranu membrány a tam ji uvolní. To jsou tzv. **přenašečové (carrier) proteiny** (*Nečas et al., 2000*). Typická je pro ně saturovatelnost a prostorová specifita, ze které plyne možnost kompetice mezi podobnými látkami. Tyto mechanismy realizují transport většiny „životně důležitých“ látek (*Lüllmann et al., 1994*).

Od membránových kanálů se **přenašečové proteiny** liší tím, že transport probíhá proti koncentračnímu gradientu, vyžaduje energii, (nejčastěji je získávána z hydrolýzy ATP, (*Nečas et al., 2000*), z elektrochemického gradientu iontů na obou stranách membrány nebo energie uvolněné při redoxních pochodech (*Alberts et al., 2001*).

Proteiny, jejichž funkce je závislá na hydrolýze ATP, se nazývají **membránové transporterní ATPázy**, přenášejí nejčastěji kationty, ale mohou přenášet i anionty.

Lidská ABC (ATP-binding cassette) rodina aktivních transportů obsahuje desítky funkčně rozdílných transmembránových proteinů. Transportují různé druhy endogenních a exogenních sloučenin přes membrány proti koncentračnímu spádu. ABC transportéry hrají důležité role v absorpci, distribuci a exkreci léků. Oba základní procesy, jak přeměnu léčiva na enzymech, tak transport léčiva proteinovým přenašečem lze ovlivnit **inhibicí a/nebo indukci**.

Indukce a inhibice

Indukci se v oblasti lékových interakcí myslí **zvýšení** (až excesivní) **enzymové nebo transportní aktivity**. K indukci nikdy nedochází náhle. Indukce je závislá na vyvolání transkripce a následné syntéze enzymu nebo transportéru. Podávání induktoru proto musí být pravidelné a musí být podáván v dostatečných dávkách. Vlastní indukce nastupuje postupně (od 2. - 3. dne) a maxima obvykle dosahuje za 5 - 7 dnů. Obdobně pomalu následně indukce ustupuje, neboť zvýšená aktivita enzymů nebo transportních systémů musí být nejprve fyziologicky odbourána.

Inhibice může být reverzibilní či dokonce ireverzibilní potlačení transportní (enterocyt, hepatocyt) či enzymové aktivity. Zpravidla dojde k soutěži, kdy vyšší koncentrace látky obsadí příslušná transportní či enzymová místa a dokud vyšší nabídka léčivé látky není odtransportována či přeměněna, druhé léčivo se dějů nemůže zúčastnit. Inhibice však v případě reverzibilní inhibice trvá krátce, obvykle několik hodin (enterocyt) nebo <1-2 biologické poločasy inhibitoru (hepatocyt).

Vliv genotypu

Řada procesů je dále ovlivněna naší genetickou výbavou a ději, které jsme si vnitřními a vnějšími podmínkami zaktivovali (mutace – změny na genech do 1 %). Jestliže množství zmutovaných genů přesáhne 1 %, hovoříme pak již o **genetickém polymorfismu**. Změna aktivity metabolických nebo transportních struktur může mít a má zásadní vliv na odpověď konkrétního pacienta na danou terapii nebo dokonce na samotnou prognózu nemocného. Dva různí pacienti pak na stejnou terapii o stejné dávce reagují tak, že podaná dávka je pro jednoho nízká - neúčinná, zatímco u druhého pacienta se objevují toxické nežádoucí účinky z předávkování.

Genetická výbava určuje rychlost, s jakou se léčiva budou metabolizovat. Rozdíly v rychlosti biotransformace, resp. plazmatických hladinách léčiv se mezi jednotlivými skupinami (ultrarychlý, rychlý, střední a pomalý metabolizátor) mohou lišit **řádově** a dávky potřebné pro navození a udržení terapeutické hladiny i **násobně**.

Z toho vyplývá, že pro **necelou 1/3 pacientů nemusí platit právně a odborně závazná informace v SPC o doporučené denní dávce léčiva** (např. různé dávkování u warfarinu, omeprazolu, metoprololu, kodeinu a jiných). Rozeznané změny umožňují přesnější dávkování a pro pacienta často představují snížení nežádoucích účinků. Příkladem je včas rozpoznáný a diagnostikovaný polymorfismus pro metabolismus warfarinu. Titrace warfarinu u pacienta se znalostí jeho genetické výbavy pro tento lék může proběhnout rychleji a bez nepříjemných krvácivých komplikací.

ABC transportéry

Současný výzkum zjistil, že ABC transportéry jsou exprimovány v játrech, ledvinách,

gastrointestinálním traktu, hematoencefalické bariéře, placentě a dalších tkáních. Transportéry jsou důležité v absorpci léků z gastrointestinálního traktu. V ledvinách a játrech hrají ABC transportéry významnou roli v exkreci toxinů, léků a jejich metabolitů ven z těla. V bariérách mezi tkání a krví životně důležitých orgánů, jako je hematoencefalická bariéra, bariéra mezi varletem a krví nebo placentární bariéra, jsou zapojeny do distribuce léků, kde mají také obrannou funkci před různými toxiny.

ABC transportéry jsou významné determinanty rozdělování léků v lidském organismu. Bude-li přesně známa tkáňová lokalizace a míra exprese transportérů z ABC a jiných rodin, které jsou zapojeny do transportu léků v organismu, bude možné vyvíjet nové léčivé přípravky s cílenou distribucí v jednotlivých orgánech lidského těla.

Základní literární zdroje

ALBERTS, Bruce. *Základy buněčné biologie: Úvod do molekulární biologie buňky*. 1. vyd. Ústí nad Labem: Espero, 1999. xxvi, 630. ISBN 80-902906-0-4.

CAMPBELL, Neil A. a Jane B. REECE. *Biologie*. Brno: Computer Press, c2006. ISBN 80-251-1178-4.

LINCOVÁ, Dagmar a Hassan FARGHALI. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-373-0.

KATZUNG, Bertram G. *Základní a klinická farmakologie*. Vyd. v ČR 2., V H & H 2. Jinočany: H & H Vyšehradská, 2006. ISBN 80-7319-056-7.

LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR a Albrecht ZIEGLER. *Atlas farmakologie*. Praha: Grada, 1994. ISBN 80-7169-088-0.

NEČAS, Oldřich. *Obecná biologie pro lékařské fakulty*. Jinočany: H&H, c2000. ISBN 80-86022-46-3.

Klíčová slova: Interakce léčiv; Transportní systémy léčiv

Keywords: Interaction of medicaments; Transport systems of medicaments

Zika virus – hrozby a výzvy pro intenzivní medicínu

Infekce, způsobené virem zika, jsou známy v Africe a v Asii již od roku 1940, ale jeho globální expanze se datuje k roku 2007, a to až do 52 dalších zemí a teritorií na americkém kontinentě a v západním Tichomoří, v Africe a v jihovýchodní Asii.

Hlavními vektory jsou původně moskyti druhu *Aedes aegypti*, vzácně i další druhy, ale v poslední době byly popsány i velmi varovné interhumánní přenosy.

Již kolem roku 1950 byla zjištěna jeho neurotropní působnost s následkem odúmrti neuronů. V roce 2013 byl popsán vývoj syndromu Guillain-Barré ve Francouzské Polynézii a v roce 2015 byla do příčinné souvislosti se zika virem v severovýchodní Brazílii zařazena i mikrocefalie, vznikající u plodů infikovaných těhotných.

Na velmi varovný a ohrožující komplexní fenomén a hrozbu zareagovala SZO 1. února 2016 prohlášením a výzvou k výzkumu kauzality a vztahu zika viru k významným neurologickým chorobám a syndromům, pro které nemáme dosud účinnou kauzální terapii.

Problém nelze vysvětlit pouze jednoduše a prvoplánově, kauzalitu je nutno prokázat podle celé řady přijatých kritérií, nikoli pouze epidemiologických; je třeba ji prokázat i experimentálně. Průkaz se hledá naléhavě především vůči **Guillain-Barré syndromu** (dále G-B syndromu) a **mikrocefalii** – velmi významným, kritickým až letálně probíhajícím následkům a **virové meningoencefalitidě**.

Vzestupy počtu G-B syndromu byly zaznamenány poprvé v letech 2013 – 2014 ve Francouzské Polynézii. Vztah ke zvýšenému výskytu mikrocefalie plodů byl ohlášen v Brazílii, ale nikoli v sousedních státech, ačkoli počty onemocnění těhotných virem zika zde byly rovněž zvýšeny. Vztah k výskytu dengue na těchto územích byl sérologicky vyloučen.

Velmi soustředěná a statisticky propracovaná pozornost byla věnována i sérologicky prokázanému onemocnění zika virem těhotných a intrauterinně vznikající mikrocefalii plodů. Výskyt byl zjištěn především v Brazílii a ve Francouzské Polynézii.

Vzájemná příčinná souvislost je stále nejistá; velmi rychle vznikají studie se sofistikovaným protokolem, které se věnují následkům akutní infekce. Dosud nejsou soubory údajů konzistentní a přesvědčivé. Současně se zahájila systematická prevence před dalším šířením infekcí - nejen cestou bodavého hmyzu – moskytů, ale i pohlavním stykem, možná i slinami a podáním transfuzních přípravků.

Historie i současnost

Zika virus byl poprvé identifikován v roce 1947 v krvi makaků. Studie se tehdy původně věnovala žluté zimnici – a to v pralese Zika v Ugandě. Objev a identifikace tehdy neupoutaly virologickou ani epidemiologickou pozornost, a to až do doby, kdy v průběhu jednoho roku se rozšířil především v jižních zemích a teritoriích amerického světadílu s natolik vážnými následky, že se řešení jeho problematiky kategoricky ujala i Světová zdravotnická organizace.

Šíření viru má svou historickou trajektorii - původ má ve Východní Africe; odsud se rozšířil do Západní Afriky a poté do Asie. Výskyt na americkém kontinentě je z asijských zdrojů a má poměrně homogenní a geneticky příbuznou typizaci. Z toho vyplývá, že budoucí výroba diagnostických kitů i vakcín by měla být snadnější než při velké genetické různorodosti.

Zika virus je svou příslušností flavivirus a již v historii byly v Ugandě prokázány specifické protilátky u 6,1 % obyvatel. Lze zpětně připustit, že infekce byly endemické v řadě zemí Afriky, ale i v Indii, v Thajsku, na Filipínách, ve Vietnamu, v Malajsii.

Aktuální onemocnění bylo prokázáno v Nigerii v roce 1953 u tří osob jako mírné, horečnaté onemocnění bez následků a v dalších 57 letech se vyskytovalo jen ojediněle. Zvrat nastal v roce 2007, kdy na ostrovech v Mikronézii postihlo 5 000 obyvatel z celkového počtu 6 700 domorodců.

Následoval zvýšený, až katastrofický výskyt ve Francouzské Polynézii v letech 2013 a 2014 – onemocnění postihlo až 32 000 osob.

Kromě mírného akutního průběhu se ale vyskytl i vyšší následný počet G-B syndromu a nemoc se s výjimkou předchozích endemických asijských oblastí rozšířila i na tichomořských ostrovech.

Poprvé byl virus zika identifikován na americké pevnině v březnu roku 2015 v Brazílii jako makulopapulózní exantémové onemocnění. Rychle se šířil a k prosinci 2015 onemocnělo podle vládního vyjádření až 1,3 milionu osob.

V říjnu roku 2015 se zika virus objevil i v Kolumbii a v březnu roku 2016 byl referován celkový výskyt skutečných i vysoce suspektních případů u 51 473 osob a virus se dále rozšířil do 33 zemí a teritorií.

V září roku 2015 byl v uvedených teritoriích zaznamenán i zvýšený počet mikrocefalií. K únoru roku 2016 byl jejich celkový počet odhadnut na 4 300 případů.

Přenos

V Africe je přenos v zalesněných oblastech v cyklu primátů a moskytů; v Asii nebyl ještě upřesněn; přenos zprostředkují enzootické vektory.

V prostředí měst a obytné zástavby je cyklus člověk – moskyt – člověk. Nejvyšší kapacita a pravděpodobnost přenosu se přiznává rodu *Aedes aegypti*, tj. komárů, schopných četných bodnutí, která jsou drobná, nebolestivá. Tento moskyt žije v tropech i v subtropích, navíc v blízkosti lidských obydlí a jako bodavý hmyz je aktivní v průběhu dne.

Přenos mimo bodavý hmyz - moskytů je nyní znám **od matky na plod v průběhu těhotenství**. Virus byl identifikován v **amniální tekutině** matek, jejichž plody měly ultrasonograficky intrauterinně diagnostikovanou mikrocefalii. Antigen a příslušná RNA viru byly prokázány v **mozkové tkáni a v placentě dětí**, které byly porozeny s mikrocefalií a nedlouho po narození zemřely. Rizikové faktory ani prevalence nejsou zatím známy.

Byl zaznamenán i **peripartální přenos** mezi páry matka-dítě. Virus zika byl zjištěn u dvou dětí: jedno mělo krátký kožní výsev a trombocytopenii, druhé zůstalo bez příznaků.

Sexuální přenos od partnerů - mužů, kteří se vrátili po akvizici viru zika ze zahraničí, je reálný. Rizikovými jsou i klinicky asymptomatictí partneři. Vysoce rizikové údaje jsou identifikovány ve **spermatu** a RNA viru byla u nich zjištěna až 62 dnů po nástupu příznaků a dokonce po jejich odeznění.

Přenos krevními deriváty je vysocí pravděpodobný, je společný všem flavivirům. Ve Francouzské Polynézii bylo takto otestováno s pozitivním výsledkem nálezu zika viru cestou RT-PCR až 6 % dárcovských krevních vzorků. Jeden pozitivní případ vzniku infekce byl ohlášen z Indonézie po **kousnutí opicí** a dva případy infekce vznikly u nechráněného **laboratorního pracovníka**; jeden dobrovolník se výzkumně infikoval po podkožní injekci homogenátu opicí mozkové tkáně. Přenos **mateřským mlékem** nelze vyloučit, byla prokázána přítomnost virových částic zika ve vysokém titru.

Klinický obraz a vývoj

Inkubační doba není známa, pravděpodobně je kratší než jeden týden. Viremie se prokáže pouze v době manifestních příznaků.

Hlavní obtíže a příznaky:

Ve Francouzské Polynézii 20 % pacientů mělo konjunktivitidu, výsev svědivého makulopapulózního exantému, bolesti v kloubech přibližně 3 – 10 dnů po inokulaci. Nízká a přechodná horečka byla přítomna v 65 % případů; artritidy a artralgie – 65 %, séropurulentní konjunktivitida – 55 %; myalgie – 46 %; cefalea – 45 %; retrobulbární bolest – 39 %; edém – 19 %; zvracení – 10 %.

K dalším obtížím a známkám se řadí hematospermie, přechodný pocit dutého a kovového zvuku při naslouchání řeči, vznik podkožních hematomů a otoky rukou a kolem kotníků.

Ve 38 % případů z 28 000 nemocných pacientů byly zjištěny i neurologické známky a projevy **meningoencefalitidy** a **akutní myelitidy**.

Nežádoucí vlivy na plod

Vliv na plod není dosud kompletně znám, je nepopíratelně analogický vlivu zarděnek a cytomegalovirové choroby (CMV). Jsou multiorgánové a velmi vážné především pro postižení CNS – mozku a mentálních, kognitivních i motorických funkcí. Další vývoj plodu je intelektuálně nedostatečný, vznikne ischemické postižení mozku a mikrocefalie.

Mikrocefalie při zika infekci nemá dosud přesnou kategorizaci podle redukce objemu mozku a hlavičky plodu a dítěte. Podle současné CDC definice je okcipitofrontální obvod plodu o tři % menší než odpovídá postkoncepčnímu věku plodu a jeho pohlaví.

V USA je průměrný výskyt mírné mikrocefalie, odpovídající CDC definici, v počtu 6 případů na 10 000 živě narozených dětí (2 – 12 případů).

Mikrocefalie je sekundárním důsledkem zprvu normálního vývoje mozku, který se však zastaví v dalším zvětšování svého objemu, lebka se rovněž dále nevyvíjí.

Dosud není dostatek informací o časové návaznosti na infekci matky, ale předpokládá se, že vzniká v pokročilé fázi druhého trimestru a možná i v časném období třetího trimestru. Za nejpravděpodobnější se považuje floridní infekce mezi 7. a 13. týdnem těhotenství, ale ani vznik v 18. týdnu gravidity není vyloučen.

Podle UZ vyšetření byly změny u plodů zjištěny až u 29 % těhotných, které infekci virem zika v graviditě prodělaly.

Časné potraty a odúmrť plodu jsou popisovány při infekci těhotné mezi 6. – 32. týdnem gravidity. Jsou doprovázeny očními anomáliemi až ve 35 % s ložiskovou, skvrnitou pigmentací, s chorioretinální atrofií, s abnormalitami n. opticus, s luxací čočky, kolobomem rohovky, s makulární atrofií.

Diagnostika

Diagnostika je virologická – určení nukleové kyseliny cestou RT-PCR, určením IgM protilátek cestou MAC-ELISA. Viremie je přechodná, optimálně ji lze zachytit v prvním týdnu po manifestaci obtíží a příznaků. U těhotných jsou nálezy pozitivní i 10 týdnů po nástupu infekce.

Zkřížená reaktivita s dalšími flaviviry není vyloučena a velmi intenzivně se pracuje na zpřesnění běžně používaných metod pro diferenciální diagnostiku.

Obtíže s diagnostikou jsou dosti časté i v endemických oblastech, kde se vyskytuje i dengue horečka a onemocnění. Je možné, že přítomnost viru zika v moči bude detekovatelná déle než jeho přítomnost v séru a že vyšší senzitivita bude i při vyšetřování slin.

Testuje se i amniální tekutina a pupečnicková krev a vyšetřují se tkáně u mrtvých plodů a zemřelých novorozenců.

UZ vyšetření při mikrocefalii svědčí o absenci corpus callosum, o hydranencefalii, o kalcifikacích v mozku, o nedostatku amniální tekutiny i o intrauterinní retardaci vývoje plodu.

Terapie, prevence a výhledy

Zatím neexistuje specifická vakcína. Základní léčebný postup v nekomplikovaných případech je symptomatický. V prevenci má význam účinná ochrana proti bodnutí moskyty, proti sexuálnímu přenosu a preventivní environmentální opatření proti výskytu a rozmnožování moskytů.

Těhotné jsou varovány před cestováním do zemí výskytu a před stykem s partnery, vracejícími se z postižených zemí a oblastí. Užívají se repelenty, ochranné sítě v oknech, larvicida, insekticida, oděvy se ošetřují permethinem.

Podle zkušeností s dengue horečkou a chikungunya infekcí lze očekávat miliony infekcí zika virem, pokud se bude virus zika dále šířit. V následujících měsících lze očekávat v Brazílii a Karbiku nárůst výskytu mikrocefalií.

Výskyt G-B syndromu se zvýší, ale přesné perspektivy zatím nelze predikovat s určitostí.

Důvod, proč se zika virus v posledním desetiletí stal tak masovou a globální hrozbou, není stále jasný.

I v případech dengue a chikungunya je primárním vektorem *Aedes aegypti* a příhodnými podmínkami jsou urbanizace a globalizace.

K dalším vysvětlením se řadí mutace viru, která podporuje jeho virulenci, a jeho přenos a útoky na dosud neexponované obyvatelstvo.

Dlouhodobý výhled je nejistý. Výskyt bude pravděpodobně klesat vytvářením imunity. Je otázka, kde se vytvoří endemické oblasti a enzootický cyklus přenosu.

Nyní je v přednostním pořadí nejen výzkum viru a akutního onemocnění, ale i výzkum následků – mikrocefalie, G-B syndromu, menigoencefalitidy, myelitidy, a dále zpřesnění a urychlení diagnostiky, zajištění metodické a systematické prevence a příprava účinné vakcíny.

