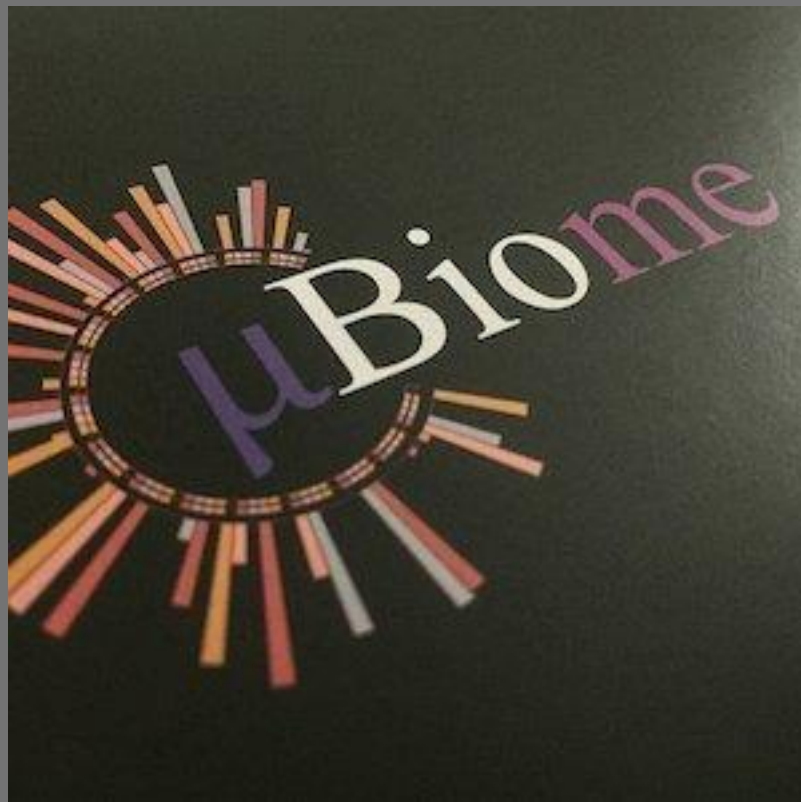


2016

Anesteziologie resuscitace a intenzivní medicína [Online]

Referátový výběr

2016 SVAZEK 63 ČÍSLO 3



NÁRODNÍ LÉKAŘSKÁ KNIHOVNA
ISSN 1805-4005



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

2016 SVAZEK 63 ČÍSLO 3

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

Prof. MUDr. Jiří Charvát, DrSc. Interní klinika, Metabolická jednotka, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Prof. MUDr. Antonín Kazda, DrSc. Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

Obrázek na obálce:

Mikrobiom – současné významné téma pro vznik dyshomeostázy a pro rozvoj multiorgánové dysfunkce včetně ARDS viz článek v čísle.

Obsah

MUDr. Bedřich Barborka. Zanechal nám životní stopu – nejen anesteziologickou	4
Postgraduální témata.....	6
Žilní vstupy v intenzivní medicíně	6
Urea – současný klinický pohled	19
Strategie volby a léčby antibiotiky při multirezistenci patogenů.....	23
Rekondice a reintegrace pacienta po jeho kritickém stavu, prožitém na lůžku ICU, je nejen přáním intenzivistů, ale výzvou pro pacienta, jeho rodinu i pro systém zdravotnické péče.	27
Nakolik je přínosný procalcitonin na urgentním příjmu?	28
Varia	32
Kontaminace plicního mikrobiomu střevními kmeny je možná určující pro sepsi a ARDS.....	32
ARDS - dávná choroba ve světle nových poznatků	33
ARDS a podpora následné kvality života	33
Diabetes mellitus a komplikace po aortokoronárních výkonech.....	35
Širokospektrá antibiotika versus jejich úzké spektrum – strategie u traumapacientů.....	36
Masový výskyt infekcí s Burkholderia cepacia	37
VANISH studie: Vazopresin versus noradrenalin?	38
Tips and tricks – Cave.....	41
Zdravotní stav a kvalita života horší než smrt – nový problém.....	41
Personalizované „smartcards“ pro umělou plicní ventilaci	42
Při HAP, VAP stačí podávat cílené antibiotikum sedm dnů	43
Anxiolytika a analgetika v těhotenství a možná příčina vrozených vad a defektů	44
Antivirotika patří mezi nejnákladnější léky	45
Pro širší rozhled – Ad informandum	46
Je anestezie plodu indikována při instrumentálním ukončení těhotenství ve 20. týdnu?	46
Injekční diagnostické 3D mikrokamery pro budoucnost	48
Supplementum - střípky z Bruselu 3.....	49
Brusel 2016 – Aktuální problematika intenzivní péče a urgentní medicíny – vybrané kapitoly.....	49
Interpreting Procalcitonin at the Bedside (3-14)	49

Immunomodulation: The future for sepsis? (49-59).....	53
Crystalloid fluid therapy (133-148)	58
Cardiac arrest in the elderly: epidemiology and outcome(219-229).....	62
The rationale for permissive hyperglycemia in critically ill patients with diabetes (365-372)	65
Indirect calorimetry in critically ill patients: concept, current use, and future challenges (373-381).....	69

MUDr. Bedřich Barborka. Zanechal nám životní stopu – nejen anesteziologickou

Ve vzpomínkách dcery i doc. MUDr. J. Drábkové, CSc.

Život „primáře Barborky“ – Bedřicha je tak trochu ukázkou, jak jej lze prožít s kvalitou, kterou vnímá člověk - jedinec sám o sobě i jak ho vnímají jeho blízcí – dokonce i jeho vzdálenější spolupracovníci, souputníci a přátelé – a jak se nadčasově zhodnocuje v současné až postmoderní době.

Bedřich Barborka se narodil 3. prosince 1934 v Klatovech v chudší rodině a celý svůj život kromě vysokoškolských studií na Lékařské fakultě prožil v Klatovech – byl nepochybně i lokální patriot.

Maturitu na Gymnáziu Jaroslava Vrchlického v Klatovech složil v roce 1952 a po vyřešení nepříznivého kádrového profilu té epochy studoval v Plzni na Lékařské fakultě. Absolvoval ji - tehdy s titulem promováný lékař v roce 1958; titul MUDr. mu byl zákonně poskytnut až v roce 1967.

Oženil se v roce 1967 – v celoživotním manželství se o něho i o společnou rodinu vzorně starala jeho manželka Kateřina a umožnila mu extrémní profesní vytíženost i daleko širší angažovanost.

Odešel ve svých 60 letech z primářské funkce ARO do důchodu, ale po dvouleté pauze se stal na další tři roky náměstkem ve své klatovské nemocnici. Pro obor anesteziologie a resuscitace přijal funkci revizního lékaře, jezdil do domova důchodců; pomáhal dceři lékařce po mnoho let v administrativě a pracoval jako člen Čestné rady České lékařské komory v Klatovech.

K volbě profesní specializace – anesteziologie ho původně přivedl legendární anesteziologický primář a přednosta MUDr. Jiří Minář, CSc. z Fakultní nemocnice v Plzni. V roce 1974 se otevřela z iniciativy prim. Barborky lůžková část ARO v nemocnici v Klatovech a v roce 1976 zahájila v Klatovech z jeho popudu činnost RZP- rychlé zdravotnické pomoci – dnešní Zdravotnické záchranné služby.

Byl jako uznávaný klinický odborník zvolen do výboru odborné společnosti – aktivně, neofenzívně a velmi rozumně přispíval svými poznatky i organizačními a klinickými názory neakademických pracovišť.

V historicky dané době doslova „na koleně“ dokázal upravovat dostupné přístroje, platil v nemocnici za medicínské „všeuměla a všeznalce“, publikoval několik článků v odborných časopisech. Vždy šířil optimistickou a přitom zodpovědnou atmosféru – v profesi, ve společenských rolích i v rodinném soužití. V roce 1973 zakoupili s manželkou chalupu nedaleko Klatov. Ta se stala v posledních dvaceti letech jeho domovem i základem rodinného sídla. Přenesl sem i svou manuální zdatnost a realizoval ji v košíkářství, v práci se železem; naučil se užívat internet i skvěle vyřezávat z lipového dřeva.

Koncem 80. let minulého století ošetřoval Jana Wericha a spřátelil se s ním i blíže. Jezdával za ním na chatu u Velhartic, sedávali spolu na rybách a vykládali si moudra o životě.

K jeho 80. narozeninám mu rodina uspořádala velké přátelské setkání – celé široké rodiny i mnoha dávných spolupracovníků z oboru i z nemocnice.

Byl na slovo vzatým člověkem v profesi i v rodině a byl opravdovým gentlemanem do posledních dnů svého života.

Určitě bude takto dál žít v našich vzpomínkách.



Foto: S pravnukem - archiv autorky

Žilní vstupy v intenzivní medicíně

Jiří Charvát

Interní klinika 2. LF UK a FN v Praze Motole

1. Úvod

U naprosté většiny nemocných v závažném stavu, kteří vyžadují intenzivní péči, je nezbytné zajistit adekvátní přístup do žilního řečiště. V současné době je doporučován tzv. aktivní přístup při zajištění cévního vstupu. Cílem je poskytnutí optimálního žilního vstupu dle individuálních potřeb nemocného (1). Na většině našich pracovišť jsou zaváděny periferní kanyly nebo centrální žilní katétry. Tyto vstupy mají stále své nezpochybnitelné místo, ale naše možnosti optimalizace při výběru nejvhodnějšího vstupu se významně zvýšily v posledních 15 až 20 letech zavedením nových typů periferně zavedených centrálních katétrů (PICC) a midline katétrů.

2. Základní algoritmus při rozhodování o volbě žilního vstupu

Před vlastní zavedením je zapotřebí posoudit jaký žilní vstup je v dané situaci pro pacienta optimální.

Z toho důvodu je vhodné zhodnotit následující parametry:

1. Jak je situace závažná – emergentní.
2. Časový interval, po který bude žilní vstup využíván.
3. Chemické a fyzikální vlastnosti podávaných léků a výživy.
4. Anatomické a funkční změny v oblasti plánovaného žilního vstupu.
5. Rizika související se zavedením a používáním vybraného žilního vstupu.

3. Definice a rozdělení žilních vstupů

Základní rozdělení žilních vstupů je na periferní a centrální. Kdy jaký vstup je indikovaný je zobrazeno v tabulce č. 1.

Tab. 1: Indikace pro periferní a centrální žilní vstup

Periferní vstup

pH mezi 5 a 9
osmolarita <600 mOsm/L
parententerální výživa < 800 mOsm/L
látky neiritující endotel

Centrální vstup

pH<5 nebo >9
osmolarita > 600 mOsm/L
parententerální výživa > 800 mOsm/L
látky iritující endotel
časté krevní odběry
hemodynamické monitorování
dlouhodobý vstup

3. 1. Periferní žilní vstupy

Mezi periferní žilní vstupy řadíme periferní kanylu, mini-midline katétr a midline katétr. Charakteristika jednotlivých vstupů je uvedena v tabulce č. 2

Tab. č. 2: Periferní žilní vstupy

	Periferní kanyla	Mini-midline	Midline
Délka	3-6 cm	6-15 cm	15-20 cm
Materiál	teflon, polyurethane	polyurethane	polyurethane, silicone
Zavedení	pod vizuální kontrolou	ultrazvuk	ultrazvuk
Technika	přímá kanylace	Seldinger	Seldinger (modifikovaný)
Emergentní situace	ano	ano	ne
Doba ponechání	dny	až 4 týdny	i měsíce
Ambulantní využití	ne	ano	ano

Nejvhodnější místo pro zavedení periferní kanyly je v oblasti předloktí, kde je možné ji dobře fixovat a ošetřit, případně je možné kanylu zavést do oblasti hřbetu ruky. Nevhodné je zavedení do oblasti kubity, kde kanyla může být snadno deformována a omezuje pohyb horní končetiny. Periferní kanyla je dle doposud platných doporučení měněna v případě, že není přítomna žádná komplikace jednou za 4 dny, avšak dle recentních studií může zůstat v žíle i déle při absenci komplikací.

Mini-midline a Midline jsou 3-5 frenchů silné katétry, které jsou zaváděny nejlépe pod sonografickou kontrolou do vena brachialis, basilica nebo cephalica (2). Průměr žíly v místě vstupu katétru musí být dostatečně velký. Uvádí se, že má v milimetrech minimálně odpovídat průměru zaváděného katétru ve frenchích. 1 french se rovná 0,33 mm. To znamená, že při zavádění například midline katétru o síle 4F - tedy 1,32 mm, by měla být kanylována žíla nejméně o průměru 4 mm. Distální konec katétru je obvykle umístěn v případě mini-midline v oblasti paže, v případě midline katétru v axilární nebo podklíčkové žíle. Je nezbytné považovat tyto katétry za periferní vstupy, takže do nich můžeme aplikovat léky a výživu se stejnými omezeními jako do periferní kanyly. Katétry je optimální zavádět ve střední části paže, protože je zde menší hustota bakteriálního osídlení než v jiných částech paže a také je vstup v této oblasti možné dobře ošetřit. Dle současných doporučení je doporučován pro pacienty, kteří potřebují periferní vstup více než 6 dní s tím, že při absenci komplikací může zůstat v žíle mini-midline až 1 měsíc a midline i několik měsíců (3). Oba katétry mohou být využity i v ambulantní péči. Rozdíl mezi mini-midline a midline katétrech není v jeho délce, ale v jeho klinických důsledcích. Mini-midline ve srovnání s midline katétrech se spíše dislokuje, dochází k poruše jeho funkce a odběry krve nejsou tak spolehlivé. Na druhou stranu při vzniku trombotické komplikace jsou pochopitelně závažnější důsledky u midline katétru.

3.2 Centrální žilní vstupy pro hospitalizované nemocné

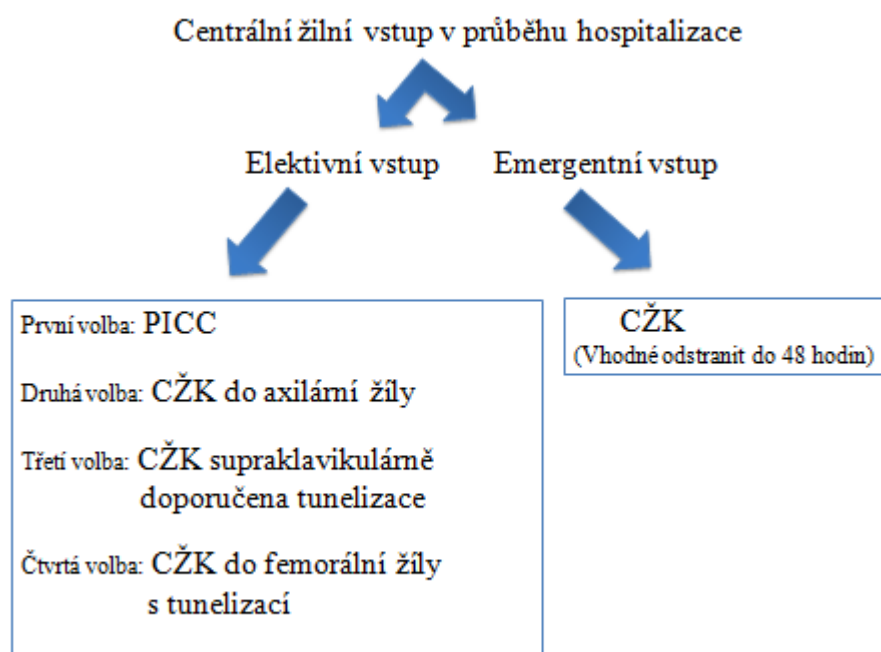
Mezi tyto centrální vstupy řadíme netunelizovaný centrální žilní katétr a periferně zavedený centrální katétr (PICC). Centrální žilní katétry jsou v současné době zaváděny punkcí vybrané centrální žíly (vena axilaris, vena subclavia, vena jugularis interna, za určitých situací vena femoralis). I když na mnoha pracovištích je stále centrální žilní vstup zaváděn na podkladě znalostí

anatomických poměrů (landmark metoda), je třeba zdůraznit, že pro lege artis implantaci centrálního vstupu je jednoznačně doporučována v současnosti sonografická navigace (2). Výjimkou je zavedení CŽK v emergentní situaci, kdy není k dispozici sonografický přístroj nebo přítomný zavádějíci nemá s využitím ultrazvuku dostatečné zkušenosti.

Ve světě a v posledních letech i v České republice se zavádí PICC (1, 2). Tento katétr je v klasické podobě zaváděn ve stejném místě na paži jako midline katétr, ale využíváme buď vstup přes vena brachialis nebo vena basilica, protože vena cephalica ústí do vena subclavia pod téměř pravým úhlem a je tedy obtížné ji využít pro zavedení vstupu do centrální žíly. Katétr je dostatečně dlouhý, aby jeho distální konec mohl být umístěn do oblast kavoatriální junkce mezi horní dutou žílou a pravou síní (4). Pro zajištění této pozice katétru je, vhodná EKG nebo sonografická navigace, podobně jako u všech ostatních centrálních vstupů (5). Zavedení katétru bez navigace s následnou skiagrafií kontrolou je spojeno s rizikem špatného uložení distálního konce katétru.

Indikaci k zavedení centrálního žilního vstupu u hospitalizovaných nemocných znázorňuje graf č. 1.

Graf č. 1. Indikace centrálních vstupů u hospitalizovaných nemocných



Výhoda zavedení PICC ve srovnání s CŽK do vena subclavia nebo vena jugularis spočívá v menším riziku infekčních komplikací, dále také je menší riziko krvácivých komplikací především u pacientů s porušenými koagulačními parametry (viz obr. 1). Malé riziko infekčních komplikací spojené s PICC souvisí s tím, že místo výstupu katétru je mimo oblast sekretů s dýchacích cest (např. tracheostomie), střední část paže představuje oblast, kde je katétr dobře ošetřitelný a fixovaný (viz obr. č. 2). Kůže je v této oblasti paže suchá, jemná a ve srovnání s jinými partiemi těla méně bakteriálně kontaminovaná. Z těchto důvodů je PICC nejenom vhodným katétrem pro aplikaci u hospitalizovaných nemocných, ale lze jej dlouhodobě využít v ambulantní péči. Dle dřívějších prací se udávalo, že PICC je zatížen ve srovnání s CŽK větší četností trombotických komplikací. Poslední studie ale ukázaly, že riziko trombotické komplikace není zvýšené za předpokladu, že je vybrána žíla

o dostatečně velkém průsvitu vzhledem k zaváděnému katéttru, výkon je proveden pod ultrazvukovou navigací (viz obr. č. 3) a současně je správně umístěný distální konec katéttru do oblasti kavatriální junkce pomocí on-line skiaskopické, nebo lépe u kritických nemocných EKG navigace (viz obr. č. 4). Důležité je v této souvislosti i správné ošetření a fixace katéttru (viz obr. č. 5). I další mýty o PICC, že je nízký průtok tímto katétrem, že je vysoká incidence jeho okluze a že s ním nelze měřit centrální žilní tlak, neplatí v případě, že je zaveden polyuretanový power PICC s otevřeným distálním koncem. Navíc v intenzivní péči je možné využít i dvoucestné a třícestné PICC katétrů (viz obr. č. 6). Na druhou stranu musí být respektovány kontraindikace zavedení PICC. Mezi ně patří chronická renální insuficience 3b-5 stupně, kdy je pravděpodobné, že v budoucnosti bude potřeba nemocného zajistit A-V shuntem pro aplikaci hemodialyzační léčby, dále případy, kdy není na paži dostatečně velká žíla a kdy jsou další anatomické a funkční překážky pro zavedení PICC. PICC není také považován za optimální vstup při emergentních situacích. Nicméně z hlediska aplikace parenterální výživy, řady léčiv nezbytných u kriticky nemocných i v perioperačním období je považován PICC za optimální centrální katétr pro nemocné na intenzivní péči.

4. Cévní vstupy – materiálové zabezpečení

V současné době používané katétrů - midline, PICC, centrální žilní katétrů jsou vyráběny ze silikonu nebo z polyuretanu (6). Tyto materiály společně se zavedením sonografické navigace byly podmínkou pro zásadní pokrok při zavádění žilních vstupů z periferního řečiště. Dříve používané periferně zaváděné katétrů z PVC, které byly zaváděny z periférie bez sonografické navigace (tzv. drum katétrů) byly zatíženy vysokou prevalencí neúspěšných aplikací a četnými komplikacemi (7).