BROUTET, Nathalie, Fabienne KRAUER, Maurane RIESEN, et al. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. *New England Journal of Medicine* [online]. 2016, **374**(16), 1506 - 1509 [cit. 2016-07-29]. DOI: 10.1056/NEJMp1602708. ISBN 10.1056/NEJMp1602708. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1602708>

BADEN, Lindsey R., Lyle R. PETERSEN, Denise J. JAMIESON, Ann M. POWERS a Margaret A. HONEIN. Zika Virus. *New England Journal of Medicine* [online]. 2016, **374**(16), 1552 - 1563 [cit. 2016-07-29]. DOI: 10.1056/NEJMra1602113. ISBN 10.1056/NEJMra1602113. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1602113>

CARTEAUX, Guillaume, Marianne MAQUART, Alexandre BEDET, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *New England Journal of Medicine* [online]. 2016, **374**(16), 1595-1596 [cit. 2016-07-29]. DOI: 10.1056/NEJMc1602964. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1602964>

Klíčová slova: Virus zika; Mikrocefalie; Syndrom Guillain Barré

Keywords: Zika virus; Microcephaly; Guillain-Barré syndrome

Drábková

Dlouhodobé výsledky po kritickém inzultu a chronická kritická choroba

Mortalita v intenzivní péči se v poslední době setrvale snižuje, ale řada přežívajících trpí dlouhodobě a někdy i trvale zhoršenými fyzickými, mentálními i kognitivními funkcemi; jejich regenerace a úprava zůstává jen částečná. Jedná se o nový fenomén, dosud klinickými studii neúplně podchycený. Vyžaduje nejen systematický výzkum, ale především hledání účinných preventivních opatření, spojených s návrhy na nejvhodnější následnou a kontinuálně pokračující postintenzivní péči, tím i na tvorbu sítě odpovídajících zdravotnických pracovišť, na nové průmyslové a ekonomické zaměření s přijetím nepodkročitelných standardů.

Krátkodobá mortalita, výsledky a dlouhodobá funkční hodnocení

Studie srovnávaly kupříkladu uvedené aspekty u pacientů po mozkolebečních poraněních v souborech, kdy byla časně provedena dekompresní kraniektomie v porovnání s kontrolními soubory pacientů, kteří byli léčeni historicky standardními konzervativními postupy (*Cooper 2011*). Neurochirurgický výkon sice vedl k okamžitému snížení nitrolební hypertenze, omezil další útlak mozkové tkáně, péče na ICU byla kratší a počet dnů na umělé plicní ventilaci se snížil. Mortalita se však mezi oběma srovnávanými soubory nelišila.

Kromě mortality byly nově posuzovány i GOS-E (Glasgow Outcome Scale Extended) po uplynutí šesti měsíců. Pacienti po kraniektomii sice přežili ve zvýšeném počtu oproti pacientům bez kraniektomie, ale kvalita jejich života zaznamenala těžkou neschopnost – těžkou encefalopatii, stav minimálního vědomí (MCS – minimal conscious state) až přetrvávající perzistentní vegetativní stav (70 % vs. 51 %; $p = 0,02$). Časná kraniektomie pro ně neznamena žádný přínos.

Nové soubory jsou studovány nejen z pohledu přežití akutního stavu, ale i z pohledu následné a výsledné kvality života.

Cíle klinických studií se obohatily o nová kritéria, pouhá akutní mortalita se přestala přijímat jako jediné validní kritérium úspěšnosti. Zlepšily se i další výsledky – poklesl počet sepsí i délka umělé plicní ventilace se po mozkolebečních poraněních zkrátila. Zvýšily se počty pacientů, zařazovaných do dlouhodobě studovaných souborů, aby bylo možno výsledky považovat za validní pro zodpovědné statistické zpracování a pro formulaci závěrů a doporučení.

Posuzování dlouhodobých výsledků v modelových studiích z Austrálie a Nového Zélandu – (AZICS-CTG)

Dlouhodobé výsledky byly přinejmenším pro klinické hodnocení definovány stavem a funkčními schopnostmi k ukončení šestého měsíce po akutní atace / infarktu, který si vyžádal příjem pacienta do intenzivní péče.

Autoři posuzovali 21 randomizovaných klinických studií a jednu observační studii, které obsahovaly 16 různých kategorií hodnocení dlouhodobých výsledků.

Většina studií (14 z 22 = 64 %) hodnotila dosaženou kvalitu života s využitím EQ – 5D při dovršení šesti měsíců od příhody; po mozkolebečních poraněních byla hodnocena GOS-E. Čtyři studie užily Short Form 12 (SF-12) a čtyři studie užily Short Form 36 (SF-36).

Mezinárodní spolupráce a konsenzus v měření a hodnocení dlouhodobých výsledků

Bruselský kulatý stůl diskutoval (*Angus 2003*) na téma, zda by se akutní intenzivní opatření změnila, kdyby byly známy dlouhodobé výsledky. Ty mají posuzovat kvalitu života z pohledu zdravotního stavu, funkčních schopností pacienta a z pohledu nákladů, vynaložených na péči.

Po dalších deseti letech (*Needham et al. 2012*) se ukázalo, že i navržená a realizovaná postintenzivní péče má stále mnoho rezerv ke zlepšení fyzických funkcí, kognice a mentálního zdraví – celkové rekondice. Trendy se z toho důvodu zaměřily i na tyto cíle s návrhem dalšího zhodnocení v roce 2016.

Úkolem je věnovat se i různorodosti uvedených pacientů, vypracování mezinárodní klasifikace funkčních schopností atd.

Názory na plánovanou standardizaci

Přínosem standardizace souborů hodnotících kritérií k ukončení šesti měsíců od akutního infarktu je především srovnatelnost protokolů a výsledků prováděných studií a tudíž poměrně rychlé získání robustní databáze s možnostmi selektivních metaanalytických studií atd.

Konkrétní návrhy

- Škály a hodnocené výsledky by měly obsahovat a poměřovat momenty, které oceňují především pacienti.
- Škály a kategorie by měly být přesvědčivé a informativní i pro klinické lékaře.
- Hodnocené výsledky studií musí být podloženy spolehlivostí, validitou a zodpovědností.
- Pacienti se ze souboru dlouhodobého sledování nesmějí neúčelně ztrácet – i na vzdálenost je možno je současnými sociálními sítěmi a kontakty dohledat a oslovit.
- Vynaložené náklady v porovnání s výsledky musí být rovněž součástí protokolu studií.

- Vztahy k dosud zavedeným a platným národním registrům by měly být posouzeny, sjednoceny a optimalizovány.

Preference a potřeby pacientů jsou součástí kvalitativního výzkumu a studií, ale zatím neexistují validní personalizované údaje ani protokoly. Údaje je nutno sjednotit a začlenit v souladu s WHO Disability Assessment Scale (*Von Korff et al. 2008*).

Data o ambulantních, propuštěných pacientech je vhodné získávat i cestou smartfonů a transportních, mobilních monitorů s možností selfmonitoringu.

Společně s databází CORE (ANZICS Centre for Outcome and Resource Evaluation) budou evidovány i opětovné příjmy do intenzivní péče, dlouhodobá, odložená mortalita a disabilita a s nimi spojené náklady a jejich možná návratnost. Ke společnému výzkumu by byly nejvhodnější jednotné, velké centrální národní registry účastnických zemí.

HODGSON, C. L., N. R. WATTS a T. J. IWASHYNA. Long-Term Outcomes After Critical Illness Relevant to Randomized Clinical Trials. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* [online]. Heidelberg: Springer International Publishing Switzerland, 2016, s. 465-473 [cit. 2016-08-03]. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5_37. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27349-5_37

Klíčová slova: Dlouhodobé výsledky; Postintenzivní péče; Chronická kritická choroba

Keywords: Long-term outcomes; Postintensive care; Chronic critical illness

Drábková

Násilí na zdravotnických pracovištích v USA vůči zdravotníkům

Násilí a napadení na zdravotnických pracovištích v USA vůči zdravotníkům je téma všeobecně podceňované, informace jsou neúplné a nesystematické. Často jsou jednotlivé dramatické případy přebírány masmédií naprosto nevhodnou, nesprávnou až zavádějící formou.

Neexistují jednotná doporučení ani jednotné vybavení, nejsou jednoznačné legislativní ani etická ukotvení.

Počty agresivních výpadů vůči zdravotníkům narůstají; řešení je nutné – je třeba se mu věnovat podle objektivně existující faktografie, statistického sledování a rozborů. Problematika se však netýká pouze poměrů v USA. Zatím se výpady a napadení většinou projevují verbálními útoky, ale ani střelba není na zdravotnických pracovištích vyloučena. V lednu roku 2015 byl zastřelen chirurg na svém pracovišti v Bostonu synem zemřelého pacienta.

Hledá se prevence zejména nejzávažnějších fyzických napadení, násilností, vražd, identifikuje se charakteristika násilníků, tipují se rizikové situace a nejvhodnější ochrana a obrana.

Studie

Studie rozdělila způsoby násilí na zdravotnických pracovištích do čtyř typů podle vztahu mezi násilníkem a zdravotnickým pracovištěm:

Násilník má přímý vztah k danému pracovišti- je na něm jako pacient, čerpající poskytované zdravotnické služby. Násilí je namířeno proti zdravotnickému personálu daného pracoviště- má slovní nebo fyzický ráz a odehraje se mezi pacientem, popř. společně s návštěvníky a doprovodem vůči poskytovatelům.

V roce 2014 se uskutečnilo 75 % napadení na zdravotnických pracovištích a v 93 % bylo zaměřeno přímo proti jejich zaměstnancům. Plných 25 % případů se u dospělých pacientů odehraje přímo na zdravotnickém pracovišti. V letech 2011 – 2013 bylo ročně evidováno 24 000 atak, z toho přibližně 75 % proběhlo přímo ve zdravotnických zařízeních.

Ohlášené údaje se liší; není přesně určena kategorie násilí – slovní napadení, vyhrožování, fyzické napadení. Většina studií se věnuje urgentním příjmům formou dobrovolných retrospektivních ohlášení a pořízených přehledů je s největší pravděpodobností početně významně podhodnoceno. Přesto jsou i dostupné údaje varovné až alarmující. Některé z nich se věnují i návrhům prevence, ale bez systematických závěrů a navazujících doporučení.

Z literatury věnující se ošetrovatelské péči vyplývá, že sestry si jsou vědomy rizikových faktorů, ale počty napadení to neomezují. Dosud se postrádají standardní definice, srovnávací studie a časové trendy.

Přednemocniční složky zdravotnických služeb a násilí

Jde přibližně o 4,5 % násilných činů a 90 % z nich spáchají pacienti. V roce 2014 prokázal přehled prevalenci fyzického napadení až v 80 % vůči zdravotnickému personálu přednemocniční neodkladné péče, ale pouze 49 % bylo ohlášeno policii.

Primární péče

Údaje jsou neúplné jak z ambulantní tak z rodinné péče i od specialistů; Masmediálně jsou referovány jednotlivé, zejména smrtelně končící případy. Útočníky jsou především pacienti s mentálním postižením nebo osoby pod vlivem drog.

Domácí péče

Ročně zažije až 61 % zdravotnických pracovníků činných v domácí péči násilné napadení. Často se váže na palné zbraně, drogy, na násilí v rodinách, jde o oloupení, krádež vozu. Ani vraždy nejsou zcela výjimečné.

Násilné činy v nemocnicích

Pracoviště, která jsou v nemocničních zařízeních konfrontována s násilím ve výrazně vyšší míře, jsou urgentní příjmy a pracoviště psychiatrické péče. Násilí je zaměřeno vůči všem zdravotnickým pracovníkům i technickým spolupracovníkům; nejvyšší frekvence nicméně postihuje sestry.

Násilí vůči sestřám a pomocnému zdravotnickému personálu

Sesterský personál je v bezprostředním styku s pacienty nejvíce a nejdéle v průběhu svých služeb a směn a patří k nejvíce ohroženým kategoriím obětí.

Roční výskyt verbálních atak se hlásí ve 39 %. Je spojen s fyzickým násilím ve 13 %. Další studie uvádějí ještě vyšší počty – až 46 % napadení sester, které se v posledních pěti směnách setkaly s násilím; z nich celá jedna třetina byla napadena fyzicky.

Nejvyšší výskyt uvádějí sestry na urgentních příjmech. Plných 100 % z nich referuje slovní napadání a až 82,1 % uvádí fyzické napadení v předchozím roce.

Pomocníci sester – sanitáři / sanitárky jsou rovněž vysoce rizikovou skupinou a to především v zařízeních pečovatelské péče s jednotkami určenými pro pacienty s demencí. Až 59 % z nich uvádí, že byli napadeni nejméně jednou týdně a 16 % uvádí každodenní napadání; 51 % bylo napadeno pacientem fyzicky a z nich u 38 % bylo nutné i akutní odborné ošetření.

Násilí vůči lékařům

Přibližně jedna čtvrtina lékařů, činných v urgentní medicíně, byla napadena v roce, předcházejícím studii. V období let 1993 – 2001 bylo napadení zaznamenáno s frekvencí 10,1 na 1 000 pracovníků, což představuje 1,1 % ze všech násilných atak na všech nemocničních pracovištích.

Ve studii z univerzitních pracovišť v Michiganu bylo 89 % útoků na lékaře vyvoláno pacienty, 9 % jich bylo zahájeno členy rodiny a ve 2 % byli útočníky přátelé pacientů.

V celém státě odpovědělo 78 % respondentů – lékařů urgentních příjmů, že byli v předchozím roce mezi napadenými. Z nich 75 % uvedlo, že se jednalo o slovní hrozby; ve 21 % šlo o fyzické napadení a v 5 % ke konfrontaci došlo mimo zdravotnické pracoviště, ve 2 % šlo o stalking. Údaje se neomezují na urgentní příjmy, i pediatři – rezidenti v zácvičku v jedné třetině byli napadeni nezletilými pacienty a/nebo jejich rodinami. Přitom 71 % z nich nemělo předtím žádná návodná školení, poučení, které by většina z nich velmi uvítala.

Psychiatrická zařízení

Zdravotníci, ošetřující hospitalizované psychiatrické pacienty, patří do nejvíce rizikové skupiny obětí napadení a násilí - ataky uvádí až 40 % psychiatrů – a to dokonce v kategorii fyzického napadení.

V ročním přehledu bylo zaznamenáno verbální napadení až v 99 % a v 70 % případů je záznam o fyzickém násilí. U psychiatrických spolupracovníků – asistentů je výskyt až 69krát vyšší než je celostátní výskyt napadení zdravotníků na jejich pracovištích.

Je však obtížné získat skutečně věrohodné číselné a statistické údaje, protože oznamování násilných činů sestrami je odhadováno na pouze 30 % napadení; oznamování lékaři kryje pravděpodobně jen 26 % případů. Důvodem je pravděpodobně určitá profesní kultura a / nebo přesvědčení o tom, že riziko napadení je neodmyslitelným rizikem zdravotnické práce a povolání. Často jsou násilníci

považováni za akutně psychicky a mentálně omezené – vlivem psychózy, demence, vlivem účinku alkoholu nebo drog.

Charakteristické rysy násilníků a rizikové situace a faktory

Nejčastěji se ve zdravotnickém prostředí skutečně jedná o demenci, delirium, ovlivnění psychoaktivními látkami nebo o dekompenzaci mentálního onemocnění.

Charakteristickými rizikovými pracovišti jsou psychiatrická oddělení a jednotky, zařízení pečovatelské péče a urgentní příjmy.

Na urgentních příjmech patří k vyvolávajícím podnětům dlouhé čekací doby, chaotické nakupení množství čekajících, nepříznivé zdravotní informace a sdělení, neuspokojivá kvalita stravy, nízký socioekonomický stav, ozbrojení, násilí organizované skupiny – gangu.

Anamnéza, potvrzující násilný čin již v minulosti, je vysoce varovná. Inklinují k němu i pacienti, přivádění k ošetření policií. Násilné činy se citují až ve 29 % těchto případů; mohou být dokonce spojeny se střelbou v prostorách urgentního příjmu; až v 11 % jsou propojeny tyto mimořádné události s pokusem o útěk.

Environmentální poměry

Z pohledu environmentálních podmínek je násilí nejčastější na urgentních příjmech u pacientů nízkoprahových příjmů velkých měst a na příjmových boxech a pracovištích traumacenter.

Přehled v USA z let 1993 – 1999 uvádí, že 80 % násilných činů – vražd bylo spácháno s použitím zbraní. V letech 2000 – 2011 bylo ohlášeno 154 přestřelek v amerických nemocnicích. Až 41 % uvedených příhod se odehrálo ve venkovním areálu nemocnice, 29 % přímo v prostorách urgentního příjmu a 19 % v prostorách nemocničních oddělení.

Nejčastějšími motivy byly: pomsta (27 %), sebevražda (21 %) a zabití z milosrdenství (14 %). Téměř ve 20 % si násilníci nepřinesli vlastní zbraň již s sebou; v 8 % se dokonce chopili zbraně z ruky doprovázející policie nebo bezpečnostní ostrahy. Ve 28 % byl ozbrojený zasahující násilník zastřelen na místě.

Tyto velmi dramatické až katastrofické příhody jsou sledovány masmédií; v letech 2000 – 2013 bylo masmediálně zachyceno 160 aktivních přestřelek, z nich však minimum bylo v bezprostředním vnitřním areálu nemocnice. Praktické kurzy prevence i obrany jsou nyní součástí povinných školení ve zdravotnických zařízeních. Do nemocnice nelze vnést zbraň kromě pracovníků bezpečnostních služeb. Legálně vlastněnou zbraň pacient odevzdá do bezpečné centrální úschovy.

Nasazení detektorů kovů

Do roku 2008 méně než 15 % všech urgentních příjmů dospělých a 6 % dětských urgentních příjmů bylo vybaveno detektory kovů.

Studie provedená v roce 2003, uvedla i urgentní případy, kdy detektor kovů odhalil 3 446 zbraní v průběhu 8 měsíců; z nich 78 % bylo zastoupeno noži a dalšími bodnými a řeznými zbraněmi; palné zbraně byly zjištěny pouze v 0,1 % uvedených případů. Nicméně počet násilných činů kovovými zbraněmi neklesl ani po vybavení urgentních příjmů detektory kovů. Navíc 41 % odebraných zbraní nebylo vneseno příchozími pacienty, ale byly přivezeny při příjmech ležících pacientů na nosítkách.

Veřejnost hodnotí zavedení detektorů kovů nesouhlasně, přímo kategoricky odmítavě s poukazem na práva občanů nosit zbraň a na práva pacientů na osobní soukromí.

V poslední době zvýšené ostrahy se ale před urgentními příjmy budují rtg kontrolní pracoviště, prověřující i osobní tašky, vaky a zavazadla pacientů z terénu. Nemocniční oddělení se uzavírají různorodými vstupy, vstupy do zdravotnického zařízení jsou vybaveny ostrahou bezpečnostních agentur a pracovníků.

Metodická doporučení

Metodická opatření, pojednávající zbraně, nejsou pro zdravotnická zařízení federálně jednotně předepsána.

Dlouhodobé účinky po střetu s násilím ve zdravotnickém zařízení

Vyazuje se delší trvání pracovní neschopnosti, mohou se vyvinout známky syndromu vyhoření a profesionální neuspokojení a zklamání, vznikne pocit nedostatečného bezpečí pro práci a její výkon, je snížena pracovní výkonnost. Pocit strachu vedl některé zdravotníky dokonce k osobnímu ozbrojování – noži i palnými zbraněmi.

Preventivní ochrana a další řešení

Stále nejsou k dispozici účinná jednotná opatření; jsou natočeny osvětové klipy pro klienty urgentního příjmu a z jednotlivých účinných zásahů vůči násilníkům. Pro zdravotníky urgentních příjmů jsou pořádány kurzy, jak aktuálně dosáhnout deeskalace při hrozbě násilí, jak si osvojit metody účinné sebeochrany. Jsou instalovány bezpečnostní kamery, detektory kovů, je zajištěna trvalá bezpečnostní služba. Snižují se doby čekání na vyšetření/ošetření, omezuje se přeplňování čekáren a příjmových místností. Specifická pozornost se věnuje slovním výpadům, které bývají roznětkou závažnějšího výpadu a násilí.

Při prvních známkách hrozící kolize jsou velmi rychle podniknuta bezpečnostní opatření – vede požadavek tzv. nulové tolerance. Dbá se o ohlašování mimořádných událostí a příhody jsou vždy komplexně probrány a zhodnoceny.

Je zaveden trvalý dohled na zajištění a dodržování bezpečnosti. O násilných činech ošetřených pacientů jsou vedeny speciální záznamy. Celostátně se doporučuje přijetí jednotné a jednoznačné legislativy, která podstatně zpřísní posuzování a postihy násilných činů vůči zdravotnickým pracovníkům. Podporuje se i systematický a jednotný výzkum uvedené závažné problematiky ve zdravotnictví.

LONGO, Dan L. a James P. PHILLIPS. Workplace Violence against Health Care Workers in the United States. *New England Journal of Medicine* [online]. 2016, **374**(17), 1661 - 1669 [cit. 2016-07-29]. DOI: 10.1056/NEJMra1501998. ISBN 10.1056/NEJMra1501998. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1501998>

Klíčová slova: Ošetřující pracovníci; Riziko násilí na pracovišti; Pracoviště urgentních příjmů

Keywords: Health care providers; Risk of workplace violence; Emergency workplaces

Drábková

Ketamin v nízkém infuzním dávkování nevyžaduje hemodynamický monitoring

Subanestetické, analgeticky účinné dávky ketaminu, podávané kontinuální infuzí, se jeví hemodynamicky bezpečné, jak prokazuje nová retrospektivní studie.

V minulosti byly považovány účinky ketaminu za obtížně předvídatelné a říditelné (*Carness, NY State Society of Anesthesiologists PostGraduate Assembly, Abstract P-9088*) a to zejména pro kardiovaskulární a psychogenní nežádoucí účinky a komplikace.

V léčbě akutní a chronické bolesti se osvědčilo nízké infuzní dávkování (*Bell et al. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49: 1405 – 1428*) v časně pooperační době. Bylo možné významně snížit dávky opioidů – morfinu; snížil se výskyt pooperační nauzey a zvracení (PONV). Obdobně příznivé výsledky byly zaznamenány u bolestivých stavů na urgentních příjmech dospělých pacientů (*Ahern et al. Pain Med 2015; 16: 1402 – 1409*).

Popisované nežádoucí účinky a jejich výskyt v dané studii o nízkých infuzních dávkách ketaminu

Halucinace: 6,4 %; Nauzea a zvracení: 4,1 %; Neklid: 4,1 %; Dvojité vidění: 1,2 %; Nutnost zvýšeného dohledu a péče: 1,2 %; Dysfunkce vzdálených orgánů: 0,6 %; Zástava dýchání, Zástava oběhu – srdeční: 0 %.

Studie

Klinická studie měla retrospektivní ráz z databáze, v níž pacienti dostali infuzi ketaminu s průměrným dávkováním 5mcg/kg t.hm./min. Z úvodních 302 pacientů bylo do finálního souboru studie zařazeno 171 pacientů. Podávané infuzní dávkování bylo 5,47 mcg/kg t.hm./min u mužů a 5,04 mcg/kg t.hm./min u žen. V záznamech bylo zjištěno 27 nežádoucích účinků (dále NÚ), a to v počtu 22 u mužů a pěti u žen, tj. s výskytem 15,8 %.

Jeden z pacientů měl retenci moče, která si vyžádala přechodné zacévkování, ale přímá příčinná souvislost nebyla pravděpodobná. Jeden z pacientů měl přechodnou pooperační tachykardii.

V počtu ostatních 25 pacientů byly zaznamenány ojedinělé a velmi mírné NÚ, a to zejména psychogenního rázu – halucinace.

Jeden z pacientů měl pocit, že vidí v rohu pokoje stát mužskou postavu, zcela indiferentní, která pacienta nezneklidňovala.

Hodnocení a výhledy

V budoucnosti budou pravděpodobně analogické studie pokračovat i jako prospektivní. Ketamin je v současné době v opakovaných malých infuzních dávkách podáván v léčbě rezistentní velké deprese, i když je tento postup stále hodnocen cestou FDA jako off-label.

V pooperační době bude metoda zřejmě vhodná k analgezii pro abuzéry opioidů s vysokou tolerancí, i pro pacienty, u nichž je třeba se opioidů vyvarovat. Zle očekávat, že bude indikována po příznivých studijních výsledcích i v prostředí bez sofistikovaného hemodynamického monitorování.

DUFFY, Brigid. Low-Dose Ketamine Infusion Appears Safe Even Without Continuous Hemodynamic Monitoring . *Anesthesiology News* [online]. May 9, 2016 [cit. 2016-07-29]. Dostupné z: <http://www.anesthesiologynews.com/Article/PrintArticle?articleID=36136>

Drábková

Postextubační vysoký příkon kyslíku snižuje riziko reintubace

Španělská multicentrická výzkumná studie i výsledky, referované na 36. ESICM v březnu 2016 v Bruselu svědčí o úspěšné oxygenoterapii s vysokým přívodem kyslíku po dobu 24 hodin po extubaci. Snížila se potřeba reintubací a selhání dýchání po extubaci. Soubor byl sledován při spontánním dýchání po dobu 72 hodin v porovnání s kontrolami s konvenčním přívodem kyslíku.

Studie

Studie zahrnula 527 pacientů v závažném stavu a s nízkým rizikem reintubace na sedmi ICU v Madridu v období září 2012 až říjen 2014. Sledovaná skupina 264 pacientů po extubaci vdechovala kyslík o vysokém přívodu. Kontrolní skupina 263 pacientů vdechovala konvenční přívod kyslíku; obě skupiny absolvovaly oxygenoterapii po dobu 24 hodin. Průměrný věk pacientů byl 51 let, průměrný BMI < 30; APACHE II skóre < 12.

Ve skupině s vysokým přívodem kyslíku se projevilo selhávání dostatečného dýchání po extubaci u 22 pacientů (8,3 %). Bylo reintubováno 13 pacientů (4,9 %) během 72 hodin. Absolutní rozdíl byl 6,1 %; 95% CI; 0,7 % - 11,6 %; p = 0,03.

Ve skupině konvenční oxygenoterapie údaje prokázaly selhávání dýchání u 38 pacientů (14,4 %). Bylo reintubováno 32 pacientů (12,1 %). Absolutní rozdíl byl 7,2 %; 95%CI; 2,5 % - 12,2 %; p = 0,004.

Ani v jedné ze skupin nebyl zjištěn signifikantní rozdíl z pohledu časového intervalu do reintubace: - 4; 95% CI; - 54 – 46; p = 0,66. Nežádoucí projevy ani komplikace se nevyskytly.

HERNÁNDEZ, Gonzalo, Concepción VAQUERO, Paloma GONZÁLEZ, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients. *JAMA* [online]. 2016, **315**(13), 1354-1361 [cit. 2016-07-29]. DOI: 10.1001/jama.2016.2711. ISBN 10.1001/jama.2016.2711. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.2711>

Klíčová slova: Postextubační oxygenoterapie

Keywords: Post-extubation oxygen therapy

Drábková

Expozice ftalátům ze speciálních zdravotnických materiálů (SZM) může být spojena s mentálními komplikacemi vč. ADHD u dětí, léčených v intenzivní péči

Ftaláty byly nekompromisně zkritizovány jako změkčovadla v dětských hračkách pro své potenciální toxické i další nežádoucí hormonální účinky.

Výzkumná skupina se věnovala jejich obsahu a účinku v katétrech, v cévkách, v drénech, rourkách při dlouhém pobytu dětí v intenzivní péči. Ftaláty jako změkčovadla v nich obsažená představují skupinu di(2-ethylhexyl) ftalátů – DEHP.

Studie

Byly analyzovány jejich plasmatické koncentrace a obsah jejich metabolitů u 100 zdravých dětí a u 449 dětí, léčených na dětských jednotkách intenzivní péče (ICU) po dobu 1 – 12 měsíců. Neurokognitivní funkce byly u této exponované skupiny otestovány po 4 letech a poměřeny s výsledky neexponovaných dětí.

Ve skupině exponovaných 228 dětí ve vývojových stádiích mozku byly zjištěny nadprahové hladiny kolujících metabolitů DEHP. V uvedené skupině byly také zjištěny horší neurokognitivní výsledky.

V kontrolní skupině 221 dětí bez expozice DEHP neurokognitivní funkce odpovídaly normám. DEHP metabolity byly v jejich plasmě téměř nezjistitelné s hladinou 0,029 $\mu\text{mol/l}$; (95% CI; 0,027 – 0,031).

U exponovaných kriticky nemocných vrstevníků byly zjištěny koncentrace 4,41 $\mu\text{mol/l}$ (3,76 – 5,06). Hladiny se rychle snížily po ukončení expozice, ale i tak přetrvávaly 18x vyšší ($p < 0,001$).

Kontrolní testy obou skupin byly zaměřeny na motoriku a samostatně na kognitivní funkce. Výsledky byly nezávislé na délce pobytu v ICU. Odpovídaly naopak užitým léčebným postupům a užití SZM ($p = 0,008$ pro všechny) a projevovaly se zhoršením motorické koordinace ($p = 0,2$ pro všechny) a byly prověřeny v kontrolní skupině ($p = 0,01$).

Není vyloučeno, že se ftaláty a metabolity DEHP podílejí na 50 % poruchy pozornosti u dětí dlouhodobě jim exponovaných v intenzivní péči.

Obdobné studie s novými, odlišnými plasticizéry – změkčovadly je třeba zařadit do spolehlivých klinických zkoušek, aby se včas předešlo jejich nežádoucím účinkům na vyvíjející se mozek dětí.

HERNÁNDEZ, Gonzalo, Concepción VAQUERO, Paloma GONZÁLEZ, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients. *JAMA* [online]. 2016, **315**(13), 1354-1361 [cit. 2016-07-29]. DOI: 10.1001/jama.2016.2711. ISBN 10.1001/jama.2016.2711.

Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.2711>

Klíčová slova: Ftaláty v pediatrii; ADHD

Keywords: Phthalates in pediatrics; ADHD

Drábková

Souvisí vyhoření intenzivistů s infekcemi?

Varovně vysoká míra rozvoje syndromu z vyhoření u zdravotnických pracovníků v intenzivní péči je obecně známá. Studie se zabývají možnými souvislostmi s výskytem, s virulencí a s vysokou kontagiozitou patogenů a infekce v souvislosti s hospitalizací (HAI–Hospital Associated Infections) v daném pracovním prostředí. Stres a pracovní zátěž, kladená na ošetřující personál, může navíc omezovat pozornost a správné využívání ochranných prostředků, cílených proti náhodné kolonizaci a infekci.

Studie

O uvedeném mechanismu může svědčit i italská studie, uveřejněná v Intensive and Critical Care Nursing s údaji z univerzitního pracoviště intenzivní péče. Věnuje se nepříznivým podpůrným faktorům emočního vyčerpání, vývoje cynismu, psychosociálním faktorům negativně působící komunikace v týmu a infekční zátěži pracoviště.

Výzkum byl proveden u 130 zdravotnických pracovníků na jednotkách intenzivní péče (ICU) v průběhu šesti měsíců formou cíleného dotazníku.

Výsledky a hodnocení

V celém dotazovaném souboru byly sestry zastoupeny třemi čtvrtinami a lékaři ve 25 %. Vyhoření a cynismus byly podle respondentů dotazníku důsledkem pracovního zatížení až přetěžování, které negují jejich původní pracovní entusiasmus. Vedou k chronické depersonalizaci a odtažitosti od pracovních činností, omezují spolupráci v týmu, podporují kritičnost, jsou rizikovými faktory pro častější chyby a omyly. Zhoršují na pracovišti jeho celkovou výkonnost, mají negativní vliv na rozvoj a počet HAI.

Jediným účinným prostředkem proti vývoji syndromu z vyhoření a výskytu jeho nežádoucích pracovních následků jsou:

- snížení pracovní zátěže speciálně v ICU prostředí, pro něž je obtížné zajistit kvalifikovaný zdravotnický personál vlivem omezení ekonomických prostředků nebo dalších restrikcí;
- je vhodné poskytnout ošetřujícímu personálu flexibilní pracovní programy;
- je třeba zvýšit kohezi týmu a interakci a pozitivní komunikaci jeho členů.

Is Job Burnout Associated with Infections? *HealthManagement* [online]. May 10, 2016 [cit. 2016-08-02].
Dostupné z: <https://healthmanagement.org/c/icu/news/is-job-burnout-associated-with-infections>

Klíčová slova: Syndrom vyhoření; Infekce spojené s hospitalizací – HAI

Keywords: Burnout syndrome; Hospital associated infections

Drábková

Marná a plná intenzivní terapie – kde jsou její kořeny?

Lékaři vnímají a uvědomují si mnoho příčin poskytování marné péče a marné intenzivní terapie – včetně vlastních rozhodnutí.

Studie a její vyhodnocení

Australská studie oslovila 96 lékařů z 10 různých medicínských specializací v kvalitativním výzkumu, jak hodnotí lékařská rozhodnutí na konci života ošetřovaných pacientů a která z nich považují za nepřínosná, za marná, eticky nepřijatelná a ekonomicky kontraproduktivní.

Marná, zbytečná léčba na konci života se považuje za potenciálně škodlivou pro pacienta, vede k morálnímu distresu lékařů, mrhá omezenými zdroji.

Nicméně až 96 % lékařů označilo i sebe sama jako „**lékařské faktory**“, které ovlivňují ordinovanou marnou léčbu. Uvádějí, že se na ní podílí nedostatečná komunikace, emocionální vazba na pacienta, etická i osobní odborná averze vůči smrti.

„Pacientské faktory“ se podílejí rovněž významně - 98 % lékařů uvedlo žádost pacienta a jeho rodiny o pokračující plnou léčbu, dále lékaři zmínili prognostickou nejistotu a neznalost, absenci předem nebo aktuálně vyslovených přání pacienta.

Všechny uvedené situace vyžadují především komunikaci s pacienty a s jejich rodinami – rozhovory na dané téma, na předpokládaný průběh, osobní očekávání a plány. Jsou nesnadné a vyžadují potřebný čas, kterého se lékařům v jejich komplexních zdravotnických činnostech nedostává.

Až 70 % lékařů citovalo i nemocniční specifity v daném zdravotnickém zařízení, odlišné specializace, hierarchii, časový tlak i úzké orgánové soustředění.

Přibližně 25 % lékařů přiznalo, že je obtížné náhle ukončit nasazenou ofenzivní plnou terapii, pokud byla v úvodu zahájena. Významný podíl má i nechuť se dostat do vzniklého konfliktu, zda je léčba medicínsky nepřiměřená a zda plní nebo neplní cíle, plány a volby pacienta.

Poměr mezi přínosem a marností a vzájemné vymezení nemusí být ve všech případech zcela přesný a nelze do něho vnášet další subjektivní a nepatřičné kritérium.

Mladí lékaři jsou v nesnadném postavení – mají osobní poměrně kategorickou nebo dosud neukotvenou životní filozofii a názory. Neumí se na odpovídající rozhovory s pacienty a s rodinami připravit a vést je – pravidelně je rychle převádějí do ryze zdravotnického pojetí.

Až 30 % australských respondentů se obává stížnostních a právních následků svých rozhodnutí o ukončení marné léčby. Je na hraně zásady garance bezpečnosti pro pacienty v daném medicínském smyslu. Konzultace s medicínskými etiky a s právníky medicínského práva typu konzilia se nevyžadují a nerealizují.

Pokud lékař zastává plnou, útočnou, ofenzivní terapii, rodina se nejčastěji ztotožňuje s jeho volbou. Je však třeba vést včas diskusi o skutečných rizicích, o následcích a přínosu, o prognóze, o alternativách pro pacienta. Rozhovory s členy rodiny mají být zcela konkrétní a opakované, nelze podávat pouze aktuální zdravotnické informace o momentálním klinickém stavu. V netraumatizující formě se požadavek vztahuje i na komunikaci a rozhovory s pacientem.

BELISONO, R. Doctors blame many factors for futile care, themselves included. *Reuters* [online]. June 17, 2016 [cit. 2016-08-02]. Dostupné z: <http://www.reuters.com/article/us-health-futility-idUSKCN0Z31OS>

WILLMOTT, Lindy, Benjamin WHITE, Cindy GALLOIS, et al. Reasons doctors provide futile treatment at the end of life: a qualitative study. *Journal of Med Ethics* [online]. May 16, 2016, **42**, 496-503 [cit. 2016-08-02]. DOI: 10.1136/medethics-2016-103370. ISBN 10.1136/medethics-2016-103370. Dostupné z: <http://jme.bmj.com/lookup/doi/10.1136/medethics-2016-103370>

Klíčová slova: Marná léčba

Keywords: Futile therapy

Drábková

Jak s transplantacemi plic u sedmdesátníků? Diskutované a kontroverzní téma

V roce 2016 se na půdě odborné akce mezinárodní společnosti International Society for Heart and Lung Transplantation rozhořela pro-con diskuse na téma, zda pacientům – sedmdesátníkům a případně starším indikovat a provádět transplantace plic.

V pro- zdůvodnění byly citovány výsledky příznivého krátkodobého přežití u pacientů ve věku 70 – 80 let. Nicméně dlouhodobé přežití je v porovnání s mladšími pacienty nepříznivé.

Základní uvedené údaje (*Univerzita v Groningen, Nizozemí*) vyzněly ve prospěch striktní individualizace výběru pacientů v této věkové kategorii, založené především na jejich křehkosti. Výsledky transplantací plic se při jejich náležitém indikačním výběru velmi blíží šedesátníkům (*J. Heart Lung Transplant 2015; 34: 182 – 188*).

Studie

Ve kvalitní studii z let **2000 – 2005** bylo 30denní přežití mezi staršími a mladšími pacienty obdobné (mladší: 95,7 % vs. starší: 93,8 %; $p = 0.65$). Nicméně tříměsíční přežití bylo ve skupině starších pacientů horší (mladší: 91,2 % vs. starší: 75,0 %) a týž nepříznivý poměr pro starší pacienty byl zjištěn pro jednorocní přežití (mladší: 79,5 % vs. starší: 62,5 %).

Studie z let **2006 – 2012** se vzájemné poměry přežití změnily:

- 30denní přežití starších pacientů: 96,2 % vs. mladší: 96,8 %
- tříměsíční přežití starších pacientů: 92,7 % vs. mladší: 91,9 %
- jednorocní přežití starších pacientů: 81,7 % vs. mladší: 78,6 %.

Rozdíl byl však nepříznivý pro starší skupinu při hodnocení přežití:

- ke třem letům po transplantaci - starší: 49,3 % vs. mladší: 63,7 %;
- k pěti letům po transplantaci - starší: 28,2 % vs. mladší: 47,5 %.

Hodnoceny byly nejen individuální výsledky, ale i přínos vůči společnosti při současném nedostatku dárců a při snaze o optimální alokaci orgánů. Alokace se od roku 2005 směřovala především k urgentním indikacím transplantace plic.

V letech 2006 – 2012 se počet transplantací plic u seniorů zvýšil šestinásobně oproti údajům před rokem 2006. Navrhovaná mez 70 let pro indikace se diskutuje i z pohledu, že odchod do důchodu se v rozvinutých zemích zvyšuje na 67 let a výše.

Medián přežití ve věku příjemců > 65 let je $\pm 3,5$ roku, což je o tři roky kratší než u příjemců ve věku 50 let a mladších. Výsledky ve věku ≥ 70 let jsou ještě méně příznivé.

Do výběru z toho důvodu oprávněně vstupuje i křehkost, určovaná podle obecně přijímaných skórovacích systémů jako Short Physical Performance Battery nebo Fried frailty phenotype (*Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1325 – 1334).

Hodnocení a doporučení

Do rozhodování o indikaci má vstupovat nejen věk, ale i kondice, mentální a somatická, nutriční stav, hybnost. Indikace transplantace plic ve vyšších věkových skupinách nejsou vyloučeny, ale musí být přísně výběrové.