V posledních letech byly do klinické praxe zavedeny tzv. power PICC. Jde o katétrů, kterými je možno aplikovat infuzi rychlostí 5 ml/sec, což je zásadní pro kvalitní výsledek při CT vyšetření na moderních přístrojích (8). Na intenzivní péči také umožňují aplikaci velkého množství tekutin i hemodynamické monitorování.

5. Postup při zavedení centrálních vstupů žilních vstupů

5. 1. PICC

Nejprve je třeba provést sonografické zhodnocení cévního řečiště na obou pažích. Posuzujeme *venae brachiales* a *venae basilicae* a měříme jejich průměr ve střední části paže. Pro aplikaci PICC platí, že čím je průměr žíly větší, tím je menší následné riziko trombotické komplikace. Musíme posoudit, jaký PICC bude zapotřebí – v současné době jsou k dispozici jedno, dvou a třícestné PICC velikostí od 3 do 6F. Třícestné PICC jsou využívány zejména v intenzivní péči, kdy je jich možné využít i pro monitorování fyziologických parametrů jako je centrální žilní tlak.

Musíme posoudit kontraindikace zavedení PICC – mezi ně patří plegie nebo paréza končetiny, chronická renální insuficience, přítomnost patologicko-anatomických změn na horní končetině nebo v axile, které vylučují zavedení tohoto typu katéttru. V případě, že není možné ve střední části paže nalézt dostatečně velkou žílu, je možné zavést PICC i v oblasti horní třetiny paže s tím, že proximální konec PICC bude tunelizován a zevně vyveden ve střední části paže.

Vlastní výkon zahájíme přípravou nemocného. Je třeba postupovat naprosto sterilně, a proto je místo vstupu 2x opakovaně dezinfikováno a pacient je celý zarouškovan. Při zavádění jehly do žíly můžeme nad místo plánovaného vstupu aplikovat Esmarchovo škrtidlo. Pod sonografickou kontrolou je napíchnuta vybraná žíla a zaveden vodičí katétr. Dále pokračujeme modifikovanou Seldingerovou metodou, kdy nejprve po vodiči zavádíme dilatátor a trhací kanylu, kterou nakonec PICC zavedeme tak, aby jeho distální konec byl umístěn v kavoatriálním spojení. Pro správné uložení distálního konce PICC je proto vhodné výkon provádět při skiaskopické nebo EKG navigaci. Před definitivním zavedením do žíly PICC zkrátíme dle jeho typu na proximálním nebo distálním konci tak, aby byl optimálně dlouhý u daného pacienta a aby jeho zevní část bylo možné dobře fixovat a ošetřovat. Při fixaci PICC nikdy nepoužíváme stehy, ale bezstehovou fixaci (10).

5. 2. Centrální žilní katétr

Vlastní výkon zahájíme, podobně jako v případě PICC, opakovanou dezinfekcí oblasti, kde bude katétr zaváděn a zarouškovaním celého pacienta. Po aplikaci lokální anestézie pod sonografickou navigací zavádíme punkční jehlu do žíly, kterou po aspiraci krve zavedeme vodičí katétr. Výkon provádíme pod EKG kontrolou, abychom vyloučili nevhodné uložení vodičího katétru, kdy při zaplávání do pravé komory může indukovat závažné arytmie. Po vodiči zavedeme dilatátor a zavádějící trhací kanylu, kterou roztrhneme a vyjmeme po zavedení vlastního katétru do žíly. Distální konec katétru musí být uložen stejně jako v případě PICC v oblasti kavoatriální junkce, což u pacienta se sinusovým rytmem lze zajistit pomocí EKG navigace. Dle doporučených postupů se ani CŽK nefixuje stehy, ale bezstehovou fixací. V současné době je vedle fixace katétru pomocí bezstehové fixace ke kůži k dispozici i tzv. secureAcath, který fixuje katétr v místě výstupu z kůže (viz. obr. č. 7). U supraklavikulárně zavedených katétrů je vhodná tunelizace, která je u femorálních katétrů považována za nezbytnou- s výjimkou emergentně zavedených vstupů. Pro využití, mimo emergentní situace, je CŽK zavedený do vena jugularis interna z horního přístupu nevhodný, protože je obtížně ošetřitelný a obvykle je časně kolonizován.

6. Komplikace při zavádění cévních vstupů

Zavedení cévního vstupu resp. žilního je spojeno s určitým rizikem vzniku komplikací, na které je třeba při zavádění a používání vstupu myslet. Je nezbytné vyvinout maximální úsilí těmto komplikacím předcházet a v případě, že nastanou, je okamžitě adekvátním způsobem řešit.

6. 1. Vstupy zaváděné z periferní žíly

Zavádění vstupů z periférie je spojeno s významně méně závažnými komplikacemi ve srovnání s centrálním přístupem. Mezi komplikace při zavádění midline katétru nebo PICC patří napíchnutí tepny, poranění nervu, a to zejména při punkci vena brachialis. Další komplikací může být obtížné zavedení vodičího katétru a následně vlastního katétru zejména v případech, kdy v daném řečišti již dříve byl umístěn jiný vstup. Na rozdíl od centrálního vstupu je vždy možné krvácející cévu v této oblasti účinně komprimovat, a proto porucha koagulace nepředstavuje kontraindikaci těchto vstupů. Komplikaci představuje i neúspěšný pokus o napíchnutí žíly pod sonografickou navigací. Při

zavedení PICC je možné se setkat s některými komplikacemi, které souvisí s tím, že jeho distální konec má být správně umístěn v kavoatriální junkci, s čímž může souviset výskyt iatrogeně vyvolané arytmie. Při zavádění PICC na rozdíl od midline katétru je proto nezbytná monitorace EKG a výhodná je i sonografická navigace (9).

6. 2. Vstupy zaváděné z centrální žíly

Při zavádění centrální žilního katétru nebo portu v oblasti vena subclavia nebo vena jugularis interna se mohou vyskytnout závažné komplikace.

Mezi komplikace, které se objeví současně s výkonem nebo krátce po něm patří pneumotorax, hemothorax, vzduchová embolie, punkce tepny, iatrogeně vyvolané arytmie, poranění brachiálního nervového plexu, zcela raritně srdeční tamponáda (8).

Incidence pneumothoraxu dle literárních pramenů se při centrální kanylaci udává mezi 1 až 4% (10). K vyloučení této komplikace se proto u nás na většině pracovišť provádí skiografické vyšetření po provedené kanylaci. Zavedení sonografické navigace incidenci pneumothoraxu významně snížilo, někteří autoři udávají jeho incidenci hluboko pod 1%, a proto nepovažují rutinní skiografické vyšetření po úspěšném vstupu do centrální žíly pod on-line sonografickou kontrolou za indikované (5).

Závažnou komplikací, i když naštěstí ne častou, je hemothorax (11). Nejčastěji je způsoben poraněním podklíčkové tepny, při kterém může docházet ke krvácení a vývoji hypotenze při vznikajícím hemothoraxu. Stav vyžaduje urgentní endovaskulární nebo chirurgický výkon. Prevencí hemothoraxu je pečlivá inserce centrálního vstupu při on-line ultrazvukové navigaci a šetrné zavedení katétru s pečlivým umístěním jeho distálního konce v kavoatriální junkci.

Vzduchová embolie je potenciálně fatální komplikací. Klinicky se projevuje dušností, bolestí na hrudi, časté jsou arytmie a hemodynamická alterace. Tato komplikace nejvíce hrozí u ventilovaných jedinců, kdy dochází k negativnímu intrathorakálnímu tlaku. Komplikaci je nutno za každou cenu předejít, využívá se Trendelenburgova poloha a zejména je nezbytné neumožnit průnik vzduchu do žíly pečlivou manipulací při zavádění centrálního žilního vstupu. Léčba je obtížná a spočívá v podpoře vitálních funkcí (12).

Ostatním zmíněným komplikacím lze předejít využitím on-line ultrazvukové a EKG navigace.

7. Komplikace žilních vstupů při jejich používání.

Periferní kanyla může být komplikována flebitidou, která je indikací k jejímu okamžitému odstranění. Midline katétr a netunelizovaný centrální žilní katétr mohou být komplikovány infekcí, uzávěrem katétru nebo jeho dislokací (3). Uvedené komplikace midline a netunelizovaného centrálního žilního katétru jsou indikacemi k jejich odstranění. I PICC u pacienta na intenzivní péči při katéetrové infekci je vhodné odstranit.

Další obávanou komplikací je vznik trombózy v žíle, kam byl vstup zaveden. Trombóza se projevuje otokem a bolestivostí. Potvrzení diagnózy je pomocí sonografického vyšetření. Přitom katétr může

být zcela funkční. Tato komplikace může vést k obavám z případných tromboembolických komplikací, na druhou stranu žilní vstup je u těchto nemocných nezbytný. Odstranění systému je spojeno tím, že dojde ke ztrátě jednoho žilního přístupu a při zavedení dalšího vstupu je u těchto nemocných až 80% riziko recidivy bez aplikace antikoagulační léčby. Proto v případě, kdy nejsou známky plicní embolizace nebo infikované trombózy a jejích komplikací, není žilní vstup odstraněn, ale je zahájena antikoagulační léčba v terapeutické dávce. Stav se tím stabilizuje, otok i další symptomy po několika dnech ustoupí a žilní vstup může být nadále využíván (13). V případě, že je později odstraněn z jiných důvodů, je doporučováno pokračování antikoagulační léčby po dobu nejméně dalších 3 měsíců.

Uzávěr katétru může být kompletní nebo částečný. Kompletní je tehdy, není-li možné z katétru nasát krev a ani aplikovat infuzi. Při částečném lze aplikovat infuzi, ale není možné nasát krev.

Takto definovaný uzávěr katétru může být způsoben dislokací katétru. K jejímu vyloučení je vždy na místě provést rentgenové vyšetření. V případě, že je katéтр dislokován je třeba zvážit možnosti úpravy pozice katétru. Není-li to možné je indikována extrakce katétru.

Mnohem častější příčinou je ale vnitřní uzávěr katétru, a to na podkladě vzniku intraluminální trombózy nebo precipitace výživy.

V případě uzávěru intraluminálním trombem je indikován pokus o rekanalizaci nízkodávkovou fibrinolytickou léčbou (14).

V případě precipitátů při aplikaci parenterální výživy může pomoci aplikace 70% sterilního etanolu (2).