FRELLICK, Marcia. Should Patients in Their 70s Get Lung Transplants? *Medscape* [online]. April 28, 2016 [cit. 2016-07-29]. Dostupné z: <http://www.medscape.com/viewarticle/862598>

Klíčová slova: Transplantace plic; Pacienti pokročilého věku

Keywords: Lung transplants; Elderly patients

Drábková

Podávání opioidů již po jednom měsíci vede k ložiskovým zmenšením šedé hmoty mozkové

Nová studie z USA (Birmingham, Alabama) a z Austrálie (Victoria) svědčí ve funkčních zobrazovacích metodách o zmenšení objemu šedé hmoty mozkové v některých oblastech mozku po jednoměsíčním užívání opioidu – konkrétně morfinu v individuálně nastavených analgetických dávkách. Změny jsou prokazatelné již po několika dnech a byly předběžně publikovány elektronicky v časopise *Pain Med* 2015, Dec. 26.

Sledovaný soubor vytvořilo 11 pacientů s bolestmi v dolních partiích páteře (low-back pain), kteří užívali morfin po dobu jednoho měsíce. Kontrolní skupina 10 pacientů s obdobnými obtížemi užívala placebo. Následně provedená fMRI prokázala úbytek šedé hmoty mozkové ve sledované skupině ve více oblastech mozku. V kontrolní, placebo skupině nebyl úbytek šedé hmoty prokázán. Přesto i v této kontrolní skupině s placebem se subjektivně pociťovaná bolest zmírnila.

Výsledky jsou shodné i s předchozí analogicky provedenou studií, která byla uveřejněna v časopise *Pain* v roce 2011 (*Pain* 2011; 152: 1803 – 1810).

Demografické údaje a výsledky aktuální studie

Sledovaná skupina s podáváním morfinu

Průměrný věk: 39 let; trvání bolestí až 11,1 r.; zmírnění bolesti v průměru o 29,9 %.

Kontrolní skupina, užívající placebo

Průměrný věk: 45 let ($p = 0,178$); trvání bolestí v průměru 5,2 let ($p = 0,115$);

zmírnění bolesti v průměru o 33,3 %.

Poškození, prokázaná ve sledované skupině (morfin), byla zjištěna kupř. v následujících oblastech mozku: orbitofrontálně vlevo; oboustranně v amygdale, v levém temporálním laloku. Zvětšení objemu šedé hmoty mozkové bylo naopak zaznamenáno oboustranně v insule a v pravém hippocampu.

U pacientů kontrolní skupiny se změny objemu šedé hmoty nezjistily. O reverzibilitě změn a o funkčních projevech studie nevyovídá.

Hodnocení

Výsledky jsou významné nejen kvůli krátkému období podávání analgetických dávek morfinu, vedoucímu ke strukturálním a vícečetným změnám, ale i proto, že uspokojivé zmírnění chronických bolestí bylo možno navodit i podáváním placeba.

Riziko delšího podávání morfinu je vysoké v porovnání s jeho analgetickým přínosem.

Studii lze vytknout, že má málo početný soubor v obou skupinách a popisuje pouze strukturální změny, i když z popisu využívá velmi přesné moderní funkční možnosti zobrazení.

Nicméně popsané strukturální změny jsou v zobrazení zřejmé a zaslouží si další, širší a komplexnější výzkum.

FREI, R. One Month of Opioid Use Causes Gray Matter Loss, New Study Confirms. *Pain medicine news* [online]. March 22, 2016 [cit. 2016-07-29]. Dostupné z: <http://www.painmedicineneeds.com/Science-Technology/Article/03-16/One-Month-of-Opioid-Use-Causes-Gray-Matter-Loss-New-Study-Confirms/35476/ses=ogst>

Klíčová slova: Opioidy; Nežádoucí účinky

Keywords: Opioids; Adverse effects

Drábková

EOL rozhodování v intenzivní medicíně – vliv na ošetřující zdravotníky

V intenzivní medicíně, v intenzivní péči je uvedené rozhodování zaměřeno na medicínské postupy, na opatření, na rozsah další léčby, zabývá se paliativní intenzivní ošetrovatelskou péčí, léčebnou rehabilitací, komfortem pacienta. Musí brát v úvahu návrhy, rozhodnutí a volbu pacienta a obhájit konečné znění i v rozhovorech se členy jeho rodiny.

Rozvahy a rozhodování kladou nároky nejen na pacienta a rodinu, ale i na lékaře a sestry v intenzivní péči a dokonce i na týmy rychlého nasazení v nemocnici (RRTs– Rapid response Teams a METs – Medical Emergency Teams).

Vliv a působení na lékaře a sestry v intenzivní péči

Australské studie a přehledy (*Flannery et al., Australian Critical Care*) se soustřeďují na ošetřující zdravotnické týmy, které jsou v intenzivní medicíně a péči zodpovědné na rozhodnutí o léčbě a péči i v konečné fázi života jednotlivého kritického pacienta. Rozhodnutí se pro ně mohou stát **zdrojem morálního distresu**.

Nejčastěji jsou s požadavkem rozhodování a rozhodnutí konfrontováni lékaři – ošetřující intenzivisté. Není však dán jednotný systém a algoritmus pro **spoluúčast ošetřujících sester**. V tomto směru závisí v jednotlivých případech na stáří a na profesionálních i na osobních vlastnostech, na zkušenostech sester, na preferencích lékařů. Začlenění sester do rozhodovacích procesů je nejednotné, i když si sestry velmi pregnantně uvědomují v intenzivní péči meze, kdy se léčebná opatření stávají marnými a kdy mohou o situaci lékaře velmi přesvědčivě informovat, protože stojí pacientovi nejbližší a po naprosto převažující časové vytížení svých směn u jeho lůžka.

K největším výzvám se řadí týmová součinnost a komunikace, plán rozhovorů s rodinou, s pacientem, rozhodnost v přechodu z předchozí tzv. plné terapie k intenzivní paliativní péči. Stres z rozhodování může navodit neuspokojení z práce, emocionální a psychologické vyhoření.

Zkušenější lékaři častěji přibírají sestry do uvedených konkrétních rozhovorů a diskusí. Nicméně jejich morální distres nejčastěji vyvolává vyřazování sester z daných rozvah a rozhodnutí; vedení diskuse rovněž nezačleňuje sestry nepřipravené a nezkušené.

Správný a výhodný je model, který začleňuje aktivní účast sester jako primárních poskytovatelů intenzivní péče. Výchova a příprava by měly cílit jednotně na daná témata a být společným zářímáním pro lékaře a sestry – účelem je předcházet nepochopení, konfliktům a být prevencí vyhoření.

RRT a MET týmy v nemocnicích

Původně měly být uvedené komplexní týmy pověřeny prevencí náhlé smrti v nemocnici u pacientů na standardních odděleních, v její ambulantní složce. V současné době jsou ale týmy vyžadovány i k rozhodnutím k pacientům, u nichž přicházejí do aktuální úvahy rozhodnutí charakteru EOL.

V nemocnicích současné doby ve vyspělém zdravotnictví pouze 10 % všech úmrtí je náhlých. U početné velké části pacientů by byla nejhodnější diskuse a rozhodnutí o převedení do kategorie paliativní péče. Úloha RRT a MET je však pro tento úkol diskutabilní. Týmy představují především nově vstupující entitu, neobeznámenou s trajektorií pacienta, s jeho volbami a přáními, s dosavadními postupy. Ofenzivní opatření RRT, MET týmu mohou v těchto případech dokonce prodloužit umírání a probíhající terminální stav.

Je úkolem ošetřujících lékařů rozhodnout, který pacient bude příznivě reagovat na ofenzivní léčbu, rozhodnutí nelze jednoduše přenést na tým RRT, MET.

Vyhoření a stres

Lékaři intenzivisté i sestry v intenzivní péči by měli pečlivě a včas reagovat na úvodní varovné známky (*Azoulay*) – viz tab. 1.

Tab. 1 Charakteristické varovné známky, svědčící o riziku, rozvoji stresu a / nebo vyhoření.

Stres	Vyhoření
Hyperangažovanost	Snížení pracovního zaujetí, zájmu
Hyperaktivní emoce	Útlum emocí
Hyperaktivita, naléhavost	Bezmoc a beznaděj
Ztráta energie	Ztráta motivace, ideálů a naděje
Úzkostnost	Deprese, odtažitost, odcizení
Primární porucha je fyzická	Primární reakce je emoční
Riziko předčasného úmrtí	Riziko náhledu na život jako bezcenný

Prožívání stresu a vyhoření

Příliš mnoho:

Mnoho různých tlaků, vyžadujících mnoho po stránce fyzické i psychologicky, ale subjekt věří, že lze vše dostat pod kontrolu, a že se bude cítit lépe.

Příliš málo:

Pocit prázdnoty, absence motivace, nedostatek zájmu včetně nedostatečné péče o vlastní osobu.

Zlaté desatero – 10 známek hrozby a rozvoje vyhoření

- Vyčerpání – stálý pocit únavy, tzv. „vyšťavení“.
- Nedostatek motivace – obtíž ráno vstát, rozejít se.
- Frustrace, cynismus, pocit selhání a ztráta sebedůvěry.
- Kognitivní problémy – upření a udržení pozornosti, nemožnost soustředění.
- Zhoršující se pracovní výkonnost, ztráta pracovního zájmu.
- Interpersonální problémy – stop komunikace, konflikty.
- Nedostatečná sebeděče - nezájem o tělesnou hmotnost a vzhled, abúzus alkoholu, somnogenů, zvýšená náchylnost k nachlazení, chřipce.
- Přetahování pracovních činností i do mimopracovní doby.
- Obecně snížené uspokojení – pocit vyhoření, neuspokojení, osobní nepohody.
- Zdravotní problémy, především z GIT, kardiální, vývoj obezity, rozvoj deprese.

Formální a neformální vztahy a interakce

Pro pohodu v pracovním prostředí na pracovišti intenzivní péče jsou potřebné správné formální i neformální vztahy a interakce (Azoulay).

- Formální: denní vizity, porady, instruktáže ošetrovatelské péče u intenzivního lůžka, informace pacientů a návštěv, předávání služeb.
- Neformální: volný hovor u kávy, širší popovídání o pacientech a rodinách i o vlastních starostech, porovnání hobby činností, setkávání mimo práci.

Obě formy navozují systém, budují atmosféru, vztahy, kreativitu a omezují riziko vyhoření.

Intenzivisté jako lékaři mají zdůrazňovat, že vykonávají profesi, že jsou zde v zájmu pacientů, že zastávají jejich zájmy i vůči rodinám a environmentálním prvkům, že uznávají preference a hodnoty pacientů a že stojí i za svými vlastními etickými zásadami. Sestry mají mít svůj plný specifický podíl na intenzivní péči o jednotlivé pacienty.

Tento systém omezuje konflikty, iatrogenní chyby a omyly, zvyšuje profesní uspokojení sester, a naopak omezuje riziko PTSD (posttraumatické stresové poruchy) a jejich morální distres.

Rozhovory se členy rodiny – a to vhodněji nikoli s jediným, mají společně vést ošetřující lékař a ošetřující sestra, kdykoli se o ně návštěvníci u pacienta přihlásí, a to na jakékoli téma; rozhovory mají být správně strukturované, se závěry.

Přechází se tím nesrovnalostem, rodina má souhlasný pocit uspokojení, omezí se následné stížnostní aktivity obou zúčastněných stran.

Rozhovory mají být informativní rovněž z obou stran, empatické se strany ošetřujících zdravotníků, mají mít vysvětlující obsah a doporučující ráz. Nezáleží na tom, jak jsou krátké / dlouhé, ale mají plnit svůj účel, usnadnit i nesnadná rozhodování, zejména v konečné fázi života pacienta a dosáhnout optimálního cíle pro pacienta, pro jeho blízké i pro ošetřující tým.

End-of-Life Decisions in the ICU Impact Nurses, Doctors. . *Health Management* [online]. June 7, 2016 [cit. 2016-07-29]. Dostupné z: <https://healthmanagement.org/c/icu/news/end-of-life-decisions-in-the-icu-impact-nurses-doctors>

Klíčová slova: Profesionální prostředí intenzivní péče; EOL rozhodování; Morální distres, Týmová spolupráce; Stres a vyhoření

Keywords: Professional ICU environment; EOL decision making; Moral distress; Team cooperation; Stress and burnout

Drábková

Pro širší rozhled – Ad informandum

Migrace odborných anesteziologů z nízko- do vysokopříjmových ekonomik.

V Evropě i na celém světě se v posledních letech významně zvýšila poptávka o podávání anestezií, o zajišťování anesteziologické péče. Snížená mortalita na 0,5 – 1,0 / 100 000 úmrtí v souvislosti s anestezií se stalo základem pro současný rozvoj oboru anesteziologie, ale i chirurgických oborů a dalších intervencí. Ale počet anesteziologů ve stejné době poklesl podle přehledu autorů studie; v posledních 10 letech se v některých evropských zemích jednalo o významný až o dramatický pokles lékařů- odborných anesteziologů.

V Evropské unii se obratem projevil trend jejich západních zemí hledat anesteziology – migranty z východních oblastí EU. Na tyto uvedené zdrojové země má však uvedený trend negativní dopad.

Projevil se výrazně i v Rumunsku, které je členem EU od roku 2007. Zde vzrostl počet i různorodost chirurgických výkonů i počet intervencí mimo operační sály a to především s aktivitami moderní gastroenterologie a intervenční radiologie – i při nich je vyžadována přítomnost anesteziologa. Zvýšily se rovněž požadavky z pracovišť lůžkové intenzivní péče.

Kvalifikovaní anesteziologové ale zamířili západně od rumunských hranic, zejména do Německa, Francie, velké Británie a do skandinávských států. Nedostatek anesteziologů vedl ke zvýšenému pracovnímu tlaku na ty anesteziology, kteří v Rumunsku zůstali. V roce 2005 mělo Rumunsko před vstupem do EU celkem 1 138 kvalifikovaných anesteziologů a 469 anesteziologů v zácvičku.

V roce 2012 byl již zřejmý výrazný pokles jejich počtu na 956 anesteziologů, což je přibližně 40 % z období před vstupem do EU. Až 30 % anesteziologů svoji profesi v Rumunsku opustilo v letech 2008 – 2012. Jejich počet klesl z 5,2 / 100 000 obyvatel na 4,75 / 100 000 obyvatel. Lze předpokládat, že každoročně bude jejich počet dále klesat o 5 % ročně v příštích pěti letech.

Navíc 40 % sester, pracujících v anesteziologii a v intenzivní medicíně a péči, opustilo Rumunsko a 45 % těchto zkušených sester odešlo z univerzitních zařízení a pracovišť v období 2008 – 2012. Údaje převyšují počty v ostatních evropských zemích.

Příprava lékaře anesteziologa trvá 5 let. Část anesteziologů opustilo Rumunsko již před dokončením přípravy – v jejich posledních dvou letech. V letech 2008 – 2012 zahájilo přípravku 723 lékařů, ale v Rumunsku ji dokončilo jen 565.

Na situaci se podílejí zejména ekonomické faktory – jejich nedostatečné odměňování. Situace se ještě zhoršila v roce 2009 v době finanční krize. Bylo obsazeno jen 62 % funkčních anesteziologických míst a 72 % míst v intenzivní medicíně / intenzivní péči a to i na akademických pracovištích.

Platy v některých západních zemích EU jsou 15 – 20x vyšší oproti Rumunsku; počet pracovních hodin je přitom nižší. Vede vysoký počet syndromů vyhoření - až u 1/3 anesteziologů, a to z přepracování.

Roční potřeba je pro Rumunsko 250 nových anesteziologů po dobu 5 let ročně, ale skutečnost svědčí pouze o dosaženém počtu 100 nových anesteziologů v zácviu. Přechodné řešení se věnuje importu anesteziologů z Moldávie – je skutečně pouze přechodné.

Situace si vyžaduje investice, motivaci, odměňování a vytvoření dlouhodobé strategie, aby bylo možno dosáhnout pozitivních změn.

MITRE, Călin, Caius BREAZU, Ileana MITRE a Daniela FILIPESCU. Migration of skilled anaesthesiologists from low to high-income economies. *Eur J Anaesthesiol* [online]. 2016, **33**(3), 157-9 [cit. 2016-08-02]. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000382. ISBN 10.1097/EJA.0000000000000382. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>

Klíčová slova: Migrace kvalifikovaných anesteziologů – Rumunsko - EU

Keywords: Migration of skilled anaesthesiologists – Romania - EU

Drábková

Transplantační turismus není uznáván, přesto existuje a přináší i významná zdravotní rizika a komplikace

Stále existuje i transatlantické cestování komerčních příjemců za zakoupenými orgány – ledvinami od živých dárců. Výzkumná skupina z Arabian Gulf University v Bahrainu provedla unicentrickou retrospektivní studii s cílem zjistit výsledky u 750 příjemců ledvin, kteří si je zakoupili od nepřibuzných dárců v období let 1986 – 2014. Tato sledovaná skupina byla poté z pohledu zdravotních výsledků a komplikací porovnána s kontrolní skupinou 123 příjemců ledvin od živých příbuzných dárců.

Ke srovnávacím faktorům patřily věk, pohlaví a trvání náležité funkční výkonnosti transplantované ledviny.

Studie a její výsledky

Pacienti absolvovali transplantace v těchto zemích: Filipíny (85 pacientů), Indie (57 pacientů), Pákistán (56 pacientů), Irán (40 pacientů) a Egypt (25 pacientů).

Průměrný věk nepřibuzných příjemců byl 42,6 roku; 68 % v daném souboru byli muži.

Průměrný věk dárců ledvin byl 25,9 let; 90,4 % byli v daném souboru muži.

V porovnání s kontrolní skupinou, v níž byli příbuzní dárci ledvin, byl v komerční skupině po výkonech častější výskyt hepatitidy C a B a výskyt cytomegalovirových infekcí. Častější byla i akutní a opakovaná rejekce štěpu a častěji se vyskytly i chirurgické komplikace.

Jednoroční přežití bylo u nepřibuzných dárců a komerčních příjemců zaznamenáno v 91 % případů. U příjemců ledvin od příbuzných dárců bylo přežití k jednomu roku vyšší - 98 %.

Obdobný vzájemných poměr funkce štěpu byl zjištěn do 10 let: 22 % versus 44 %.

Odpovídající přežití pacientů do 10 let od transplantace bylo 96 % versus 70 % oproti 98 % a 78 %.

Podrobné sdělení o studii a jejích výsledcích bylo předneseno na akci ASN Kidney Week v listopadu 2015 v San Diegu.

Závěr

Kromě zamítavého etického názoru na uvedené komerční aktivity svědčí údaje o větším medicínském zatížení a o zvýšeném počtu komplikací i kratší funkční výkonnosti štěpu.

Transplant tourism increases health-related risks. *Hospimedica.com* [online]. March 2016, **34**(2-3), 32 [cit. 2016-08-02].

Klíčová slova: Komerční dárcovství ledviny; Transplantační turismus

Keywords: Commercial kidney donation; Transplant tourism

Drábková

Trochu neuvěřitelné a varovné

Medicínské omyly a pochybení jsou v pořadí třetí příčinou smrti v USA – za úmrtími na kardiovaskulární choroby a na onkologické diagnózy – odsunuly dokonce předchozí příčinu úmrtí na respirační choroby na čtvrté místo, jak uvádí *British Medical Journal* z 3. května 2016.

Tento velmi varovný údaj by měl proto postoupit daleko více do ohniska výzkumu a diskusí. Ne vždy jsou úmrtní listy a záznamy o prohlídce zemřelého z odborného pohledu v tomto směru dostatečně informativní. Vyjadřují se stereotypně podle MKN 10, ale zde nejsou věrohodně podchyceny chyby a omyly ani ze strany jednotlivých zdravotníků ani chyby systému. Uvedené vykazování se nevztahuje pouze na USA, MKN 10 používá 117 zemí.

Hlavní pozornost ve vyspělých zemích stále poutají především kardiovaskulární choroby a systém je na ně nastaven i z hlediska proplácení péče a široké podpory jejich prevence.

Studie

Výzkumná skupina se věnovala hodnocení čtyř studií, které analyzují medicínské omyly a pochybení z let 2000 – 2008. Poté posoudila z roku 2013 celkový počet 35 416 020 hospitalizací. Mezi nimi bylo nalezeno 251 454 úmrtí v příčinné souvislosti s medicínským omylem a pochybením. Údaj představuje dokonce 9,5 % úmrtí každým rokem v USA.