8. Ošetřování cévních vstupů

Správné ošetřování cévních vstupů vede k významnému snížení uvedených komplikací, zejména infekčních. Již příprava na zavedení cévního vstupu je velmi důležitá. Při zavedení žilního vstupu je nezbytné zachovávat přísně sterilní podmínky. Případné ochlupení neholíme, ale stříháme, abychom předešli poranění, které může být infikováno. Vybraný dezinfekční roztok se aplikuje nejenom na místo vpichu, ale také na široké okolí. Dezinfekční prostředek je třeba nechat zaschnout. Po zaschnutí ještě jednou provést dezinfekci a opět nechat působit. Roušky aplikujeme na celého nemocného, nikoliv jen na místo, kde je žilní vstup zaváděn. Zavádějící lékař nebo sestra pracuje ve sterilním empíru, čepici, ústence a sterilních rukavicích. Zavádějící zdravotník si musí umýt ruce před výkonem a provést dezinfekci jako před chirurgickým výkonem (25). Po zavedení žilního vstupu sestra pracující v čepici, ústence a sterilních rukavicích očistí místo vpichu od zbytků krve s pomocí fyziologického roztoku a sterilních čtverečků. V případě značného znečištění místa vpichu může použít 3% sterilní roztok peroxidu vodíku. Poté se místo vpichu ošetří převazem. Obvaz má kopírovat reliéf kůže, což se docílí tím, že se náplast při přikládání nenatahuje. Každý den je poté kontrolováno přilnutí náplasti ke kůži a jeho znečištění krví. V současné době je doporučováno aplikovat průhledné krytí a na místo vpichu aplikovat polštářek s chlorhexidinem (15). Každý den je poté kontrolováno přilnutí náplasti ke kůži, kdy jsou sledovány případné změny konsistence polštářku s chlorhexidinem. Zvětší-li polštářek objem, zgelovatí nebo je výrazně prosáklý krví je třeba provést převaz ihned. Při

absenci uvedených změn se převaz s chlorhexidinem provede jedenkrát za 7 až 10 dní. V případě péče o PICC, ale i CŽK nebo jiný typ katétru poté pokračujeme v aplikaci převazů v 7-10 denních intervalech až do doby extrakce.

Vedle rizika vstupu infekce extraluminálně do cévního řečiště podél zavedeného žilního vstupu je také nutné předcházet intraluminálně indukované infekci při aplikaci do vstupu. Aplikace fyziologickým roztokem předplněných stříkaček je spojena s významným poklesem rizika infekce (15). Dalším rizikem je vznik trombózy a uzávěr katétru. V prevenci uzávěru katétru je důležitá správná technika proplachu při uzavírání katétru. Jde o techniku start-stop, kdy se proplach aplikuje opakovanými bolusy fyziologického roztoku k odstranění nánosů výživy na vnitřní straně katétru a kdy je katétr uzavřen tlačkou při současné aplikaci do katétru, což brání zpětnému toku krve do distálních partií katétru.

Z hlediska vzniku trombózy žíly, ve které je zaveden katétr, studie posuzující preventivní podání heparinu, aspirinu nebo warfarinu nevedly k jednoznačným výsledkům. V současné době je doporučováno preventivní podání profylaktických dávek nízkomolekulárního heparinu u nemocných s dalším rizikem, jako je anamnéza prodělané trombózy, septický stav, nádor s dalším rizikovým faktorem (13).

9. Závěr

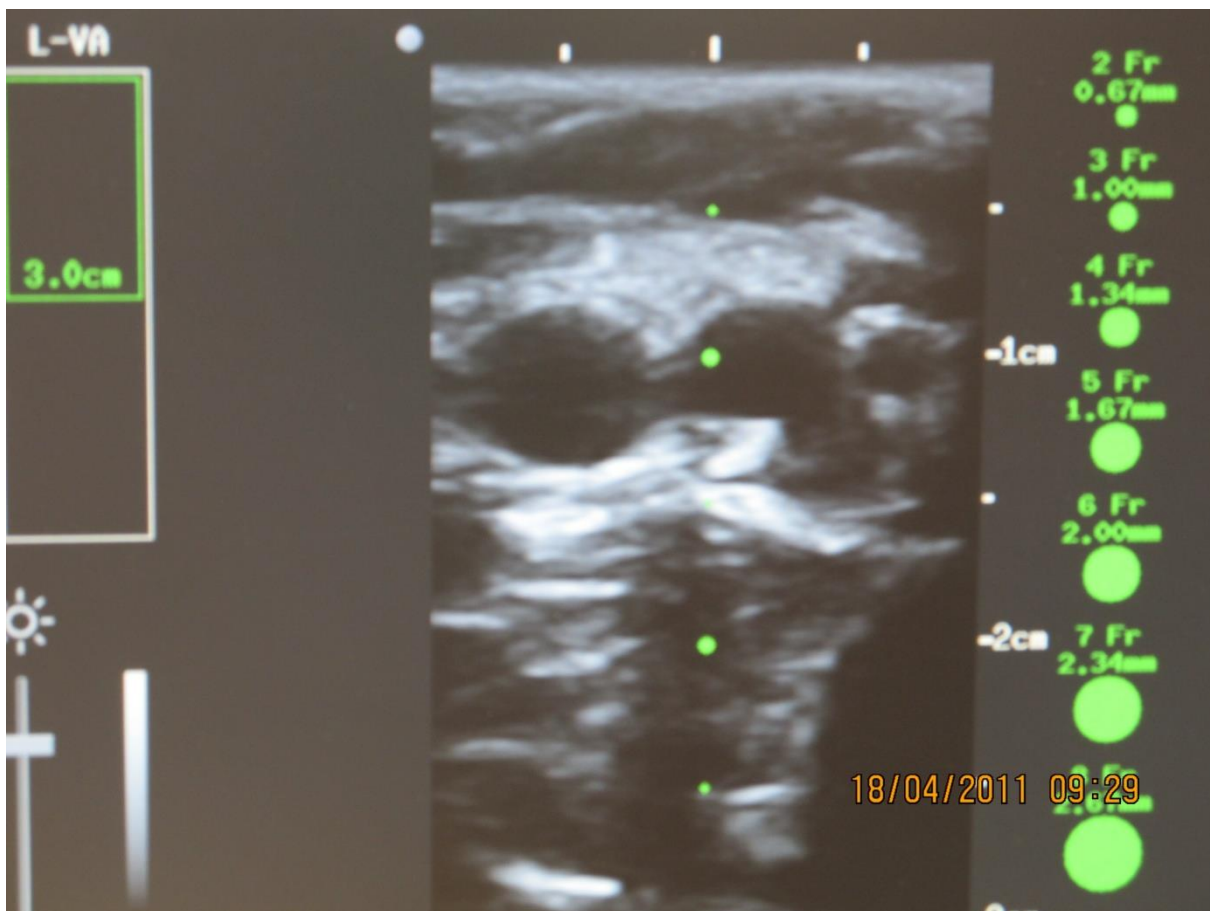
V současné době je při zavedení žilního vstupu u kriticky nemocných doporučován aktivní výběr žilního vstupu, stejně jako v jiných indikacích. Jeho cílem je poskytnutí optimální péče nemocnému, kdy je riziko komplikací se zavedením a používáním žilního vstupu minimalizováno. Nezbytnou jeho součástí je zavádění centrálních žilních vstupů včetně PICC při on-line sonografické navigaci, umístění distálního konce centrálního katétru do kavoatriální junkce mezi horní dutou žílou a pravou síň a důsledné dodržování všech doporučených postupů při jejich zavádění a ošetřování.

1. COTOGNI, P., M. PITTIRUTI, C. BARBERO, T. MONGE, A. PALMO a D. BOGGIO BERTINET. Catheter-Related Complications in Cancer Patients on Home Parenteral Nutrition: A Prospective Study of Over 51,000 Catheter Days. *JPEN* [online]. 2013, **37**(3), 375-384 [cit. 2016-09-16]. DOI: 10.1177/0148607112460552. ISBN 10.1177/0148607112460552. Dostupné z: <http://pen.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0148607112460552>
2. PITTIRUTI, Mauro, Helen HAMILTON, Roberto BIFFI, John MACFIE a Marek PERTKIEWICZ. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Central Venous Catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin. Nutr.* [online]. 2009, **28**(4), 365-377 [cit. 2016-09-16]. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.03.015. ISBN 10.1016/j.clnu.2009.03.015. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561409000788>
3. O'Grady N.P., M. Alexander, E.P. Dellinger et. Al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report* [online]. 2002 Aug 9; **51**(RR-10), 1-29. [cit. 2016-09-16]. Dostupné z: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5110.pdf>