V roce 2013 počet úmrtí z kardiovaskulárních příčin dosáhl počtu 611 105, počet úmrtí s onkologickou diagnózou byl 584 881 a pro chronickou plicní nemoc zemřelo 149 205 obyvatel.

Hodnocení a doporučení

Autoři doporučují tématu věnovat podstatně více anonymizovaných diskusí a odborných rozborů morbidity a mortality na jednotlivých odděleních nemocnic i na vyčleněných sekcích odborných akcí.

Doporučují ve všech uvedených případech zvážit, zda byla možná účinná prevence smrti. Jednotný protokol pro hodnocení se jeví jako optimální a požadavek by se měl vztahovat nejen na nemocnice, ale i na soukromá zdravotnická zařízení a ambulantní centra.

Většina úmrtí v této skupině měla systémové příčiny, nebyla selháním jednotlivého lékaře. Odborné projednání se nesmí stát základnou pro hledání konkrétního viníka s právním postihem a potrestáním. Má naopak napomoci správné klinické praxi a prevenci smrti a přispět k tolik zdůrazňované bezpečnosti pacientů.

Nicméně lze již předem očekávat, že lékařská veřejnost i zdravotnická zařízení nebudou projednávání případů podporovat a organizovat je.

FRELLICK, M. Medical Error Is Third Leading Cause of Death in US. *Medscape* [online]. May 3, 2016 [cit. 2016-07-29]. Dostupné z: <http://www.medscape.com/viewarticle/862832>

Klíčová slova: Medicínské omyly a pochybení, Mortalita

Keywords: Medical errors; Mortality

Drábková

Prince a smrtelné riziko narůstající závislosti na opioidech

V posledních 10 letech v USA stoupá s raketovou mohutností obliba opioidů ke zvládnání sebemenší bolesti, zvyšuje se jejich požadování a preskripce. Současně s tímto trendem se jejich obliba začala postupně uplatňovat i pro jejich stále oblíbenější psychogenní působení. Narůstal a narůstá i počet úmrtí při předávkování. Ten kulminoval v roce 2014 a vedl k radikálním výzvám opustit rozvinutý až epidemický a vysoce varovný fenomén.

Dne 21. dubna 2016 zemřela na nechtěné předávkování zřejmě fentanylem celosvětová hudební ikona – Prince ve věku 57 let. Nejednalo se o jednotlivý experiment – „high“; varovné známky zneužívání až narůstající závislosti s tolerancí byly zřejmé již z předcházejícího období.

Dne 17. dubna přistálo jeho osobní letadlo urgentně při jeho předávkování kombinovaným přípravkem oxykodon-acetaminofen. V místní nemocnici mu byl i.m. podán naloxon. V předchozích týdnech byl Prince viděn při čtyřech návštěvách různých lékáren v okolí Minneapolis. Po jeho úmrtí v kabině výtahu jeho usedlosti a studia byly u něho nalezeny opioidní přípravky. Den před jeho smrtí byl kontaktován kalifornský odborný algeziolog a odborník v adiktologii se žádostí, aby se ujal účinné odvykací léčby při závislosti na opioidech.

Opioidy nejsou samozřejmě volně OTC prodejné. Jsou však velmi rozšířeně ambulantně předepisovány i při chronické, neonkologické bolesti a na přímé přání pacienta a vzbuzují proto klamný dojem zcela bezpečných přípravků. Posléze vybočí z rámce úvodních dávek, stanou se nezávislými na pocíťování bolesti – stanou se charakteristickou návykovou drogou. Podle zpráv TMZ užíval Prince oxykodon-acetaminofen původně pro bolesti v kyčli, operované v roce 2010.

Narůstající problematika, spojená s opioidy, je varovná a uvedený příklad celosvětově známého a zbožňovaného zpěváka a hudebníka ji masmediálně personifikuje.

Prokazuje se, že drogy včetně potentních opioidních analgetik nejsou indikovány a požadovány a předepisovány pouze při silné bolesti; jejich zneužívání se neomezuje pouze na nižší sociální vrstvy s nižším vzděláním.

Trend i varovné údaje o epidemickém fenoménu vyžadují postavit analgetickou terapii na novou bázi i v chápání preskripce předepisujícími lékaři, neomezovat analgetizaci pouze na opioidní přípravky s masovou oblibou a informovat o nežádoucích až smrtelných účincích daleko šíře a účinněji veřejnost.

PIZZI, D. M. Overdose Death of Prince Puts New Celebrity Face on Opioid Epidemic. *Pain medicine news* [online]. June 16, 2016 [cit. 2016-07-29]. Dostupné z: <http://www.painmedicineneeds.com/article/PrintArticle?articleID=36558>

Klíčová slova: Opioidy; Analgezie; Závislost

Keywords: Opioids; Analgesia; Addiction

Drábková

Náhlá srdeční zástava ve věku seniorů

Průměrný lidský věk se v posledních 30 letech ve vyspělých zemích stále progresivněji prodlužuje. V roce 2050 bude populace starší než 60 let počtem dvojnásobná v porovnání se současnou dobou – její počet dosáhne 2,1 miliardy; počet obyvatel starších než 80 let se ztrojnásobí na 464 milionů; největší nárůst bude sice mimoevropský, ale již nyní je v Evropě 24 % obyvatel starších než 60 let. Tím narůstá i výskyt a tím i problematika náhlé srdeční zástavy nejen z medicínského pohledu na další řešení, ale i ze sociálního, etického i ekonomického pohledu na nároky, na správná rozhodnutí o zahájení a ukončení neodkladné resuscitace (dále KPR) a na následnou pozástavovou intenzivní péči a výsledky.

Epidemiologické momenty

Dosud nejsou k dispozici robustní data, protože není obecně přijata jednotná definice seniorů a soubory pro „dříve narozené“ jsou složeny z věkově velmi různorodých pacientů.

V současné době se zahájení seniorského věku většinou – konsenzuálně určilo na 65 let a tito pacienti v provedených studiích s tématem především terénní náhlé zástavy srdeční (OHCA – out-of-hospital cardiac arrest) představují více než 50 % zpracovaných údajů. Pro náhlé srdeční zástavy v nemocnicích (IHCA – in-hospital cardiac arrest) je 50 % resuscitovaných pacientů ve věkové skupině nad 70 let věku.

Rozdíl u seniorů podle pohlaví nebyl zatím přesně studován; riziko náhlé srdeční zástavy je celkově lehce vyšší u mužů, ale postupem stárnutí se poměr spíše vyrovnává.

Příčiny náhlé srdeční zástavy

Se stárnutím se zvyšuje počet ischemické srdeční choroby i chronického srdečního selhání. Nicméně aktuální příčina a náhlá zástava v průběhu stárnutí klesá; stoupají naopak jiné příčiny kardiovaskulárních smrtí, zejména typu bezpulzové elektroaktivity. Ve věku nad 70 let se jejich podíl zvýraznil oproti vzniku náhlé komorové fibrilace.

Klinické výsledky

Seniorský věk má při náhlé srdeční zástavě a KPR vyšší mortalitu v porovnání s mladšími věkovými skupinami, a to v obou skupinách – OHC i IHCA s rizikovým indexem OR 2,08; 95% CI (1,75 – 2,47); $p < 0,001$.

V australském registru (*Deasy et al. 2011*) z počtu 17 609 případů OHCA u seniorů bylo přežití KPR s následným propuštěním z nemocnice ve věkových skupinách zjištěno:

- 65 - 79 let: 8 %;

- 80 – 89 let: 4 %;
- ≥ 90 let: 2 %.

I u pacientů s poresuscitačním cíleným udržováním náležité tělesné teploty (TTM - target temperature management) po KPR a po obnově spontánního oběhu (ROSC) stoupala 30denní mortalita s věkem o 1,04 (1,03 – 1,06) za jeden rok; $p < 0,001$.

Příčinou mortality po úvodní úspěšné KPR bylo nejčastěji následné a to finální srdeční selhání, popř. multiorgánové selhání, zatímco zastoupení letálních příčin z pohledu poškození CNS postupně klesalo.

Podobné výsledky byly zjištěny i při IHCA ve Velké Británii s progresivním poklesem přežití u pacientů ve věku nad 50 let. V USA klesalo při IHCA přežití setrvale o 2 % na každých 5 let ve věku pacientů nad 65 let.

Věk ovlivňuje i prognózu dlouhodobého přežití. Pacienti nad 65 let věku dosáhli po propuštění z nemocnice přežití po dobu jednoho roku ve věku 65 – 74 let v 63,7 %; ve věkové skupině 75 – 84 let dosáhli přežití v 58,6 % a ve věku ≥ 85 let v 49,7 %; $p < 0,001$.

Korelace mezi věkem a přežitím se stále diskutuje, názory o vzájemném vztahu jsou různé. Věk je ale méně významný faktor pro mortalitu než úvodní ráz arytmie, přítomnost aktivních svědků a pohotovost v zahájení účinné KPR. Vyšší mortalita může souviset i s vyšším počtem odnětí plné terapie a intenzivní podpory základních životních funkcí v případech nepříznivého prognostického pohledu na déleodobé přežití a kvalitu života.

V USA (*Seder 2014*) bylo DNR rozhodnutí u pacientů ve věku nad 75 let zdokumentováno v 65,9 % případů oproti mladším pacientům s 48,2 % ($p < 0,001$) a intenzivní péče byla převedena na paliativní péči u starších pacientů v 61,2 % oproti mladším, u nichž byla indikována ve 47,5 %; $p = 0,005$.

Trendy v přežití

Vývojové trendy v přežití se v posledních několika málo letech zlepšily, jak o tom svědčí např. japonská studie OHCA (*Kitamura 2014*). Příznivé výsledky s kvalitním přežitím se zlepšily až pětinasobně s dobrým výsledkem po OHCA za přítomnosti aktivně a pohotově resuscitujících svědků u seniorů nad 65 let věku v rozmezí let 1999 – 2011. Nejlepší výsledky byly zdokumentovány v případech s úvodní elektrokonvertibilní arytmií.

Neurologické výsledky a kvalita života

V nedávné studii (*Grinaldi 2014*) se u seniorů ve věku ≥75 let dožilo po KPR při náhlé srdeční zástavě typu OHCA 95 % seniorů, byli schopni propuštění z pozástavové ICU. Z toho počtu plných 100 % se po 5 letech dalšího života zařadilo do kategorie CPC (Cerebral Performance Category) 1 – 2, ačkoli v mezidobí sledování dosáhli věku v rozmezí 79,5 – 82 let.

Nicméně pouze 10 % pacientů, v úvodu přijatých do intenzivní péče, se dožilo v průměru 28,4 měsíců po uvedené atace.

Věk < 79,5 roku sám o sobě nerozhodoval. Validní prediktory byly úvodní arytmie, snadno konvertibilní elektrovýbojem, dále krátká doba neúčinného oběhu během zástavy a nízká laktátemie při příjmu na ICU.

Po IHCA ze souboru 6 972 seniorů (*Chan 2015*) byl počet příznivých neurologických výsledků zjištěn v 82,4 % jejich případů s výsledkem CPC kategorie 1 – 2 při propuštění. Nicméně 65,6 % z nich muselo být do uplynutí jednoho roku znovu hospitalizováno – vedoucí diagnózou bylo neurologické zhoršení.

Prevence IHCA u hospitalizovaných seniorů

K významným preventivním opatřením se řadí časně zjištění a správná identifikace a léčba pacientů ve zhoršujícím se stavu. Pohotová opatření i MET týmy rychlého nasazení snižují mortalitu. Často jsou však nepříznivé obtíže i klinické projevy larvovány, modifikovány oproti mladším pacientům. Anamnéza bývá méně výstižná vlivem zhoršené kognice i vyjadřování. Senioři měli v porovnání s mladšími pacienty nižší průměrnou srdeční frekvenci, nižší šokový index a MEWS skóre (Modified Early Warning Score) ve čtyřhodinovém okně, předcházejícím náhlé srdeční zástavě.

Rozhodnutí DNR

Pro seniory se toto rozhodnutí učiní častěji než pro pacienty v mladších věkových skupinách. Důvody nezahájit KPR u seniorů jsou:

- vysoké riziko krátkodobé mortality;
- vyšší zastoupení doprovodných chronických komorbidit;
- předpokládaná velmi omezená doba přežití.

Věk nezařadil ani do nejnovějších metodických doporučení pro KPR v roce 2015 jako kritérium pro nezahájení nebo časnější ukončení KPR.

Prognosticky validnější vztahy jsou prokázány jako významné pro ženy, pro srdeční selhávání, pro chronickou hypertenzi v seniorském věku – studie ale nejsou jednoznačně přesvědčivé.

Faktory, rozhodující o prognóze, jsou lépe zdokumentovány ve vztahu k samotné akutní příhodě a KPR jako takové.

K příznivým se řadí:

- KPR pohotově zahájená a účinně prováděná svědky příhody;
- krátký dojezdový čas vozu s posádkou RLP.

K prognosticky nepříznivým indiciím je naopak řazena:

- nekonvertibilní asystolie bez reakce na adrenalin;
- bezpulzová elektroaktivita jako úvodní záznam po náhlé srdeční zástavě. **Věk se považuje za kritérium až pro racionalizaci intenzivní léčby po KPR.**

DNR se např. u seniorů indikuje v USA daleko častěji než v mladším věku.

Jako důvod indikace DNR se uvádí:

- neurologicky nepříznivý stav;
- jen krátkodobé přežití při nutnosti intenzivní multiorgánové podpory.

Z pohledu věku zatím nepanuje odborná dohoda o jeho hodnocení. Rozhodnutí o DNR musí být komplexní po společném zhodnocení a odvíjí se i od předchozího rozhodnutí pacienta pro dobu budoucí.

SANDRONI, C., S. D'ARRIGO a M. ANTONELLI. Cardiac Arrest in the Elderly: Epidemiology and Outcome. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2016* [online]. Heidelberg: Springer International Publishing Switzerland, 2016, s. 219-229 [cit. 2016-08-03]. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5_18. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27349-5_18

Klíčová slova: Náhlá srdeční zástava; Senioři – pokročilý věk; KPR; DNR; Prognóza; OHCA; IHCA

Keywords: Sudden cardiac arrest; Elderly – seniors; CPR; DNR; Prognosis; OHCA; IHCA

Drábková

Multiorgánová podpora v současném pohledu

Historické poznámky

V intenzivní medicíně a v intenzivní péči byly mimotělní metody podpory orgánových funkcí a očišťování organismu zahájeny před 30 roky formou hemodialýzy, nahrazující nebo podporující funkce ledvin při jejich akutní funkční nedostatečnosti. Od té doby se mimotělní funkční podpory významně rozšířily. Podporují různé orgány ve výkonu jejich funkcí, popř. funkce přechodně přímo nahrazují – možnosti se realizují pro funkce ledvin, jater, plic a srdce a jsou schopny i multiorgánové synchronizované podpory jako **MOST – MultiOrgan Support Therapy**, a to především u pacientů v septickém šoku. U těchto pacientů jsou metody klinicky nejčastěji ověřovány a indikovány. Část z nich je ve fázi klinického zkoušení, část byla již přijata, je klinicky zavedena a metodicky a indikačně doporučována.

MOST se přirovnává obrazně k „rozvětvenému vánočnímu stromečku“ ve společných kombinacích: **CRRT - Continuous Renal Replacement Therapy; ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation, MARS – Molecular Adsorbent Recycling System** jsou možnostmi prevence a jsou určeny k zábraně nepříznivé konverze MODS do osudné MOF. Metody zahrnují nejen asistenci, popř. náhradu funkčního výkonu daného orgánu, orgánového systému, ale mají i očišťovací funkci pro krev při sepsi.

Klinicky jsou kombinovány do simultánních terapeutických postupů po dobu orgánových selhávání a zachraňují život v nejzávažnějších případech jeho ohrožení. Jsou obecně považovány za poslední volbu záchrany v případech, kdy klasické postupy nejsou dostatečně účinné, pacienti jsou na ně rezistentní, je simultánně a kriticky postiženo více orgánů.

Sepse v současné intenzivní medicíně a hledání a prověřování nových metod pro MOST

Sepse je stále významná nozologická jednotka, poměrně heterogenní. Její mortalita klesla v posledních letech, ale méně než se očekávalo. Výzvou v současné intenzivní medicíně se stalo obnovit dyshomeostázu v celém organismu na makro i mikroúrovni. V popředí je snaha eliminovat cytokiny z oběhu pomocí kontinuálních očišťovacích postupů a metod.

Vysokoobjemová hemofiltrace - HVHF

Využívá u septických pacientů k očištění krve od cytokinů mimotělní průtoky $> 45 \text{ ml / kg t.hm. / h}$. Výsledky studií jsou dosud nejednotné z pohledu 28denní mortality, možnosti úpravy funkce ledvin, úpravy hemodynamiky a délky hospitalizace. Porovnání byla prováděna s hemofiltrací tradičního typu a HVHF nebyla zatím zařazena mezi doporučení pro rutinní klinickou praxi.

Hemoperfuze s polymyxinem B – PMX-HP

Metoda je založena na poznatku, že endotoxiny – základní složka zevní membrány Gram-negativních patogenů – mají vysokou afinitu k polymyxinu B; ten zůstává v průběhu hemoperfuze vázán na filtr. Nové multicentrické výzkumné studie ukazují zatím nezcela jednotně příznivé výsledky z pohledu 28denní mortality, vedou k dosažení příznivějšího SOFA skóre u septických Gram-negativních pacientů. PMX-HP zůstává nadále v klinických studiích.

High Cut-Off hemofiltrace – HCO

Princip je založen na poznatku, že k odstranění cytokinů přispějí membrány s průměrem póru $> 0,01 \mu\text{m}$, které umožňují přestup molekul až do 60 kDa. Ve všech klinických studiích se při sepsi snížily hladiny významných interleukinů a TNF α ; klinický, celkový i metabolický stav i údaje svědčící o závažnosti MODS se značně zlepšily. Zatím není metoda doporučena jako rutinní, nemá standardizovanou definici, klasifikaci membrán apod.

Kombinace filtrace plasmy s adsorpcí – CPFA

Coupled Plasma Filtration Adsorption je komplexní očišťovací metoda. Plasma je odfiltrována z celé krve, prochází kapslí se syntetickou pryskyřicí s adsorpčním mediem pro zánětlivé mediátory a znovu se vrací do okruhu. Zde je odstraněna nadbytečná tekutina a systém je dále analogický metodě CRRT. Je indikována zejména u pacientů s AKI – akutní nedostatečností funkce ledvin.

Výsledky zatím neprokazují klinické rozdíly v hemodynamice ani v 30denní mortalitě. Proces je zatížen časnou koagulací v okruhu. Pokusy a klinické studie se v současné době opakují s citrátem, a to s příznivějšími výsledky. Zatím však nelze dát jednotné, konečné doporučení, i když teoretické výhody jsou zřejmé.

Plíce

Většina pacientů v intenzivní péči je indikována k podpoře dýchání z důvodů kongesce plic a zvýšené cévní permeability jako vzdálený orgán při MODS. Nicméně při poškození plic kontuzí, infekcí, inhalací plicních iritancií je umělá ventilace indikována pro nedostatečnost dýchání již od okamžiku primárního inzultu. Ale umělá plicní ventilace má sama o sobě vliv nejen na dýchací ústrojí, plíce, ale i na renální funkce – hemodynamicky, biohumorálními mediátory, poruchami acidobazické rovnováhy. Poškození plic – jejich tzv. iatrogenní nadstavbové biotrauma je multifaktoriální při umělé ventilaci jako VILI (Ventilator Induced Lung Injury) se složkami barotrauma, volutrauma, atelektrauma. Negativně ovlivňuje interorgánovou komunikaci i další orgány – je příčinou postupující multiorgánové dysfunkce. Určitou prevencí poškození plic jejich umělou ventilací je tzv. protektivní ventilace s nižšími dechovými objemy a s nižšími inspiračními tlaky. Ne vždy však je možno tímto postupem dosáhnout fyziologicky uspokojivých hodnot krevních plynů, zejména kyslíku. Selektivně lze zvolit jako kompromis pouze permissivní hyperkapnii jako tzv. menší zlo a postupovat dále tradičně.

Mimotělní eliminace – clearance oxidu uhličitého - ECCO₂R

Pokud je medicínsky indikováno udržovat normokapnii, je léčebnou rezervou mimotělní eliminace – clearance zvýšeně produkovaného a retinovaného oxidu uhličitého – ECCO₂R (Extracorporeal CO₂ Removal).

Metoda je velmi podobná hemofiltraci s jejím technickým okruhem. Krev se drénuje extrakorporálně, CO₂ se eliminuje prostřednictvím membrány a poté se krev znovu vrací do systémového oběhu.

Postup má své nejčastější indikace v situacích:

- CHOPN s hyperkapnickým selháváním dýchání u pacientů, u nichž nelze využít neinvazivní ventilaci s maskou nebo helmou;
- ARDS ve spojení s excesivní hyperkapnií.

Technicky se využívají dva systémy: AV – arteriovenózní a VV – venovenózní systém:

- **AV metoda** nevyžaduje chod mechanické pumpy; dostatečný tlakový AV gradient umožňuje proud skrz membránu s velmi nízkou resistencí. Podmínkou je nicméně dostatečně výkonný AV tlakový gradient u hemodynamicky stabilního pacienta a kanylace arterie s dostatečně velkým průsvitem; ta je však zatížena rizikem distální ischemizace.
- **VV metoda** je z tohoto pohledu vhodnější; vyžaduje kanylaci velké žíly se zavedením dvoucestné kanyly (14 – 18 Fr) a pumpu s průtokem 300 – 500 ml / min. Systém je opatřen výměníkem plynu – filtrem, který umožňuje eliminaci oxidu uhličitého. Pokles hodnoty jeho parciálního tlaku je až 14 %; u novějších přístrojů i podstatně větší v závislosti na trvání eliminace.

Mimotělní membránová oxygenace – ECMO

Mimotělní membránová oxygenace s **ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation)** pracuje s průtoky ≥ 3 l / min a metody mají svou 25letou úspěšnou historii. V současné době jsou nově k dispozici kombinované přístroje, které při MODS se složkou AKI zajišťují ve funkčním propojení i CRRT jako „lung assisting renal replacement system“ s výkonností poklesu $p_a\text{CO}_2$ o 28,1 % a s průtokem krve až 378 ml / min. Další a ještě výkonnější přístroje jsou v klinických zkouškách.

Játra

Hlavní příčinou primárního selhávání až selhání jater v jejich mnohohvrstevných funkcích (ALF) je **toxická acetaminofenu – paracetamolu**. Nejčastěji jsou však játra a jejich funkce postiženy druhotně jako **vzdálený orgán na vrcholu pyramidy MOF** v kombinaci plíce – ledviny – mozek - játra.

Hepatální syndrom může být akutní izolovaně, primárně. Nicméně akutní selhání může nasedat na chronickou dysfunkci jater nebo u pacientů předtím zcela zdravých do 26 týdnů od vzniku ikteru a projevit se rozvojem encefalopatie, hemokoagulopatie s $\text{INR} > 1,5$. Akutní selhání může být i projevem náhlé funkční dekompenzace u jaterní cirhózy při alkoholismu, po virové hepatitidě, při trombóze v. portae, po lékovém poškození. Jako sekundární orgán selhávají játra po velkém traumatu, po rozsáhlém operačním výkonu, při sepsi, při multiorgánovém selhávání.

Hepatorenální syndrom

V 50 % případů se druží selhání jater s AKI pod obrazem hepatorenálního syndromu, např. při cirhóze jater. V klinickém obraze se kombinuje cirhóza, ascites, selhávání jaterních funkcí společně s kardiovaskulární dysfunkcí, s hyperaktivitou sympatiku a systému renin - angiotenzin. Značná renální vazokonstrikce následně vede ke snížení glomerulární filtrace.

Při selhávání jaterních funkcí, popř. i funkcí ledvin se zkoušely vícečetné podpůrné systémy. Žádný se zatím jednoznačně neosvědčil, i když při transplantaci jater mají např. metody CVVH – kontinuální venovenózní hemofiltrace příznivé výsledky. Technicky nevedou ale při hepatorenálním syndromu k úspěšné úpravě vnitřního prostředí – hodnot kreatininu, laktátu a metabolické acidózy.

V současné době se výzkum intenzivně věnuje nesnadné umělé podpoře jaterních funkcí.

Poznatky o možnostech léčby hepatorenálního syndromu:

- do komplexního posuzování je nutno přivzít doprovodné hemokoagulační poruchy – je pravidelně podáván nízkomolekulární heparin v malých dávkách;
- citrát není uspokojivě tolerován;
- intermitentní techniky nejsou vhodné, zvyšuje se nitrolební tlak.

V poslední době se osvědčila staronová metoda s vysokoobjemovou výměnou plasmy (viz výše) s průtokem 1 – 2 l / h až do 8 – 10 l / 24 hodin po dobu 3 dnů; postup se neosvědčil v souvislosti

s transplantací jater, ale právě při hepatorenálním syndromu; je úspěšný v úpravě INR, hodnot bilirubinu, ALT a amoniaku.

Lze využít i MARS - dialýzu albuminu, separaci a adsorpci plasmy (Prometheus), metodu s lidskými nebo živočišnými hepatocyty jako podpůrný mimotělní systém ve výzkumu **ELAD (Extracorporeal Liver Assist Device)**.

MARS i Prometheus byly otestovány klinicky s příznivými výsledky přežití a jako přemostění k případné transplantaci jater.

Srdce

Systémová kongesce při akutním srdečním selhávání vede k plicní i renální insuficienci. Základem pro myokard je podání klíčkových diuretik, ale při současné AKI a při kardiorenálním syndromu není tento postup účinný. Již historicky byla nasazována pomalá kontinuální ultrafiltrace v těchto kombinovaných tísňových situacích – **SCUF (Slow Continuous Ultrafiltration)**. Je doporučována jako poslední volba u pacientů s akutním kardiálním selháním, u pacientů rezistentních na podání diuretik.

Byly provedeny i studie, které ke zvládnutí kongesce doporučovaly právě mimotělní eliminační metody zátěže renálních funkcí, např. UNLOAD (Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure). Eliminace tekutin byla po vysokých dávkách furosemidu sice větší, ale hodnota kreatininu se vzdor tomu zvýšila o 0,3 mg / dl (26,5 umol /l). K tomu dospěla i analogická studie CARRESS-HF (Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure), při níž bylo zaznamenáno ještě mohutnější zvýšení hodnot kreatininu- o přesné příčině tohoto jevu se diskutuje. Celková stabilita pacientů ale byla příznivější.

Nejednoznačné výsledky vedou k tomu, že ultrafiltrace s akvaferézou se užívá pouze u nejvíce kritických pacientů s rezistencí na diuretika. Akvaferéza není doprovázena neurohumorální aktivací a nevede k aktivaci tubulo-glomerulární vazby jako diuretika.

Opakovaná kongesce není vyloučena a po dosažení dekongesce je nutná kontrola vč. renálních funkcí s dodržováním bilance tekutin a s monitorací výkonnosti myokardu – laboratorních markerů, EKG, bioimpedance, echokardiografie.

Závěry

Nové metody – eliminační i podpůrné se při MODS nyní provádějí i simultánně pro více orgánů a orgánových systémů velmi zdokonalenými technikami. Část z nich je stále ještě v klinickém výzkumu. Nicméně představují MOST – Multiorgan Support Therapy – budoucnost nových kombinovaných a komplexních možností v prevenci MOF a smrti.

RICCI, Z., S. ROMAGNOLI a C. RONCO. (Multiple) Organ Support Therapy Beyond AKI. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2016* [online]. Heidelberg: Springer International Publishing

Klíčová slova: Multiorgánová podpora; Chronická kritická choroba

Keywords: Multiorgan support; Chronic critical illness

Drábková

Kardiovaskulární dysfunkce – základ septického šoku

Septický šok byl mezinárodní odbornou a konsenzuální konferencí definován jako nejzávažnější klinická manifestace sepse - je **navozen kardiovaskulárními změnami s kritickou hypotenzí, tkáňovou hypoperfuzí a s metabolickým rozvratem – dyshomeostázou**. Hlavní vaskulární podíl má **arteriální vazodilatace** – vazoparalýza se ztrátou vaskulárního tonu a s ultrazvukově prokazatelnou **myokardiální depresí**.

Doporučení SSC (Surviving Sepsis Campaign) mají hlavní pilíře:

- Časné zahájení protišokové podpory s obnovou náležité periferní perfuze;
- Podání tekutin k obnově minutového srdečního objemu (CO – cardiac output);
- Indikaci vazopresorů k udržení středního arteriálního tlaku (MAP – mean arterial pressure);
- Podání inotropik, pokud dysfunkce myokardu omezuje krevní proud.

Patofyziologicky s těmito novými poznatky nabývá na významu kardiovaskulární dysfunkce, která vyžaduje plně personalizovaný postup podle soudobých a poměrně nových a podrobnějších poznatků o septickém šoku.

Patofyziologie septického šoku ze současného pohledu

Hemodynamický profil je dán hyperdynamickým oběhem a nízkou systémovou cévní rezistencí. Historicky a ve velmi uvážlivě zvolených současných případech je kvalitní zjištění hemodynamických parametrů dosažitelné s použitím plicnicového katétru; mj. se kontinuálně monitoruje minutový srdeční objem - srdeční výdej (CO) a reakce pacienta na zvolenou a podanou léčbu.

V posledním desetiletí podpořila echokardiografie další poznatky o srdeční mechanice. Připojily se i nové neinvazivní ultrazvukové metody určování kontraktility myokardu.

Při septickém šoku je vedoucím patofyziologickým mechanismem v hemodynamice arteriální vazodilatace a změna kontraktility myokardu.

Elastance komor

Endsystolická elastance (dále EeS) vypovídá o kontraktilitě levé komory. Je významně snížena při septickém šoku, i když trvá zachovaná levostranná ejekční frakce (LVEF) a normální nebo i dokonce zvýšený srdeční index (CI).

LVEF není validním markerem levostranné systolické funkce; je totiž ovlivněna i arteriálním systémem. U septických pacientů je arteriální tonus celkově snížen a umožňuje tudíž, aby se LVEF udržovala vysoká i za cenu podmínek, kdy jde o zhoršení kontraktility myokardu. Pro diagnostiku lze u lůžka využít echokardiografické vyšetření.

Deprese výkonnosti myokardu

Primární deprese výkonnosti myokardu s následnou kardiální dysfunkcí se rozvine až u 40 – 50 % pacientů v septickém šoku. Kombinuje levostranné systolické i diastolické selhávání, svědčí o výrazném poklesu levostranného systolického objemu.

Pravostranná komorová funkce může být snížena při septické dysfunkci myokardu nebo je ovlivněna sekundárně poklesem arteriálního tonu a tím následně poklesem preloadu – přetížení pravé komory, což vede ke snížení RVEF – pravostranné ejekční frakce.

Objemová tekutinová nálož – tzv. objemová resuscitace se může stát příčinou objemového přetížení pravé komory v časně fázi septického šoku a vyvolá i levostrannou diastolickou dysfunkci, a to porušenou interakcí mezi oběma srdečními komorami.

Dosud není přesně jasné, zda srdeční dysfunkce je vyvolána přímým, nežádoucím ovlivněním při sepsi nebo interakcí mezi srdcem a cévním systémem v důsledku snahy myokardu se vyrovnat se soustavnými oběhovými změnami, způsobenými vlivem změn vaskulatury, probíhajícími při sepsi. Sepsí vyvolané změny arteriálního tonu se mění vlivem kolísajících hladin katecholaminů na preload i afterload, svým vlivem na kolující objem, arteriální tonus a kontraktilitu myokardu. Pacienti s již anamnesticky limitovanou srdeční výkonností se jim přizpůsobují obtížně, což srdeční dysfunkci dále velmi zhoršuje.

Arteriální elastance je veličinou, která reprezentuje celkový afterload v levé komoře během jejího vyprázdnění. Závisí na propojení s řadou vlastností arterií – s jejich compliance, s rigiditou, s cévní rezistencí. Lze ji vypočítat jako poměr mezi levostranným endsystolickým tlakem a levostranným systolickým objemem. Arteriální elastance se zásadně podílí na zhoršení kardiovaskulární výkonnosti s dekuplací v průběhu septického šoku – je celkově snížena vlivem arteriální vazodilatace. Z toho důvodu je jako vazopresor první volby dominantně doporučován noradrenalin, který je schopen obnovit střední arteriální tlak – MAP obnovením elastance. K jeho nežádoucím účinkům při předávkování se však řadí přehnaná vazokonstrikce.

Propojení mezi srdečními komorami a arteriálním systémem (VA) hraje v septickém šoku hlavní hemodynamickou roli - reprezentuje kardiovaskulární výkonnost celé soustavy.

Akutní srdeční selhání hrozí při změně ideálního poměru E_a / E_{es} (optimálně = 1). Velmi nízká hodnota doprovází např. chorobu beri-beri. Hodnota poměru E_a / E_{es} vyšší než 1 doprovází maligní hypertenzi. V septickém šoku jsou tyto hodnoty nejčastěji změněny - často i obě - jsou detekovatelné echokardiograficky. E_a i E_{es} jsou obecně sníženy vlivem celkové vazoplegie a snížené levostranné kontraktility.

Nové poznatky a jejich implementace

K našim dosavadním znalostem jsme připojili podrobnější pochopení změny hemodynamiky v septickém šoku – při dekuplaci vztahu V-A v důsledku změn Ees a Ea s multifaktoriálními řetězovými následky.

Z toho vyplývá i nový trend jeho léčby kardiální dysfunkce. Zahrnuje časné doplnění tekutin, podání vazopresorů a inotropika v jejich společné interakci na Ea / Ees. Nejedná se o pouhou úpravu LVEF. Hyperdynamická LVEF > 70 % je dokonce spojena s vyšší mortalitou ke 28. dnu v porovnání s fyziologickou hodnotou LVEF a je častěji spojena se septickým šokem, ale není pro sepsi bezpodmínečná.

Vazoaktivně účinné látky jako enoximon a levosimendan se osvědčily jako inodilatátory, které jsou schopny zlepšit až plně upravit poměr Ea / Ees.

Morelli (2012) doporučil betablokátor esmolol u septických pacientů s tachykardií a závislých na vysoké podpoře inotropiky a vazopresory. Autor podával frakcionovaně titrované dávky esmololu a udržoval srdeční frekvenci v rozmezí 80 – 94 /min. Ovlivnění srdeční frekvence zlepšilo levostranné srdeční plnění s následným zvýšením levostranného systolického objemu a koronární perfuze, snížila se potřeba a spotřeba kyslíku v myokardu a zlepšil se srdeční výkon i tkáňová perfuze; snížila se i 28denní mortalita.

Připojení betablokace se snížením srdeční frekvence u septických pacientů snižuje kardiovaskulární stres, vyvolaný katecholaminy a příznivě ovlivňuje i Ea. První volbou se z toho důvodu stal noradrenalin v porovnání s méně výhodným adrenalinem. Čeká se na výsledky studií s vazopresinem, který je čistým vazokonstriktorem v porovnání s noradrenalinem.

Závěry

Periferní vazodilatace je primárním důvodem těžkých hemodynamických poruch při septickém šoku. VA dekuplace patří k nejdůležitějším nepříznivým faktorům spolu s levostrannou dysfunkcí a se změnami v arteriálním systému.

Terapeutickým cílem je normalizace Ea / Ees přísně personalizovaným a titrovaným postupem s využitím všech současných diagnostických možností.

GUARRACINO, F., R. BALDASSARRI a M. R. PINSKY. Pathophysiological Determinants of Cardiovascular Dysfunction in Septic Shock. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* [online]. Heidelberg: Springer International Publishing Switzerland, 2016, s. 170-184 [cit. 2016-08-03]. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5_15. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27349-5_15

Klíčová slova: Septický šok; Kardiovaskulární dysfunkce; Dyshomeostáza

Keywords: Septic shock; Cardiovascular dysfunction; Dyshomeostasis

Drábková

Laktát v sepsi – mýty i nové přesvědčivé poznatky

Laktát je stále považován za významný metabolický marker při sepsi; jeho hodnoty figurují v korelaci s její mortalitou, s terapií septického šoku i s jeho nezvratností. Je tradičním ukazatelem tkáňové hypoxie, souvisí s metabolickou acidózou; rozhoduje o podílu aerobní vs. anaerobní glykolýzy, je odrazem energetického metabolismu, homeostázy acidobazické rovnováhy a buněčné signalizace; podle současného pojetí je zřejmě **z velké části však nezávislý na oxygenaci v tkáních**.

Poznámky z patofyziologie

Laktát je fyziologicky vytvářen v metabolismu lidského organismu v poměrně velkém množství v ± 20 mmol / kg t.hm. / den a to především v kosterních svalech v průběhu jejich aktivity. Kyselina mléčná je za fyziologického pH zcela disociována a průběžně vytvářena glykolýzou z pyruvátu za aerobních podmínek za účasti cytosolické LDH – laktátdehydrogenázy. Reakce probíhá oběma směry v poměru pyruvát-laktát. Laktát je přesunován z buněk do intramembranózního mitochondriálního prostoru: v mitochondriích je zpětně konvertován na pyruvát. Do mitochondrií je směřován k využití pro oxidaci a tvorbu ATP.

Podle současných poznatků není přímým zdrojem metabolické acidózy. Nicméně jeho tvorba, oxidace, export z buněk a transport ke vzdáleným orgánům svědčí o jeho roli v buněčném metabolismu, v acidobazické rovnováze a v energetické vyváženosti.

Sepse a laktát v soudobém pohledu

Hodnoty laktátemie v krvi se zvyšují, jestliže tvorba laktátu je mohutnější než možnosti jeho dalšího využití. Při sepsi je výsledkem zvýšené buněčné glykolýzy při současně omezené mitochondriální kapacitě. Stimulací procesu je adrenergní stres, zánět, potřeba proliferace v tkáních, zasažených inzultem. Přitom hladiny kyslíku v tkáních za sepse jsou většinou dostatečné pro úměrnou tvorbu mitochondriální ATP a nesouvisejí přímo s tvorbou laktátu.

Adrenergní stres vede k náhlé eskalaci potřeby ATP v nitrobuněčném prostoru, protože mitochondriální tvorba ATP je za fyziologických podmínek účinná extrakcí energie z metabolických zdrojů. Ale tento proces je poměrně pomalý. Naproti tomu glykolýza je schopna velmi snadné a rychlé tvorby ATP při sekvestraci kalcia a extruzi natria z kosterních svalů. Současně stoupá tvorba laktátu. Sympato-adrenální systém zodpovídá za zvýšení glykolýzy aktivací Na^+K^+ -ATPázy cestou beta-2 receptorů a k další eskalaci glykolýzy. Stejný mechanismus je aktivní v sepsi, při zvýšených hladinách epinefrinu / noradrenalinu u kritických pacientů v porovnání s extrémními výkony sportovců – jedná se hyperlaktátemii, způsobenou beta-2 receptory.

Zánětlivé procesy

Zánětlivé procesy jsou při sepsi příčinou zvýšené glykolýzy a tvorby laktátu. Zhoršení imunity, omezená aktivace leukocytů, hyperprodukce cytokinů vedou ke zvýšené glykolýze, aby byla nožná účinná konfrontace s náhlou potřebou vysoké energie, antioxidantních a proliferačních pochodů.

Množství laktátu se uvolňuje z aktivovaných leukocytů. Proces je vysoce intenzivní v játrech, kde se na něm podílejí Kupfferovy buňky i leukocyty; svědčí o něm studie o expresi genů.

Vysoké hladiny laktátu odpovídají adrenergní reakci v sepsi, supresi funkcí lymfocytů a podílejí se na zhoršení adaptivní imunity tím, že inhibují buněčný transport laktátu a glykolýzu. Byly objeveny i GPR81 (G-protein coupled receptory pro laktát), které účinkují na různé krevní buňky.