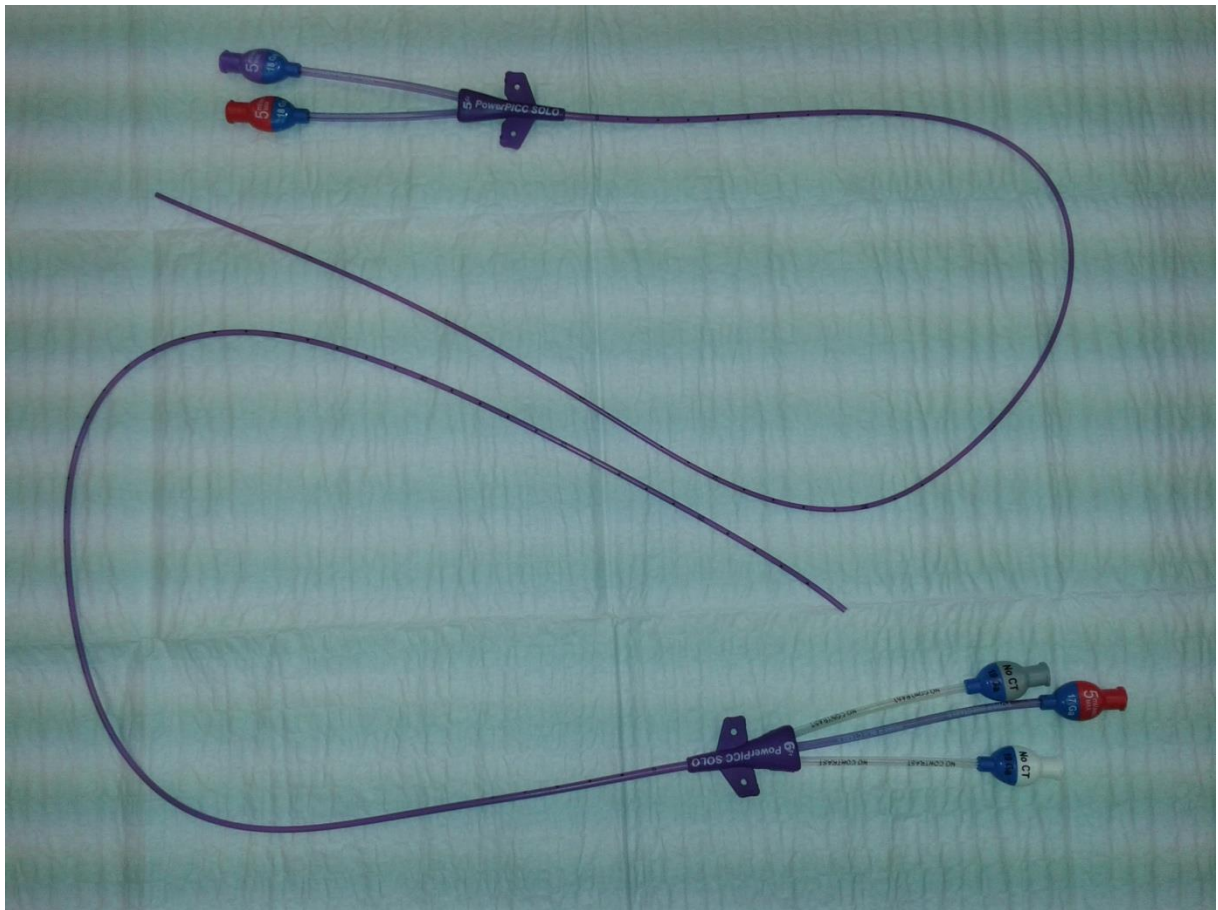
4. BASKIN, Kevin M., Rafael M. JIMENEZ, Anne Marie CAHILL, Abass F. JAWAD a Richard B. TOWBIN. Cavoatrial Junction and Central Venous Anatomy: Implications for Central Venous Access Tip Position. *J Vasc Interv Radiol*. [online]. 2008, **19**(3), 359-365 [cit. 2016-09-16]. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.09.005. ISBN 10.1016/j.jvir.2007.09.005. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051044307012638>
5. BALDINELLI, Francesco, Giuseppe CAPOZZOLI, Roberta PEDRAZZOLI a Natascia MARZANO. Evaluation of the correct position of peripherally inserted central catheters: anatomical landmark vs. electrocardiographic technique. *JVA* [online]. 2015 June [cit. 2016-09-16]. DOI: 10.5301/jva.5000431. Dostupné z: <http://www.vascular-access.info/article/evaluation-of-the-correct-position-of-peripherally-inserted-central-catheters--anatomical-landmark-vs--electrocardiographic-technique>
6. CRNICH, Christopher J., Jeremy A. HALFMANN, Wendy C. CRONE a Dennis G. MAKI. The Effects of Prolonged Ethanol Exposure on the Mechanical Properties of Polyurethane and Silicone Catheters Used for Intravascular Access. *Infection Control and Hospital Epidemiology* [online]. 2005, **26**(8), 708-714 [cit. 2016-09-16]. DOI: 10.1086/502607. ISBN 10.1086/502607. Dostupné z: <http://www.jstor.org/stable/10.1086/502607>
7. LAM, Sing. Peripherally Inserted Central Catheters in an Acute-Care Hospital. *Arch Intern Med*. [online]. 1994, **154**(16), 1833-1837 [cit. 2016-09-26]. DOI: 10.1001/archinte.1994.00420160070009. ISBN 10.1001/archinte.1994.00420160070009. Dostupné z: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1994.00420160070009>
8. DI CARLO I, BIFFI R. *Totally Implantable Venous Access Devices*. Springer-Verlag Italia 2012, XVIII, 286. ISBN 978-88-470-2373-4.
9. SANDRUCCI S, MUSSA B. *Peripherally Inserted Central Venous Catheters*. Springer-Verlag Milan, Italia 2014, XI, 186. ISBN 978-88-470-5665-7.
10. BIFFI R., S. POZZI, S. CENCIARELLI et al. Treatment of pneumotorax as a complication of long-term central venous port placement in oncology patients. An observational study. *J Vasc Access*. 2001 Jul – Sep, **2**(3), 129-36.
11. NICHOLSON T, ETTLES D, ROBINSON G. Managing inadvertent arterial catheterization during central venous access procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2004 Jan – Feb, **27**(1), 21-5.
12. MIRSKI M.A., A.V. LELE, I. FITZSIMMONS et al. Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* [online]. 2007, **106** (1), 164-77 [cit. 2016-09-16]. Dostupné z: http://www.sarasotaanesthesia.com/reading/monthlyarticles/Anes_Jan07_VenouseAir.pdf
13. DEBOURDEAU, P., D. FARGE, M. BECKERS, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. [online]. 2013, **11**(1), 71-80 [cit. 2016-09-16]. DOI: 10.1111/jth.12071. ISBN 10.1111/jth.12071. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.12071>

14. TIMONEY, J. P. Safe and Cost Effective Use of Alteplase for the Clearance of Occluded Central Venous Access Devices. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2002, **20**(7), 1918-22 [cit. 2016-09-21]. DOI: 10.1200/JCO.2002.07.
15. O'GRADY, N. P., M. ALEXANDER, L. A. BURNS, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis* [online]. 2011, **52**(9), e162-e193 [cit. 2016-09-21]. DOI: 10.1093/cid/cir257. ISBN 10.1093/cid/cir257. Dostupné z: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir257>









Urea – současný klinický pohled

Urea je základním a hlavním konečným a zbytkovým produktem metabolismu – a to degradace proteinů. Největší měrou je eliminována ledvinami – močí a více než 150 let je laboratorním představitelem jejich funkce. Její koncentrace v séru – v plasmě jsou základním momentem k hodnocení nejen renálních funkcí, ale daleko širšího rámce vnitřního prostředí a metabolismu. Důraz se podrobněji klade na vztah mezi ureou a kreatininem.

Historické poznámky

Určování urey a její koncentrace a její klinické hodnocení sahá až do časného 18. století, kdy moč byla snadno k dispozici pro chemické rozbory. Poprvé ji objevil holandský lékař Hermann Boerhaave, který ji izoloval z moče v roce 1727 – původně v nečisté formě.

Teprve v roce 1817 byla z moči izolována v čisté formě anglickým lékařem a chemikem Williamem Proutem, a to jako první organická sloučenina, získaná z biologických vzorků lidského organismu. V roce 1828 zahájila pionýrskou syntézou Friedricha Wöhlera novou éru organické chemie v souvislosti s živými organismy.

Její přítomnost a její koncentrace v krvi vstoupily do klinické medicíny a klinické biochemie až na začátku 20. století. Nicméně již v polovině 19. století byl obecně přijat poznatek, že omezené vylučování urey souvisí s chorobami ledvin a její určování se stalo klinickou diagnostickou metodou a nejčastěji užívaným testem pro hodnocení funkce ledvin. Její význam se ve 21. století ještě rozšířil.

Fyziologie urey

Urea je základní a hlavní dusíkatý konečný výstup katabolismu proteinů a aminokyselin. Proteiny jsou nejdříve degradovány na aminokyseliny; ty jsou zbaveny aminoskupin s tvorbou toxického NH_3 – amoniaku.

Následují tři enzymaticky řízené reakce, tvořící cyklus urey, kdy je toxický amoniak konvertován na netoxickou ureu – močovinu.

Endogenní tvorba urey vyžaduje přítomnost hydrogenuhličitanu, aspartátu a energetický zdroj, poskytovaný ATP.

Druhotným produktem cyklu urey je oxid uhličitý a maximum této tvorby realizují hepatocyty, jen minimálně se podílejí buňky ledvin.

Produkce urey závisí přímo úměrně na obsahu proteinů v dietě. Hladovění vede ke zvýšené tvorbě urey odbouráváním svalové hmoty (autolýza) jako hlavního zdroje energie.

Malé množství – asi 10 % urey se vylučuje potem a stolicí; většina se vyloučí močí cestou glomerulární filtrace (GFR) a tím jednoho milionu nefronů v každé ledvině.

Urea se po vyloučení do glomerulárního filtrátu reabsorbuje i vylučuje dále tubuly a výsledně se ve 30 – 50 % objeví v moči. Intenzita procesu se může tzv. operativně změnit podle množství vytvořené moče a podle její koncentrace.

Urea má nejen ráz konečného metabolického produktu, ale má vlastní fyziologické funkce – **detoxifikaci amoniaku a konzervaci s uložením vody.**

Analýza a výsledky

Analytické určování není celosvětově jednotné.

Ureu lze vykazovat jako N- dusík urey nebo formou celé její molekuly – v naší republice a v Evropě v SI jednotkách v mmol / l, přičemž koncentrace urey je zhruba dvakrát vyšší (2,14x) v porovnání s N-urey.

Věkem koncentrace urey v plasmě / séru stoupá a dosahuje i při zachování fyziologických funkcí ledvin u zdravých seniorů hodnoty N-urey v pásmu 14,3 – 17,8 mmol / l.

Koncentrace urey v plasmě / séru je výsledkem mezi tvorbou urey v játrech a jejím vylučováním ledvinami. Vzestup může být důsledkem zvýšené tvorby, sníženého vylučování nebo kombinace obou mechanismů. Nejčastěji jsou příčinou vysokých koncentrací urey omezení její eliminace vlivem značného snížení glomerulární filtrace – GFR. Jsou v přímém vzájemném poměru a jsou hlavním indikátorem závažnosti chorob a onemocnění ledvin i vybraných extrarenálních akutních stavů s postižením jejich eliminačních funkcí.

Rychlost poklesu GFR má diferenciálně diagnostický význam pro odlišení chronické choroby ledvin (CKD - chronic kidney disease) a akutního postižení ledvin typu AKI (acute kidney injury).

CKD vede k pomalému, ale nezvratnému poklesu GFR v průběhu řady měsíců, let nebo dokonce desetiletí. AKI je naproti tomu typické svým strmým poklesem GRF v průběhu hodin nebo dnů a je v porovnání s CKD potencionálně zvrtné.

Koncentrace urey v plasmě / séru představuje především GFR – eGFR (estimated), vzájemný poměr však není zcela přesný. GFR musí klesnout až o 50 %, aby se koncentrace urey v plasmě / séru zvýšila nad horní hranici fyziologického rozmezí.