Rakovina – onkologická onemocnění

Pro mnoho nádorových buněk je charakteristická zvýšená glykolýza a zvýšená tvorba laktátu, tzv. „Warburg“ metabolický fenotyp. I při dostatečné dodávce kyslíku většinu glukózy metabolizují nádorové buňky glykolýzou na laktát. Využívají tento proces k podpoře svého růstu a množení.

Vysokou glykolytickou aktivitu ovlivňují i genetické faktory s klíčovými onkogeny. Zvýšená produkce laktátu je zřejmě důvodem jeho zvýšených hladin u septických onkologických pacientů.

Hypoxie

V nedávné minulosti se stále předpokládalo, že zvýšení laktátemie při svalové zátěži je výsledkem tkáňové hypoxie, takže anaerobní glykolýza vede k nahromadění laktátu a ta způsobí svalovou únavu. Postupně se však prokázala odlišná korelace; krevní hladiny laktátu nebyly závislé na pO_2 ve svalové tkáni, ale na hladině noradrenalinu, na spotřebě O_2 a na intracelulárním pH. Sympatoadrenální hyperreakce byla příčinou zvýšené glykolýzy.

Při sepsi se jedná o tkáňovou ischemii, ale zvýšené hladiny laktátu jsou zřejmě dysbalancí mezi tkáňovou glykolýzou a mitochondriální syntézou ATP. Jedná se zřejmě o vyšší tvorbu reaktivních volných kyslíkových radikálů, o zvýšenou expresi genů, které zajišťují zvýšenou dodávku kyslíku, o zvýšení funkce erythropoetinu, o vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), popř. o sníženou spotřebu kyslíku vlivem HIF - 1 α (hypoxia – inducible factor - 1 α) v celé jejich komplexní účinnosti na protektivní buněčné „hibernaci“ (Carré, Singer 2008). Stabilizace HIF - 1 α má významnou úlohu při sepsi i v šoku a není dosud podrobně prozkoumána a vysvětlena. Výsledky metabolických studií jsou nejednotné, vliv má i tvorba oxidu dusnatého a dalších faktorů, ovlivňujících respirační procesy v mitochondriích.

Následné procesy, vázané na tvorbu laktátu

Svalová námaha a zátěž, stejně jako sepse, mají laktát jako signální molekulu a významný metabolický substrát, který přenáší redox potenciál z tkání s vysokou glykolytickou aktivitou do tkání, které jsou schopny oxidativní fosforylace. U sepse nejsou výsledky studií ještě klinicky přesvědčivé, protože klinické stavy jsou kauzálně velmi různorodé. V průběhu cvičení, zátěže svalů je 75 – 80 % dostupného laktátu oxidováno v porovnání s \pm 50 % v průběhu svalového klidu – nečinnosti.

U pacientů s traumatickým mozkelebečním poraněním je laktát přímo oxidován nebo slouží jako významný glukoneogenetický prekurzor k nepřímé oxidaci (Glenn, 2015).

Údaje u sepsy jsou nejednotné z pohledu celkové utilizace laktátu a pravděpodobně jsou specifické pro jednotlivé pacienty.

Při kritické hepatorenální dysfunkci je významně ovlivněna neoxidativní utilizace laktátu a manifestuje se jeho zvýšená tvorba.

Sepsa a iatrogenní přívod laktátu

Malé dávky laktátu se podávají v roztoku Ringer-laktátu / Hartmannově roztoku. V současné době se prověřuje, zda by přívod infuzního roztoku s obsahem laktátu u sepsy nebyl vhodnou protiváhou proti podávání izotonického roztoku NaCl – fyziologického roztoku, který nevhodně navozuje hyperchloremii, snižuje pH a ovlivňuje činnost ledvin.

V pokusech na prasatech se hemodynamicky osvědčila plasmatická expanze Ringer-laktátem – byla zachována příznivější bilance tekutin s diurézou. U dětí s dengue byl použit úspěšně 1/2 roztok natriumlaktátu – vedl k vyvážené bilanci tekutin, k hemodynamické stabilitě; omezil se vznik hemokoagulopatií a endoteliálních zánětlivých změn, bylo zřejmé menší prosáknutí tkání a omezila se retence tekutin.

Hodnoty laktátu v krvi nejsou v současné době tradičním markerem tkáňové hypoxie ale považují se za daleko komplexnější ukazatel metabolismu z pohledu patofyziologie, dysbalance a mitochondriálního traumatu.

NALOS, M., A. S. MCLEAN a B. TANG. Myths and Facts Regarding Lactate in Sepsis. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2016* [online]. Heidelberg: Springer International Publishing Switzerland, 2016, s. 69-78 [cit. 2016-08-03]. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5_7. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27349-5_7

Klíčová slova: Laktát; Hypoxie; Glykolýza; Sepsa; Šok; Mitochondriální trauma

Keywords: Lactate; Hypoxia; Glycolysis; Sepsis; Shock; Mitochondrial trauma

Drábková

Jaké nové trendy ke zvládnutí a zvládnutí sepsy?

V posledních deseti letech platnosti celosvětových balíčků ke sjednocení časné diagnostiky i léčby sepsy byl nepochybně učiněn krok vpřed. Ale pouze 20 % pracovišť doporučení plně respektuje. Vzniklo zjednodušené doporučení v roce 2016 s balíčkem Sepsis – 3. Soustředí se především na klinické parametry základních životních funkcí a znovu zdůrazňuje základní obecně platné požadavky:

- Celková časná a intenzivní podpora orgánové dysfunkce;
- Vyřešení ložiska;
- Antiinfekční terapie, nejčastěji antibiotiky již v úvodní fázi nástupu klinických známek.

I při respektování a dodržování všech doporučení dosahuje letalita sepse v intenzivní péči až 40 %, přičemž její léčba je přitom velmi nákladná.

V mezidobí posledních let se patofyziologii sepse věnoval početný velmi sofistikovaný výzkum, zaměřený především na vztah imunitní – mezi hostitelem a septickým podnětem a průběhem.

K jeho výstupům se zařadily nové léčebné prvky do obnovení imunitní homeostázy:

- Farmakologické ovlivnění imunostimulancii;
- Mímotělní eliminační metody očišťování krve.

V časně fázi rozvoje sepse aktivované - imunitně vybavené buňky uvolňují řadu zánětlivých i protizánětlivých cytokinů formou „cytokinové bouře“. Dysbalance vzájemného poměru s převahou cytokinů vede k syndromu globálně zvýšené permeability a k syndromu multiorgánového selhání. Opačné procesy naopak uchovávají buněčnou energii i celkovou imunologickou obranu. Imunoparalýza má různou intenzitu a v této druhé fázi sepse je nejčastější příčinou smrti. K obnovení homeostázy se v budoucnosti připojí výše uvedené dvě léčebné cesty, zvyšující imunokompetenci a její zachování.

Mímotělní metody purifikace krve

Metody se odvozují od předchozích zkušeností s úspěšným využíváním CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy) v intenzivní péči o akutní pacienty. Mají za úkol očistit krev – modulovat reakci pacienta na sepsi ve dvou směrech:

- Odstranění prozánětlivých mediátorů s jejich cytotoxickým působením.
- Obnovení cytokin-chemokin gradientu mezi krví a infekčním ložiskem, což umožní správné směrování migrace leukocytů.

Společně ovlivňují fenotyp pacienta.

Metody

Velkoobjemová hemofiltrace – HVHF

Metoda užívá objemy > 50 ml / kg t.hm. / h k vymytí cytosinů se střední molekulovou hmotností. Ale studie IVOIRE nepřesvědčila o příznivém snížení mortality.

Kaskádová hemofiltrace

Předchozí metoda znamená velkou ztrátu malých molekul – vitaminů, nutrientů, antibiotik. Kaskádová HF kombinuje odfiltrování molekul střední velikosti a v další fázi – s druhým filtrem návrat malých molekul zpět. V ověřovacích zkouškách u prasat byly sníženy nároky na vazopresorickou podporu noradrenalinem a byl zaznamenán i menší výkyv biologických parametrů.

Výměna plasmy

Metoda kombinuje odstranění nativní plasmy z oběhu pacienta a její náhradu infuzními roztoky. Uplatnila se zejména při vybraných Gram-negativních sepsích – následně se snížilo multiorgánové

selhávání. Účinnost se projevila i při nitrobřišních infekcích. V klinické medicíně byly ale výsledky studií kontroverzní.

Hemoperfuze – hemoadsorpce

Krev přichází do přímého styku se sorbentem, který váže i látky s vysokou molekulovou hmotností podle hydrofobních, iontových a Van der Waalových interakcí. V poslední době se zvládly i technické problémy biokompatibility s užitými sorbenty. Za úspěšnou se pokládá i japonská studie s polymyxinem-B u Gram-negativních infekcí a sepsí. EUPHAS studie potvrdila zvýšené přežití u těžkých Gram-negativních nitrobřišních infekcí a sepsí; přesto další studie (ABDO-MIX) úspěch nepotvrdily a ve výzkumu se pokračuje.

Propojená filtrace a adsorpce plasmu – CPFA je slibná metoda. Plasma je nejdříve extrahována z krve plasmafiltrem a velmi pomalu protéká přes adsorpční materiál. Poté se znovu spojí s předchozí oddělenou krví a pokračuje k sekundárnímu hemofiltru, který poté pokračuje standardním CRRT okruhem. Metoda se osvědčila jako příznivější než HVHF ve zvládnutí imunoparalýzy s provozem po dobu pěti dnů. Pracuje s regionálním antikoagulačně účinným citrátovým roztokem v nové studii CPFA (> 0,2 l / kg t.hm. / den) i v dalších klinických studiích.

Membrány

Vysoce adsorpční membrány jsou pro zvýšení výkonnosti fortifikovány polymery s kladným nábojem a tím se potencuje jejich adsorpční schopnost pro lipopolysacharidy (LPS) a pro další zánětlivé cytokiny.

Membrány s vysokým „cut-off“ jsou schopny odstranit větší spektrum středně velkých molekul. Vedou však k větší ztrátě albuminů; ale další technické inovace tyto nedostatky z velké míry kompenzují i při „super-high flux“.

Farmakologické možnosti

V minulosti bylo zkoušeno podávání hydrokortizonu a aktivovaného proteinu C (apC) ale bez terapeutického úspěchu.

Mezi nově posuzované molekuly, které mají za cíl ovlivnit fenotyp a imunitní reakci septického pacienta, se zařadily:

IL-7 má význam pro přežití lymfocytů, ovlivňuje četné leukocytární funkce; blokuje v pokusech na myších apoptózu CD4 + CD8 + T- buněk, obnovuje tvorbu interferonu IFN γ nasměrován leukocyty ve směru do infekčního ložiska a snižuje mortalitu u sepse pokusných myší. Pokračuje se v klinických studiích se slibnými výsledky.

CM-SCF (Granulocyte Macrophage-ColonyStimulatingFactor) vede k příznivé obnově exprese HLA-DR a k dalším příznivým vlivům na TLR (toll-like receptory). Byla zahájena klinická studie, zaměřená i na prevenci sekundárních infekcí a na jejich klinické výsledky.

IFN γ obnovuje imunofunkci stimulovaných leukocytů u septických pacientů. Osvědčil se i k úspěšnému zvládnutí invazivních mykotických infekcí a je zařazen do četných klinických studií jako slibný přípravek.

PD-1, PD-L1, CTLA – 4 antagonisté

Programovaná smrt je způsobena zvýšenou expresí buněk s touto funkcí (programmed death cells) při sepsi. Studie se věnují blokádě toho řetězce v sepsi vytvářením a podáním jejich antagonistů; ty obnovují expresi IFN γ a HLA-DR a zvyšují pravděpodobnost přežití. Zatím jsou užívány zejména v onkologii, ale studie, věnující se sepsi, se plánují.

IVIG – i.v. imunoglobuliny

Jsou používány u mnoha imunologických, autoimunitních chorob. Standardní nebo IgM – obohacené polyklonální IVIG jsou vhodné i jako adjuvantní pro imunomodulaci při sepsi. Snižují oproti kontrolám významně mortalitu v porovnání s placebem nebo nepodáním, ale výsledky nejsou zatím přesvědčivé.

GIRARDOT, T., F. VENET a T. RIMMELÉ. Immunomodulation: The Future for Sepsis? In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2016* [online]. Heidelberg: Springer International Publishing Switzerland, 2016, s. 49-59 [cit. 2016-08-03]. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5_5. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27349-5_5

Klíčová slova: Sepse; Imunomodulace; Mímotělní purifikace krve

Keywords: Sepsis; Immunomodulation; Extracorporeal blood purification

Drábková

Noradrenalin / norepinefrin a septický šok – zahájit včas!

Charakteristika septického šoku kombinuje hypovolemii, periferní cévní dysfunkci s hypotenzí, poruchu lokoregionální distribuce krevního proudu, srdeční selhávání a dysfunkci na buněčné úrovni.

Jednotlivé složky jsou zastoupeny individuálně, personifikovaně podle pacienta, jeho genotypu a fenotypu i podle klinické příčiny – vyvolavatele šoku. Ve všech případech je šok především oběhovou jednotkou na makro i mikro úrovni. Promítá se z toho důvodu až do tkáňové sféry hypoxicky a metabolicky.

Jeho trajektorie i výsledek jsou podmíněny rychlostí, s níž se terapeuticky příznivě ovlivní hemodynamika a zvládne jeho vyvolávající mechanismus / ložisko a podle pohotového podání cíleně účinkujícího antibiotika.

K zásadnímu ovlivnění hemodynamiky jsou léčebně k dispozici **tekutiny a vazopresory s cílem pohotově upravit střední arteriální tlak (MAP) nad hodnotu > 65 mmHg.**

Užití vazopresoru, a to **epinefrinu**, se řídí pěti základními, jednoduchými patofyziologickými a klinickými poznatky, zásadami i varováními, platnými v současné intenzivní medicíně:

- Trvání a závažnost hypotenze zvyšují mortalitu;

- Opožděné zahájení aplikace vazopresorů zvyšuje mortalitu;
- Časné zahájení a podávání epinefrinu zvyšuje i minutový srdeční objem – zvyšuje předtížení (preload);
- Časné zahájení u závažně hypotenzních pacientů zlepšuje i mikrocirkulaci;
- Časné zahájení epinefrinu je účinnou prevencí před přetížením nitrožilně podávanými tekutinami.

Epinefrin zvyšuje žilní návrat, tlak v pravé síni a předtížení (preload), střední arteriální tlak (MAP), srdeční index (CI) a globální end-diastolický objem (GEDV), následně i centrální žilní tlak (CVP).

Terapeutickým cílem je dosáhnout MAP > 65 mmHg a saturace hemoglobinu kyslíkem ve smíšené žilní krvi (SvO₂) > 65 %. Nejúčinněji se příznivý vliv na mortalitu projevuje při stabilizaci oběhu pacienta v prvních 24 hodinách, jak o tom svědčí početná řada validních klinických studií.

Mortalita je rovněž nižší, je-li i střední diastolický tlak – DAP > 50 mmHg plně stabilizován do 24 hodin – je totiž představitelem globální vazoplegie.

Arteriální tlak a zejména DAP nesmí podkročit uvedené hodnoty. Zásadním časovým požadavkem je úprava nejdéle do 6 hodin.

Podání norepinefrinu je synchronizováno s tekutinovou resuscitací. Samostatné podávání epinefrinu by vyvolalo poruchu mikrocirkulace a prohlubování periferní ischemizace. Optimální je zahájení epinefrinu po tekutinové resuscitaci do jedné hodiny. S každou hodinou opožděného podání v daném terapeutickém oknu se nejpozději do 6 hodin zvyšuje mortalita ke 28. dnu minimálně o 5 %.

Užití titrovaně podávaného epinefrinu je zásadní, je plně doporučeno i v závěrech metodických doporučení Surviving Sepsis Campaign.

Při úpravě makrocirkulace a jejích markerů se podílejí dále poruchy mikrocirkulace. Její zlepšení závisí na zvýšení MAP nad hraniční hodnotu 65 mmHg. Zlepší se tkáňové StO₂, kterou lze prokázat např. sublingválním měřením mikrovaskulární perfuze.

Časné podání norepinefrinu rovněž omezí přetížení tekutinami a jejich neřízenou pozitivní bilanci. Septický šok je typickým modelem pro nepříznivý účinek přetížení, je hlavním modelem studií. Terapeutickým oknem pro zlepšení jsou první dvě hodiny a hlavním a přitom jednoduchým markerem je DAP. Hlavním spolehlivě účinným vazopresorem je norepinefrin v infuzním časném zahájení a v titrovaném podávání.

JOZWIAK, M., X. MONNET a J.-L. TEBOUL. Norepinephrine in Septic Shock: Five Reasons to Initiate it Early. In: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine [online]. Heidelberg: Springer International Publishing Switzerland, 2016, s. 61-68 [cit. 2016-08-03]. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5_6. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27349-5_6

Klíčová slova: Septický šok; Vazopresory; Noradrenalin / norepinefrin

Keywords: Septic shock; Vasopressors; Norepinephrin

Drábková

Racionální strategie antibiotické terapie v intenzivní medicíně současnosti

Antibiotika patří k prioritnímu, život zachraňujícímu „armamentáriu“ v intenzivní medicíně u závažných mikrobiálních infekcí kritických pacientů - o tom nelze ani nadále pochybovat. Rychlý vznik rezistence a současná nepříznivá situace s nedostatkem nových účinných antimikrobních přípravků si vyžaduje **strategii** jejich **velmi racionálního užívání**. Realita je současnou hrozbou selekčního tlaku a ohrožení nejen aktuálního, jednotlivého pacienta, ale i dalších pacientů – virulence a kontagiozita patogenů – často mutantů - jsou rozhodující pro pacienty v reaktivním, aktuálním zhroucení imunity.

Při infekcích, získaných v nemocnici (HAI – hospital associated infections) je navíc jejich indikace současně složkou komplexu, spojeného se SIRS a MODS; patogeny jsou často multirezistentní až panrezistentní mutanty. Diferenciálně diagnostické a přesné biomarkery mohou mít vágní, nepřesvědčivý význam. Nasazení širokospektrých antibiotik v časně fázi podezření na závažnou infekci je nejčastěji empirické s plánovanou deeskalací. Velmi často jsou antibiotika navíc nasazena v úvodu již v širších terapeutických kombinacích a to z různých farmakologických skupin. Následuje dysbalance, která je indikačně zdůvodňována okamžitým benefitem pro maximální bezpečnost pro pacienta vs. zachování co nejpříznivější ekologie celkového mikrobiálního osídlení pracoviště ICU a jeho dalších pacientů. Přes všechny varovné indicie stále převládá klinická praxe, kterou lze definovat jako nadužívání antibiotik – a to v kombinacích i v délce jejich podávání.

Racionální koncept strategie v ordinacích a volbě antibiotik (dále ATB) byl z pohledu času stručně shrnut do čtyřstupňového rozhodování v úvodním nasazení a v pokračujícím podávání:

- Den 0: Zahájení ATB terapie
- Restriktivní empirické nasazení ATB podle předpokládaného ložiska infekce, předchozích infekčních komplikací a infekčních komorbidit.
- Pokud je pravděpodobnost infekce nízká, je vhodné vyčkat na další vývoj a zjištěné markery bez okamžitého ATB nasazení.
- Pečlivá rozvaha, epikríza a plán se písemně shrnou do zdravotnické dokumentace.
- Den 1: Časové posouzení a zhodnocení
- Identifikace neinfekčních příčin: vynechat ATB při absenci infekce podle klinického nálezu a výsledků testů zánětlivých markerů.
- Časné výsledky mikrobiologických testů ke zpřesnění terapie.
- Den 3: Mikrobiologické výsledky
- Potvrzení citlivosti na ATB ze strany pracoviště lékařské mikrobiologie
- Deeskalace ATB, pokud jsou již dostupné validní údaje.

- Ode dne 5 dále až po ukončení ATB léčby
- Časové vymezení ATB léčby na 5 – 7 dnů pro většinu infekcí.
- Využití markerů ke sledování úspěšnosti / neúspěšnosti antiinfekční terapie.

Základní zásady pro aktuální hodnocení a rozhodování

- Odlišení při podezření na novou aktuální infekci od SIRS, MODS, sepse, septického šoku, hypertermie je nutné např. při popálení, pankreatitidě, polytraumatu, při mozkolebečním poranění. Pro nestabilní stav pacienta je prvořadá **symptomatická podpora** jeho základních životních funkcí, především perfuze, dále zábrana syndromu vzniku a eskalace globální permeability – GIPS (Global Increased Permeability Syndrome). Pouze při jednoznačně infekčních situacích má podání **i.v. antibiotika do 1 hodiny** zásadní význam. Doporučení definovaná z SSC (Surviving Sepsis Campaign) se přitom vztahují na pacienty s rozvojem sepse a septického šoku.
- Po nasazení ATB terapie je indikována **kontrola po 24 hodinách**. Nemá pouze klinický ráz, využívá i zánětlivé komplementární markery.

Slouží k diferenciální diagnostice:

- Zda se jedná o reálnou infekci nebo o jinou komplikující složku u pacienta: zhoršení, rozvoj SIRS, MODS. Charakteristický vývoj se zvýšením tělesné teploty až hypertermie pseudoinfekčního rázu doprovází pankreatitidu, mozkolebeční poranění.
- V téže době jsou již k dispozici dostupné výsledky úvodních mikrobiálních a kulturačních testů i PCR MALDI-TOF (matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight). Index nákladnosti vs. její přínos ale nebývá pro diferenciální diagnostiku jednoznačný. Nicméně je možnost diferenciální diagnostiky multirezistentních patogenů, jako jsou kmeny *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, mykotické infekce, které nebyly při úvodní empirické indikaci výběrem podaného antibiotika zasaženy.

Diagnosticky využitelné metody a postupy

- Přímá kultivace a rozlišení Gram-pozitivních a Gram-negativních kmenů.
- Testy citlivosti jednotlivých patogenů a určení společné citlivosti, což je nutné k volbě jednoho – nejvhodnějšího společného antibiotika, popř. pro jejich kombinaci.
- MALDI-TOF je nová technika, založená na proteomice – k rychlému určení patogenů; neudává citlivost, ale vytipuje i neočekávané, vzácné patogeny.
- Techniky PCR mají své zásadní výsledky do 8 hodin TAT (turn-around-time); má omezený význam pro vyloučení infekce, ale svědčí poměrně přesvědčivě o účinnosti / neúčinnosti empiricky nasazeného úvodního ATB; odliší MRSA – necitlivost; jsou významné především pro infekce krevního řečiště.

- Do 72 hodin je klinický i celkový obraz úplný včetně kultivačních výsledků. Je podkladem pro rozhodnutí o nasazení a volbě ATB terapie, pro její kauzální volbu, popř. pro její ukončení. Ve volbě pokračující ATB terapie se rozhoduje i podle kmenů s ESBL pozitivním vybavením. Je rovněž dán okamžik vhodný pro deeskalaci, popř. pro změnu dosud podávaného ATB. Často se přechází od širokospektrého ATB nebo od jejich kombinace k cílenému ATB, které zabrání selekčnímu tlaku. Podle většiny studií se ale v této době mění taktika pouze u 13 – 43 % pacientů (*Coorevits, 2015*). Deeskalace byla dokonce uvedena do korelace s nižší mortalitou (*Garnacho -Montero, 2014*).
- Při ověření infekce se pokračuje v ATB terapii i po 72 hodinách, ale optimální doba a trvání podávání ATB není přesně stanoveno. Závisí na zjištěném kmenu, na imunitě pacienta, na jeho intenzitě reakce charakteru GVHD, na selekčním tlaku, na t_{1/2} daného ATB.
- Pro pacienty s **ventilátorovou pneumonií (VAP)** se jeví jako dostatečná délka ATB terapie **8 dnů**; oproti 15 dnům podávání nebyly zjištěny zásadní rozdíly. Ale rekurence byla prokázána např. pro infekce *Pseudomonas spp.*, i když se mortalita nelišila.
- Závěry SSC doporučují dodržovat dobu **7 – 10 dnů** jako **standard** pro všechny infekce, vyvolané **nemocničními kmeny** v době hospitalizace pacienta v intenzivní péči a to s přihlédnutím ke klinické reakci a k mikrobiálním výsledkům.
- **Prodloužení** nasazené a účinné ATBG terapie je indikováno pro endokarditidy, infekce implantovaných endoprotéz kloubů, perzistující záněty tkání – nekrotizující plicní infekce, při perzistenci úniku z gastrointestinálního traktu a jeho sutur, při nedostupnosti infekčního ložiska. Ke zvládnutí stavu je navíc nutné rozhodnutí o **možnosti eliminace obtížně postihnutelného ložiska**.
- **Ukončení** ATB terapie se rovněž posuzuje podle reakce PCT – prokalcitoninu a podle jeho poklesu; nejčastěji se udává jako **optimální medián 6 dnů** trvání ATB terapie.
- Vždy se jedná o **komplexní přístup** v mezích mezi **zvládnutím infekce** vs. vznikem **multirezistentních až panrezistentních tzv. superpatogenů** vlivem selekčního tlaku.
- Významná je časná **eliminace ložiska**, a holoorganicky a systémově poskytovaná **podpůrná terapie**. Patří k ní i **deeskalační taktika** – tj. **celkový dynamický a veskrze racionální přístup a postup se sledováním klinického vývoje i komplementárních markerů**.

DEPUYDT, P. O., L. DE BUS a J. J. DE WAELE. Reducing Antibiotic Use in the ICU: A Time-Based Approach to Rational Antimicrobial Use. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2016* [online]. Heidelberg: Springer International Publishing Switzerland, 2016, s. 15-23 [cit. 2016-08-03]. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5_2. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-27349-5_2

Klíčová slova: Infekce v intenzivní medicíně a péči; Léčba antibiotiky a strategie

Keywords: Infections in intensive medicine a intensive care; ATB treatment and strategy

Drábková

Světlo a stín nových antibiotik – a kdy je vlastně očekávat?

Současné době téměř vévodí multirezistentní patogeny v komunitě i v nemocnicích a velmi často jsou zastoupeny zejména na pracovištích intenzivní péče. Patogeny, nejvíce zastoupené v kategoriích rezistence, byly zařazeny pod ESKAPE akronym (Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae), protože akronym reprezentuje zde analogii k „escape“ – unikají totiž z účinnosti a tím z možností soudobé antibiotické terapie.

ECDC v Evropě a CDC v USA se ujaly výzvy uspořádat terminologii získané rezistence, která je nejčastěji zastoupena klinickými formami HAI (Hospital Associated Infections), dříve nozokomiálních infekcí.

Mnohočetná rezistence – multirezistence je definována jako necitlivost vůči alespoň jednomu přípravku ze všech antimikrobiálních kategorií nebo alespoň dvou z nich. Panrezistence je necitlivost vůči všem přípravkům ze všech antimikrobiálních kategorií.

Výzkum a vývoj antibiotik přitom klesá. Jedním z důvodů je nákladnost jejich výsledného a úspěšného uvedení na trh a do klinického užívání. Pro jeden přípravek nyní představuje investici až 400 – 800 milionů US dolarů. Návratnost této přípravné, výzkumné a ověřovací investice je pro antibiotika nižší než pro jiná léčiva – jsou užívána v jednotlivých kúrách, nikoli soustavně a masově, ačkoli jsou svým významem vitálně důležitá a úspěšná.

Od roku 2004 se opakují výzvy nejen pro antibiotika proti Gram-negativním infekcím s důraznými doporučeními uvést na trh 10 nových antibiotik do roku 2020 – zcela nových nebo s novou strukturou v jejich současných farmakologických skupinách. V současné době je ve vývoji 45 nových antibiotik v různých fázích vývoje, klinických zkoušek a ověřování v následujícím rozložení:

14 – fáze 1; 20 – fáze 2; 7 – fáze 3. Tři z nich byla již uvedena na trh po schválení FDA.

Cefalosporiny

Cefalosporiny patří do beta-laktámové skupiny antibiotik. Jsou širokospektrá, účinná, s bezpečným profilem.

Ceftarolim – fosamil byl uznán v roce 2010 jako účinný proti MRSA a vybraným Gram-negativním patogenům, ale nikoli proti ESBL kmenům. Přidává se k nim inhibitor beta-laktamázy.

Ceftoloran / tazobactam je kombinován s inhibitorem beta-laktamázy (2 : 1) s účinností na Pseudomonas spp. kmeny a na rezistentní Gram- negativní kmeny – na E. coli, Klebsiella pneumoniae včetně ESBL+ kmenů. Účinkuje výborně na Pseudomonas aeruginosa, a to i na kmeny, rezistentní vůči karbapenemům, piperacilin/tazobactamu a dalším cefalosporinům. Neúčinkuje na MRSA a na vankomycin-rezistentní kmeny. Je v klinických zkouškách pro uroinfekce, pro komplikované nitrobřišní infekce a na nemocniční a ventilátorové pneumonie. Vyniká kvalitní bezpečností a tolerancí.

Ceftazidim/avibactam je nový cefalosporin/inhibitor beta-laktamázy ve fázi 3 ověřování – fy Atsra Zeneca. Avibactam je semisyntetický, non-beta laktam, inhibitor beta-laktamázy. Kombinace je výhodná svou aktivitou proti Enterobacteriaceae vč. Jejich velmi rezistentních kmenů. Neúčinkuje na Stenotrophomonas spp. a na Gram-negativní anaeroby účinkuje jen omezeně. Účinný je při Gram-negativní bakteriémii, při meningitidě, pyelonefritidě a pneumonii. Spolu s metronidazolem je indikován u nitrobršních infekcí. Je výborně tolerován, je bezpečný s minimem nežádoucích účinků.

Ceftazolin/avibactam je nový cefalosporin/inhibitor beta-laktamáz, nyní ve fázi 2 zkoušek – výrobce je rovněž Astra Zeneca. Je potentní vůči Gram-pozitivním patogenům včetně MRSA a vůči rezistentnímu S. pneumoniae. Je indikován k léčbě kožních bakteriálních onemocnění a komunitní bakteriální pneumonie. Ceftazolin účinkuje i na většinu kmenů Enterobacteriaceae, nikoli však na kmeny s ESBL+. V kombinaci s avinabactamem je výrazně aktivnější. Je potentní nejen k uvedeným kmenům skupiny Enterobacteriaceae a vůči MJRSA, ale je částečně účinný i proti Acinetobacter spp. a Pseudomonas aeruginosa. Bezpečnost a tolerance jsou výborné, ale mezi vzácné nežádoucí účinky se řadí gastrointestinální obtíže - průjem, sucho v ústech, cefalea, třes a nevolnost.

Karbapenemy a nové inhibitory beta-laktamáz

Karbapenemy mají nejširší spektrum antibakteriální aktivity ze všech beta-laktamů a účinkují na mnoha Gram-negativních a Gram-pozitivních aerobů i anaerobů. Přítomnost karbapenemáz v daných kmenech je ale činí snadno napadnutelnými a neúčinnými. Vývoj se proto zaměřil specificky na nové inhibitory, které jim vrací výbornou a širokou účinnost.

Carbavance (biapenem/RPX 7009) je nyní ve fázi 2 zkoušek (Rampex Pharm.) v kombinaci s biapenemem, ale rezistence patogenů se snížila jen málo vůči biapenemu než k imipenemu a ertapenemu. Je testován zejména pro Gram-negativní infekce - komplikované uroinfekce, pro akutní pyelonefritidu, pro nemocniční a ventilátorové pneumonie a bakteremie, které jsou rezistentní na izolované karbapenemy.

MK-7655 je nový inhibitor betalaktamáz –dizabicykloktan, výhledově zřejmě vhodný pro kombinaci s imipenemem, aby se předešlo nežádoucímu účinku karbapenemáz. Sám ale není aktivní proti metalokarbapenemázám. Účinně obnoví aktivitu imipenemu proti rezistentním patogenům typu Pseudomonas a Klebsiella. Nyní je přípravek ve fázi 2 zkoušení u dospělých s nitrobršními infekcemi.

Aminoglykozidy

V současné době je FDA a EMA schváleno devět antibiotik z uvedené skupiny – gentamycin, tobramycin, amikacin, streptomycin, kanamycin, paromomycin, netilmicin a psektinomycin. Jsou rychle antimikrobiálně účinné, jejich farmakokinetika je dobře popsána, jsou stabilní, injekčně dobře rozpustná.

Jsou cílena proti Gram-negativním aerobním patogenům i proti Staphylococcus spp., proti skupině enterokoků (i s beta-laktamázami); postupně se však množí počty rezistentních kmenů.

Plazomicin je semisyntetický přípravek ve fázi 3 ověřování. Je baktericidní, aktivita je závislá na dávce. Je in vitro účinný vůči skupině Enterobacteriaceae, rezistentním vůči karbapenemům, dále i vůči běžně rezistentním kmenům E. coli a Klebsiella pneumoniae.

Má synergickou aktivitu vůči řadě dalších patogenů s daptomycinem, např. vůči vankomycin – rezistentním kmenům i vůči Pseudomonas aeruginosa v kombinaci s cefepimem, imipenemem, doripenemem, piperacilin-tazobactamem. Mezi jeho indikace se řadí komplikované uroinfekce, infekce rezistentní ke skupině karbapenemů. Není neurotoxický ani ototoxický. K jeho nikoli častým nežádoucím účinkům patří cefalea, nevolnostsomnolence, neostře vidění.

Chinolony

Tato skupina antibiotik měla v úvodu velmi příznivou budoucnost, ale rozšířená rezistence patogenů zejména Gram-negativních kmenů je značně diskvalifikovala. V budoucnosti lze očekávat příznivou úpravu jejich jádra.

Delafoloxacin (RX-3341, ABT – 492) patří mezi perorální a parenterální fluorochninolony se širokým terapeutickým záběrem na streptokoky, stafylokoky i enterokoky i vůči Gram-negativním kmenům např. Pseudomonas aeruginosa, dále vůči MRSA i MSSA. Nyní je již ukončena fáze 2 ověřování. K indikacím budou zřejmě patřit infekce kůže Gram-pozitivními i Gram-negativními kmeny. Je ověřován i pro terapii nekomplikované kapavky.

Oxazolidinony

Do skupiny patří jako představitelé nové třídy syntetických antibakteriálně účinných látek proti multirezistentním Gram-pozitivním kmenům vč. MRSA a VRE. Jejich neúčinnějším představitelem je užívaný linezolid proti Gram-negativním kmenům s dobrou penetrací i s kumulací ve tkáních kůže, kostí, plic a v mozkomíšním moku.

Tedizolid – fosfát (TR – 701)

Tedizolid (dříve torelolid) je neaktivní pro-forma, která se po nitrožilním nebo perorálním podání konvertuje na torezolid. Představuje nový přípravek, indikovaný u kožních infekcí – MRSA, MSSA, streptokoky, enterokoky a to i v případech rezistentních na linezolid, vankomycin i daptomycin. Je vysoce biodostupný, snadno penetruje do tkání. Lze jej dávkovat pouze jednou denně po 200 g. Není inhibitorem MAO, nevstupuje do interakcí s adrenergně, dopaminergně a sérotonergně účinnými přípravky.

Radezolid (RX-1741) je prvním přípravkem se strukturou biaryloxazolidinonu. Je určen proti pneumologicky agresivním patogenům a při respiračních infekcích S. pneumoniae a S. pyogenes. Je účinný i vůči Gram-negativním mikrobům jako je Haemophilus influenzae a Noraxella catorhalis. Lze jej srovnávat s linezolidem co do účinnosti i nežádoucích účinků.

Cadazolid je novým přípravkem, cíleným především na průjemová onemocnění, způsobená Clostridium difficile – inhibuje jeho syntézu, nestimuluje vznik rezistence, je baktericidní. Inhibuje

na rozdíl od metronidazolu a vankomycinu tvorbu klostridiového toxinu A a B daného *Cl. difficile*; je dobře tolerován a dosahuje v kolon vysokých koncentrací.

Glykopeptidy a lipoglykopeptidy

Glykopeptidy jsou velké, rigidní molekuly, které inhibují syntézu bakteriální stěny. Účinkují především proti Gram-pozitivním kokům. Velmi dobře difundují do tkání s výjimkou plic a mozku. Jejich klasickým představitelem je vankomycin. Vyvíjí se řada jeho derivátů s delšími biologickými poločasy a s větší účinností.

Telavancin je lipoglykopeptid, indikovaný pro komplikované kožní infekce, ventilátorové pneumonie, vyvolané *Str. pneumoniae*. Podává se pouze jednou denně, má široké spektrum i vůči rezistentním stafylokokům a enterokokům. U renálně limitovaných pacientů vyžaduje rezervovanost.

Oritavancin je semisyntetický lipoglykopeptid – analog vankomycinu s trojnásobně potentní agresivitou vůči patogenům – vůči jejich enzymatickým procesům i buněčné membráně. Byl schválen FDA v roce 2014 pro léčbu kožních infekcí, vyvolaných specifickými patogeny MRSA a MSSA, streptokoky a *Enterococcus faecalis*.

Je ve vysoké koncentraci baktericidní v jediné dávce. Po nitrožilním podání se nemetabolizuje, pomalu se nezměněn vylučuje ledvinami a stolicí s dlouhým poločasem. Lze jej podat i hepatorenálně limitovaným pacientům. K nežádoucím a nikoli častým účinkům patří cefalea, nauzea, zácpa a flebitida.

Dalbavancin je nový lipoglykopeptid. U Gram-pozitivních patogenů inhibuje syntézu jejich buněčné stěny. Byl schválen FDA v květnu roku 2014 pro léčbu akutních kožních infekcí, vyvolaných *St. aureus* vč. MSSA i MRSA a *Str. pyogenes.*, *St. epidermidis* a selektivně i vůči enterokokům. Vyžaduje i.v. podávání; má velmi dlouhý poločas - 147 – 258 hodin, takže jej lze podat pouze jednou týdně. K jeho nežádoucím účinkům se řadí nauzea, průjem a pruritus.

Tetracykliny

Tetracykliny patří ke klasickým, historickým širokospektrým antibiotikům; jejich význam postupně poklesl rozvojem rezistence. Úspěch zaznamenal především tigeicyklin jako zástupce glycylycyklinů v této skupině.

Omadacyklin (PTK 0796) je aminometylcyklin – semisyntetický derivát aminocyklinu s účinností na MRSA, MSSA, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *S. pneumoniae* a *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis/vulgaris*, *Bacteroides fragilis*, *Providencia rettgeri/stuartii*, *Morganella morganii*. Je srovnatelný s linezolidem v účinku i z hlediska tolerance. Je možno jej podávat per os pouze jednou denně, dále i.v. po 100 mg a nadále po 200 mg per os až do dávky 600 mg / den.

Eravacyklin (TP-434) je plně syntetický fluorocyklin, vhodný pro i.v. úvodní dávku a poté s pokračujícím per os podáváním. Má široké spektrum proti Gram-pozitivním i Gram-negativním

aerobním i anaerobním patogenům; není indikován pro *Pseudomonas aeruginosa* a *Burkholderia cenocepacia*. Naproti tomu je účinný proti multirezistentním patogenům včetně ESBL pozitivním karbapenemázám. Byl s úspěchem ověřován u dospělých nitrobřišními infekčními afekcemi a s úspěchem rovněž srovnáván s ertapenemem. Dobře je tolerován, vzácně se vyskytla nauzea a zvracení. Je perspektivní pro Gram-negativní infekce s multirezistencí, pro nitrobřišní zdroje infekce a uroinfekce.

BASSETTI, M., P. DELLA SIEGA a D. PECORI. Light and Shade of New Antibiotics. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2015* [online]. Heidelberg: Springer International Publishing Switzerland, 2015, s. 63-83 [cit. 2016-08-03]. DOI: 10.1007/978-3-319-13761-2_5. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-13761-2_5

Klíčová slova: Nová antibiotika; Multirezistence

Keywords: New antibiotics; Multiple resistance

Drábková