Urea v séru může nicméně dosáhnout zvýšené koncentrace i při normální hodnotě GFR – údaj není specifický.

Zvýšená koncentrace urey v plasmě / séru – extrarenální příčiny

Normální GFR s mírně zvýšenou koncentrací urey v plasmě / séru má i fyziologické příčiny – vysoký přívod proteinů a stárnutí.

Krvácení do GIT znamená vyšší přívod proteinů střevem a tím i větší zdroj tvorby urey a vzestup její koncentrace.

Zvýšený **katabolismus proteinů** a tím i zvýšené zdroje urey jsou i důsledkem poškození tkáně při traumatu, po velkých chirurgických výkonech, při hladovění a při závažné infekci.

Role urey v **zadržování vody** v organismu znamená zvýšenou reabsorpci urey a vede tím k mírnému zvýšení její koncentrace v plasmě / séru.

Srdeční nedostatečnost / selhávání, **dehydratace**, **hypovolemický šok** sice GFR významně nesnižují, ale koncentrace urey v plasmě / séru se mírně zvyšuje.

Léky, které navozují zvýšený katabolismus proteinů, typicky např. **glukokortikoidy**, zvyšují i tvorbu urey. Její koncentrace v plasmě / séru se mírně zvýší.

Snížená koncentrace urey v plasmě / séru a její příčiny

Tyto stavy jsou nepoměrně vzácnější. Jejich příčinou může být snížená tvorba urey, její zvýšená eliminace močí, případně kombinace obou mechanismů.

Fyziologický důvod je nízký přívod proteinů a těhotenství. Těhotenství je spojeno s nižší tvorbou urey a její zvýšenou exkrecí vlivem zvýšené GFR.

Patologickou příčinou snížených hladin je nejčastěji pokročilé **onemocnění jater** s doprovodným následkem enzymatických poruch v cyklu urey. Vrozený deficit kteréhokoli z pěti účastníků se enzymů je vzácný.

Hyperhydratace vede ke zvýšení GFR a ke zvýšené exkreci urey. Doprovází na příklad syndrom **SIADH** – nepřiměřené sekrece antidiuretinu.

Extrarenální příčiny zvýšené a snížené koncentrace urey v plasmě / séru jsou shrnuty v tabulce 1 a 2.

Tab. 1 Příčiny zvýšené koncentrace urey v plasmě / séru

Hodnota koncentrace urey > 7,8 mmol/l

- Choroby, onemocnění ledvin a selhání funkce ledvin – AKI nebo CKD
- Dehydratace
- Nízký přívod tekutin
- Excesivní ztráta tekutin: pocení, zvracení, průjem, podání diuretik apod.
- Snížená perfuze ledvin vlivem:
 - Srdeční selhávání
 - Hypovolemický šok
 - Závažná hypotenze
- Krvácení do gastrointestinálního traktu
- Dieta s vysokým obsahem bílkovin

- Stárnutí
- Katabolismus
- Trauma
- Závažná infekce
- Hladovění
- Medikamenty s katabolickým účinkem, např. užívání kortikosteroidů

Tab. 2 Příčiny snížené koncentrace urey v plasmě / séru

Hodnota koncentrace urey v plasmě / séru < 2,5 mmol / l

- Těhotenství
- Dieta s nízkým obsahem bílkovin
- Hyperhydratace
- Pokročilé onemocnění jater – cirhóza, selhávání jater
- Genetický, vrozený defekt enzymatického vybavení pro cyklus urey – omezená syntéza urey

V extrarenálních případech nejčastěji nepřesahuje zvýšení koncentrace 10,0 mmol / l nad běžnou hodnotu daného jedince.

Zvýšení hodnot urey v plasmě / séru o více než 10,0 mmol / l klinicky nejčastěji svědčí o přímém postižení ledvin. Při renální dysfunkci mají hodnoty kromě toho podstatně vyšší rozptyl – v terminální fázi selhávání ledvin, kdy je již nutná jejich minotělní náhrada nebo transplantace, dosahuje koncentrace urey v plasmě / séru hodnot > 50 mmol / l.

Nicméně vyšetření hodnot urey má samo o sobě nižší senzitivitu i specifitu – i její normální koncentrace v plasmě / séru zcela nevylučují postižení ledvin. Naproti tomu nemusí být mírné zvýšení těchto hodnot markerem zhoršení renálních funkcí. Proto je doplňuje vyšetření kreatininu a clearance kreatininu - není sice více senzitivní, ale je více specifické.

Vždy je třeba hodnotit všechny laboratorní údaje, nejen tzv. renální, vč. senzitivních a časných markerů - NGAL, cystatinu atd., dále bilance v souvislosti s klinickými faktory a aktuálním stavem a s podporou zobrazovacích metod.

HIGGINS, Ch. Urea and the clinical value of measuring blood urea concentration. *Acutecaretesting.org* [online]. August 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://acutecaretesting.org/en/articles/urea-and-the-clinical-value-of-measuring-blood-urea-concentration>

Klíčová slova: Urea; Funkce ledvin

Keywords: Urea; Renal functions

Drábková

Strategie volby a léčby antibiotiky při multirezistenci patogenů

Téma je velmi naléhavé, zejména v intenzivní medicíně a péči. A to dokonce v globálním měřítku. Má multifaktoriální ráz, ovlivňuje rozhodování intenzivistů, uvažování mikrobiologů i ošetrovatelský režim. Pochybení, omyly, časový faktor nasazení ovlivňují mortalitu; rozhodnutí zahrnuje i prognosticko-ekonomický aspekt.

Epidemiologie

Celosvětově narůstá počet rezistentních kmenů patogenů, i když se jejich profil v různých zemích a oblastech zčásti liší.

V Evropě se zvýšilo zastoupení *Klebsiella pneumoniae* s rezistencí na fluorochinolony, na cefalosporiny třetí generace i na aminoglykozidy. Zvýšila se rezistence *Escherichia coli* na cefalosporiny třetí generace z výskytu 9,6 % v roce 2011 na 12 % v roce 2014.

Acinetobacter sp. je ve více než 50 % rezistentní na fluorochinolony, aminoglykozidy a karbapenemy v jižních zemích Evropy.

Naproti tomu klesla výskyt rezistentních MRSA stafylokoků, přesto však sedm ze všech států Evropské unie stále hlásí výskyt MRSA ve více než 25 %.

Enterobacteriaceae (CRE) zvýšily rezistenci na karbapenemy; *Klebsiella pn.* osídlila i pracoviště intenzivní péče; CRE podle údajů CDC byly zařazeny mezi tři vedoucí patogeny.

Mechanismy rezistence

Všechny uvedené patogeny jsou v intenzivní péči prokazatelné, ale mezi nejvíce rezistentní se stále zařazují Gram-negativní kmeny.

Hlavními mechanismy rezistence k beta-laktamovým antibiotikům jsou:

- destrukce antibiotika beta-laktamázi patogeny;
- nesvhopnost průniku vč. uzávěru purinových kanálů v bunčné stěně mikrobů, na vazebných místech a se změnami intracelulárních enzymů.

Variabilita ztěžuje přitom aktuální volbu optimálního antibiotika a/nebo jejich kombinace. Rozšířené spektrum beta-laktamázi (ESBLs) je charakteristické pro *E. coli*, *Klebsiella* a *Proteus* sp. I při minimální strukturální změně mohou ESBLs inaktivovat celou řadu beta-laktamových přípravků. Rizikové jsou zejména cefalosporiny třetí generace a fluorochinolony; z pouhé kultivační detekce nelze jednoznačně spoolehnout na očekávaný klinický účinek.

ESBLs mají tři základní příslušnosti i sounáležitosti s patogeny:

- Beta-laktamázy s rozšířeným spektrem jsou vázány na *E. coli*, *Klebsiella pn.* a na *Proteus* sp.;
- AmpC laktamázy;

- Karbapenemázy u Klebsiella pn., Acinetobacter, specifická NDM beta-laktamáza.

AmpC beta-laktamázy jsou nejčastěji určeny chromozomálně a postihují Serratia sp., Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Citrobacter sp. a Enterobacter sp.

V Číně byly popsány první kmeny E. coli s plasmidově danou rezistencí na colistin. Vzbudily nejen velkou pozornost, ale i obavy – kmeny se v Číně vyskytují u značné řady živočichů.

Situace v intenzivní péči

V intenzivní péči se do ohniska pozornosti posunuly především **karbapenemázy**, vytvářené Gram-negativními kmeny, které jsou na pracovištích typou ICU velmi hojně zastoupeny a které se tím stávají multirezistentními. Do popředí nyní postupují karbapenemázy třídy D se serinem, které produkují např. kmeny Acinetobacter sp. Kromě toho působí karbapenemázy širě než pouze na skupinu karbapenemů – nejsou skupinově specifické.

Enzymatická rezistence patogenů na antibiotika je známa již z tisícileté minulosti a vyvíjela se již před érou antibiotik – svědčí o tom DNA z věčného ledu před 30 000 lety. Rezistentní mikrobiota podpořila pouze doba preskripce antibiotik a strategie zacházení s nimi. Mikrobiom v gastrointestinálním traktu, v plicích je významný speciálně v intenzivní medicíně. Na antibiotika rezistentní patogeny předávají modifikovanou DNA mutagenů dále a vytěsňují původní floru; jsou snáze přenosné a vytvářejí nepříznivý selekční tlak. Kromě něho se podílejí i další nepříznivé mechanismy – změny v buněčné permeabilitě, eflux, změny receptorů a horizontální přenos genů rezistence. I nízké koncentrace antibiotik stimulují tvorbu volných kyslíkových radikálů, které mohou měnit DNA patogenů a vést k selekci mutantů. Vytvářejí se kupříkladu panrezistentní kmeny Pseudomonas aeruginosa; vznikají náhlé erupce karbapenemáz po opakovaném nasazování rizikových antibiotik v anamnéze a po jejich opakovaném podávání.

Profil pacientů a volba antibiotika / antibiotik

Stále paltí poznatek, že opožděné nasazení antibiotik je spojeno s vyšší mortalitou. Kliničtí lékaři proto v intenzivní medicíně nasazují velmi často již úvodem širokospektrá antibiotika – empiricky ještě před přesnou identifikací vyvolavatele.

Volbu ovlivňují:

- Profil pacienta, rizikové faktory infekce z pohledu předpokládaných patogenů a závažnost infekce;
- V profilu pacientů se navíc zohledňují pokročilý věk, komorbidita/polymorbidita, index křehkosti a míra vitální rezervy;
- Anamnéza předchozí hospitalizace a infekce 30 dnů zpět a 90 dnů zpět s identifikací multirezistentních kmenů, které jsou známými nemocničními vyvolavateli infekcí a sepsí;
- Údaje o nozokomiální situaci v daném prostředí intenzivní péče z pohledu multirezistentních kmenů, pseudomonád atd.

Po prvních negativních zkušenostech s karbapenemy, viz např. španělská multicentrická studie o E. coli a katérových infekcích, uroinfekcích a bilárních infekcích byla konsenzuálně doporučena jako plně vhodná alternativa nasazení antibiotik amoxicilin+klavulanová kyselina a piperacilin-tazobactam. Mortalita a délka hospitalizace se od volby karbapenemů nelišily.

Do volby karbapenemů vstupují postupně i nové přípravky z této skupiny jako inhibitory beta-laktamáz – avibaktam a relebaktam nebo nové kombinace – ceftolozan-tazobaktam. Zejména posledně jmenovaný přípravek v kombinaci s metzronidazolem se při nitrobřišních infekcích osvědčil jako plně srovnatelný s meropenemem v zaslepené mezinárodní studii třetí fáze klinických zkoušek u dospělých pacientů. U pyelonefritid a při dalších uroinfekcích, způsobených ESBL pozitivních Enterobacteriaceae byla úspěšnost uvedené kombinace srovnatelná.

V intenzivní medicíně se ESBL pozitivní patogeny stávají stále důraznější výzvou, eskalující s rezistencí vůči dosud populárním karbapenemům.

Monoterapie např. s polymyxinem měla pouze 14% úspěšnost v porovnání se 73% úspěšností při podávání kombinované terapie.

Karbapenemy se navíc ukázaly vhodnou volbou pouze v případech, kdy MIC pro vyvolavatele byla ≤ 4 mg / l a karbapenem byl podáván v kombinaci s dalším přípravkem. Výsledky mnoha dalších studií ale nebyly z pohledu mortality jednoznačné, a to ani při podávání kombinace colistin / karbapenem.

Výstupní klinická doporučení obecně vyznívají ve prospěch:

- Přísné personalizace;
- Správného timingu;
- Sledování a hodnocení účinku i z pohledu farmakodynamiky, farmakokinetiky;
- Rozvahy o vhodnosti kombinované antimikrobiální terapie.

Prevence a její složky

Prevence vzniku rezistentních patogenů vůči nyní dostupným antibiotikům má více strategických složek.

Pohotová a rychlá diagnostika

Diagnóza infekce se jeví jako klinicky snadnější a rychlejší než diagnóza sepse. Snaha včas nasadit antibiotikum / antibiotika je nejčastěji vedena k jejich empirické volbě a to s co nejširším spektrem účinku. Nové mikrobiologické diagnostické možnosti a metody jsou již rychlejší, Tím i první volba může být optimální s omezením selekčního tlaku a předcházející tím vzniku rezistence.

Prevence kolonizace

Kolonizace je nejčastějším předstupněm infekce. Uvedený a ověřený poznatek vedl k sériovým screeningovým profylaktickým odběrům již při příjmu pacientů do intenzivní péče a k určování

zejména ESBL pozitivních endemických kmenů např. Enterobacteriaceae. Kultivace byly kontrolovány poté vždy po dvou týdnech. Pozitivní pacienti měli mortalitu 1,9 x vyšší oproti nekolonizovaným, popř. byli hospitalizováni v intenzivní péči delší dobu. V zařízeních dlouhodobé intenzivní péče byla v obdobném režimu sledována rektální kolonizace se specifickým důrazem na ESBL karbapenamázy.

Všichni pacienti byli denně koupani ve vodě s příměsí chlorhexidin-glukonátu. Kolonizace se snížila o 50 % na dva pozitivní nálezy na 100 patientských týdnů ($p = 0,004$). Snížení bylo následováno i poklesem pozitivních izolací, pozitivních hemokultur. Prevence kolonizace uvedenými způsoby byla zhodnocena jako velký, signifikantní přínos.

Heterogenita užívaných antibiotik

V 90. letech minulého století se v USA opakovaně prokázalo, že v případech, kdy bylo určité antibiotikum jako monoterapie pacientovi podáváno již v anamnéze a opakovaně, vznikla rezistence nepoměrně častěji.

Zprvu bylo doporučeno na ICU chirurgického typu jejich měsíční cyklování při Gram-negativních infekcích s přípravky piperacilin-tazobaktam, imipenem/cilastin, ciprofloxacin. Senzitivita se významně zlepšila v porovnání s kontrolními ICU interně-neurologického zaměření, kde cyklická obměna neprobíhala. Ale metoda nebyla přijata jako obecné metodické doporučení – data nebyla dostačující, vždy mohl vzniknout selekční tlak; preskripce a timing preskripce a timing cyklické obměny se v jednotlivých studiích velmi lišily. Téma zůstává nadále otevřené.

Přiměřeně krátké trvání kúry antibiotikem / antibiotiky

Strategie časově pouze přiměřené doby podávání určitého, indikovaného antibiotika má narůstající význam z pohledu selekčního tlaku i vzniku rezistence.

V posledních letech se doporučují dva možné postupy:

Deeskalační terapie se zúžením spektra podávaného antibiotika – jejich kombinace po nasazení úvodních empirických širokospektrých přípravků – snižuje se selekční tlak;

Zaměření na trvání dané optimální antimikrobiální terapie; současné doporučení považují za optimální trvání 7 – 10 dnů pro nejzávažnější infekce; pro nitrobřišní infekce se doporučuje ještě kratší trvání. Většina klinických lékařů nicméně zastává názor pečlivého individuálního sledování pacienta a délky terapie daným antibiotikem /kombinací antibiotik, a to podle výsledků monitorace hodnot prokalcitoninu a jejich dynamiky. Taktika se osvědčila především u respiračních infekcí.

Závěry

Současná doba a nanejvýš oblast intenzivní medicíny a intenzivní péče bojuje s narůstající multirezistencí multipatogenů - nebezpečných mutantů na dostupná antibiotika. Omezení

terapeutických možností se dotýkají především velmi závažných infekcí. Nová antibiotika nejsou v současné době k dostatečné dispozici

K minimalizaci rizik epidemického a endemického vývoje rezistence je třeba urychlit mikrobiologickou diagnostiku, inkorporovat prevenci do režimu ošetrovatelské péče, pracovat účelně s kombinací antibiotik v čase a zkrátit pokud možno jejich podávání a účelně zúžit jejich spektrum.

KARAM, George, Jean CHASTRE, Mark H. WILCOX a Jean-Louis VINCENT. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Critical Care* [online]. 2016, **20**(1), 136 [cit. 2016-09-21]. DOI: 10.1186/s13054-016-1320-7. ISBN 10.1186/s13054-016-1320-7. Dostupné z: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1320-7>.

Klíčová slova: Antibiotika; Multirezistence

Keywords: Antibiotics; Multiresistance

Drábková

Rekondice a reintegrace pacienta po jeho kritickém stavu, prožitém na lůžku ICU, je nejen přáním intenzivistů, ale výzvou pro pacienta, jeho rodinu i pro systém zdravotnické péče.

Studie a její výsledky

Univerzitní tým (Lexington, Kentucky, USA) rozdělil v unicentrické studii intenzivní péče 300 pacientů s hypoxickým selháním dýchání a s umělou plicní ventilací do skupin:

- standardní rehabilitace v průběhu všedních dnů podle ordinace ošetřujícího lékaře;
- každodenní multifunkční rehabilitace s tréninkem pohyblivosti, síly, mobility.

Výsledky studie

Rozdíl mezi oběma skupinami nebyl zjištěn z pohledů:

- délka pobytu v nemocnici - medián = 10 dnů v obou skupinách;
- délka pobytu v ICU - medián 7,5 dne vs. 8 dnů;
- délka ambulantního pobytu po ukončení hospitalizace – medián 18 dnů v obou skupinách;
- počet dnů bez umělé plicní ventilace – medián 24 dnů v obou skupinách.

Pacienti byli sledováni i po propuštění z intenzivní péče po dobu 6 měsíců; do sledované skupiny bylo zařazeno 84 pacientů, v kontrolní skupině bylo 81 pacientů.

K uvedenému intervalu měli pacienti ve skupině standardní rehabilitace příznivější funkční testy a lepší hybnost.

Další část studie se soustředila na **kvalitu života** z pohledu mentálních funkcí u postseptických pacientů v devíti centrech v Německu (Jena).

Zde do skupiny standardní rehabilitační péče a sledování bylo zařazeno 142 přeživších, do skupiny s rehabilitací podle ordinace po dobu 12 měsíců bylo zařazeno 148 pacientů. Komplexní rehabilitace pokračovala po dobu 12 měsíců se složkami fyzioterapie, psychologická rekondice, kognitivní trénink.

Mezi oběma skupinami nebyl významný rozdíl podle psychologického zhodnocení pomocí SF-36 k termínu šesti měsíců od propuštění z ICU.

Rozdíl byl však patrný v rozdílných ADL (Activities of Daily Living), v kondici fyziologických funkcí nebo v rozsahu omezení; v pravidelném intervenčním režimu byly výsledky příznivější.

Hodnocení a závěry

V současné době se klade stále výraznější důraz na riziko tzv. **post-ICU syndromu**, na jeho všestrannou a časnou prevenci, event. minimalizaci. K využívání standardních rehabilitačních postupů se připojují **rekondiční složky komplexní rehabilitace**, obnovy kognitivních funkcí a soběstačnosti, které pokračují i po propuštění z ICU a v ambulantní složce.

Improving Recovery of ICU Survivors Remains a Challenge. *Reuters Health* [online]. June 29, 2016, [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: http://www.allgemeinmedizin.uni-jena.de/sites/allgemeinmedizin/content/e6235/e920/e69092/2016-06-29_managedhealthcareconnect_ger.pdf

Klíčová slova: Rehabilitace; Rekondice; Kvalita života – QoL; Post-ICU syndrom

Keywords: Rehabilitation; Reconditioning Quality of Life – QoL; Post-ICU syndrome

Drábková

Nakolik je přínosný prokalcitonin na urgentním příjmu?

Prokalcitonin (dále PCT) se obecně považuje na reprezentativní marker infekce, její závažnosti, její reakce na léčbu. Při úvodním kontaktu s pacientem na urgentním příjmu je do jisté míry konkurentem hodnot C-reaktivního proteinu (CRP).

Liší se však svou senzitivitou (Se) a specificitou (Sp); často se při nezcela diagnosticky vyhraněných stavech určují oba markery, i když s různým TAT (time-around time).

Význam PCT má diagnostickou prioritu při podezření na bakteriální infekci, na sepsi, aby bylo možno včas zahájit odpovídající léčbu.

Pokud je však pacient již předléčen ATB, nevyvíjí se MODS, je diagnostický význam PCT omezenější.

CRP není vyhraněně specifické při rozvíjejícím se MODS.

PCT je z toho pohledu cenný prohormon k diferenciální diagnostice např. mezi bakteriální a virovou infekcí, např. při akutních meningitidách. Je rovněž prognostickým markerem při sepsi a nepřímo tím ovlivňuje i nasazení ATB a délku jejich podávání.

Na urgentním příjmu má PCT za úkol především **příspěť k rozhodování** v situacích:

- diferenciální diagnostika mezi bakteriální a virovou infekcí;
- o závažnosti infekce, přičemž nejsou – ještě – manifestní známky sepse s konsenzuálně přijatými atributy v letech 1991, 2001, 2008, 2012 a 2016, sledující rozvoj medicíny těžkých akutních stavů;
- jestliže nejsou vyznačeny klinické známky s přesvědčivou Se a Sp.

Cílem určení PCT je:

- časně rozpoznání bakteriální infekce;
- stanovení skupiny pacientů, u nichž je indikováno zahájení ATB terapie;
- stanovení pacientů, u nichž je možno úspěšnou terapii ATB již ukončit;
- určení pacientů ve zhoršujícím se klinickém stavu a zpřesnit podklady pro aktuální klinické rozhodnutí.

Akutní meningitidy

Určení hodnoty PCT se historicky úspěšně zavedlo do klinické praxe na urgentních příjmech při podezření na bakteriální versus virovou meningitidu. PCT se stal dominantním markerem v porovnání s invazivním vyšetřováním mozkomíšního moku na přítomnost glukózy a bílkoviny a cytologie.

Viallon et al. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1313 – 1316) určil prahovou hodnotu PCT 0,22 ng/ml, oddělující bakteriální meningitidu oproti virové ve 100 %; během let se přijala prahová hodnota pro diferenciální diagnostiku 0,93 ng/ml (Viallon et al. *Presse Med* 2000; 29: 584 – 588).

Nižší Se a Sp PCT se však začala prokazovat spolu s výskytem atypických vyvolavatelů – *Borrelia burgdorferi* a *Mycobacterium tuberculosis*, dále u pacientů s nozokomiálně vzniklou meningitidou a/ nebo u pacientů, kteří byli již léčeni antibiotiky v době odběru vzorku.

Metaanalýza (Simon. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206 – 217) nicméně potvrdila diagnostický význam PCT pro bakteriální meningitidu. Konsenzuálně se posléze stanovila Se = 90 % (95 %, CI 84 – 94 %) a Sp 98 % (95%; CI 97 – 99 %).

Bakteriální sepse

V současné době se zvyšuje význam diferenciální diagnostiky bakteriální infekce až sepse vůči virovým vyvolavatelům při obdobné klinické symptomatologii na urgentním příjmu. CRP je v těchto situacích méně relevantním markerem v porovnání s PCT.

Studie (Simon et al. - viz výše) uzavírá, že PCT poskytne v tomto směru přesnější diskriminaci než CRP v jejich poměru mezi bakteriální a virovou infekcí se Se 92 % vs. 86 % a Sp 73 % pro PCT vs. 70 % pro CRP. Prahové hodnoty byly pro PCT v rozmezí 0,5 – 6,1 ng/ml a pro CRP 6 – 100 ng / ml.

Metaanalýzy (Wacker et al. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 426 – 435) se rovněž věnovaly problému, jak odlišit pomocí PCT hodnot SIRS neinfekčního původu od bakteriální infekce při značné heterogenitě pacientů v primárním záchytu na urgentním příjmu, kdy se PCT hodnoty mohou pohybovat v mezích 0,1 – 15,75 ng/ml. PCT mělo společnou Se 77 % (95% CI 72-81 %) a společnou Sp 79 % (95% CI 74 – 84 %).

Hodnoty se liší podle typu pacienta a jeho diagnózy, podle typu infekce, vyvolávajících patogenů; z toho důvodu se vždy vyhodnocují v kontextu s klinickými projevy.

Ordinace nasazení antibiotik (ATB) při prvním kontaktu

Pro uvedené rozhodnutí je PCT validním markerem především při infekcích dolních dýchacích cest, při komunitní pneumonii (CAP) a při exacerbaci CHOPN.

Hodnoty PCT přispívají k ne/doporučení ordinovat ATB podle souhrnu v tab. 1.

Tab. 1 Kritéria pro nasazení ATB terapie podle hodnocení hodnoty PCT

PCT – ng/ml	Ordinace ATB
≤ 0,1	0
0,1	nedoporučeno
0,25	doporučeno nasazení ATB v klinickém kontextu
> 0,5	zahájení léčby ATB indikováno

Úspěšnost léčby ATB je možné poté sledovat podle reakce a podle pohybu hodnot PCT. Při cílené ordinaci je hodnota PCT rovněž významným indikátorem, kdy ATB léčbu ukončit.

PCT přispívá ke správnému rozhodnutí především u exacerbací CHOPN, méně při CAP. Jeho hodnota je významná nejen pro nasazení ale i pro ukončení ATB léčby. Je pomocným kritériem pro diferencovaný postup při bakteriální a virové infekci. Limituje podávání ATB maximálně 7 – 10 dny pro nejčastější případy. Je výhodným markerem pro rozlišení CAP oproti nasedající nozokomiální pneumonii (HAP) v pokračující intenzivní péči. Podílí se i na rozhodnutí o překladi z intenzivní péče do péče standardní.

PCT a určení závažnosti sepse

PCT slouží jako citlivý marker pro časně stanovení rizika a rozvoje sepse, pro určení její závažnosti u pacientů, masivně iatrogeně ovlivněných, pro rozhodování o umístění pacienta na lůžko intenzivní péče. O daných momentech a korelacích svědčí i výsledky studie ProMISE (Mouncey et al. *New Engl J Med* 2015; 14: 1301 – 1311).

PCT se tím stává i faktorem a kritériem, který se podílí na mortalitě spolu se SAPS a s hodnotou laktátu v séru, popř. s hodnotou IL-6.

CRP a počet leukocytů v krevním obraze se v těchto případech hodnotí především z pohledu stadia a intenzity SIRS.

PCT je přijímán jako významný parametr v algoritmu sepse s prahovou hodnotou 1 ng / ml.

Souhrnné přednosti a limity PCT

PCT je především markerem infekce.

Jeho význam snižuje již zahájené podávání ATB, absence SIRS. Hodnoty se pohybují v časně korelaci se závažností sepse a v kombinaci s klinickými projevy.

Hodnota PCT má přídavný a návodný význam pro preskripci ATB při klinickém podezření na infekci dolních dýchacích cest.

Mají význam pro rozhodování o optimálním postupu na urgentním příjmu při bakteriální meningitidě, bakteriální peritonitidě a při akutní exacerbaci CHOPN.

Hodnoty PCT doplňují klinický pohled na závažnost sepse u komplikovaných a komorbidních pacientů.

Specifické prahové hodnoty jsou v rozmezí 0,20 ng / ml do 1 ng / ml společně s klinickou symptomatologií, s předpokládanými vyvolávajícími patogeny, s intenzitou SIRS, trváním předcházející ATB terapie a podle specifické charakteristiky pacienta – s imunosupresí, s inuodeficiencí, neutropenií, s místem infekčního ložiska apod.

VIALON, A. Procalcitonin used in the emergency room. *Acutecaretesting.org* [online]. August 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://acutecaretesting.org/en/articles/procalcitonin-used-in-the-emergency-room>.

Klíčová slova: Procalcitonin; CRP; Urgentní příjem

Keywords: Procalcitonin; CRP; Emergency room

Kontaminace plicního mikrobiomu střevními kmeny je možná určující pro sepsi a ARDS

Výzkumná skupina univerzity v Michiganu prokázala nezávislou mikrobiální flóru v plicích – druhotný, vnesený plicní mikrobiom, kontaminovaný střevními kmeny.

V současné době se usuzuje, že pacienti v kritickém stavu s druhotným postižením plic jako vzdáleným orgánem, trpí tzv. **disrupcí přirozené mikrobiální populace** daného jedince – vlastního daného a stabilního mikrobiomu v určité oblasti. Může se podílet na patogenезi sepse a ARDS.

Studie

Autoři provedli experimentální studie u zvířat – myši i samostatnou observační klinickou studii u 68 pacientů s ARDS. Plicní mikrobiom u pacientů byl určován geneticky i kultivačně. Podle současných názorů svědčí o dysbióze nebo mikrobiální dysbalanci takto onemocnělého jedince a nastoluje známou filozofickou otázku, zda „ bylo první vejce nebo slepice“.

Poruchy mikrobiomu navozují zánět, protože organismus usiluje eliminovat cizorodou invazi a navodí tím pokračující plicní postižení. Nejedná se přitom o aspirované kmeny z horních dýchacích cest, ale pravděpodobně o invazi střevní mikrobiální populace cestou patologicky prostupné střevní stěny typu GIPS (Global Increased Permeability Syndrome).

Plíce se nyní považují v tomto směru za specifický ekosystém a mikrobiom za specifický orgán, který u kritických pacientů selže v plicích, protože je vytlačen agresivními kmeny střevního mikrobiomu.

Výzkum se soustředí na výskyt, na prediktivní markery translokace střevních kmenů do plic a na jejich roli ve vývoji ARDS. Výzkum vyžaduje diagnostiku četných mikrobiálních komunit, osídlujících střevo, plíce, farynx, subglotický prostor, tracheální rourku, tracheostomickou kanylu a jejich vzájemné patologické záměny.

Mikrobiom je komplexní, patří svým významem ke genomu svého nositele, je variabilní a dynamický. Předpokládal se příznivý účinek podávaných probiotik, např. v profylaxi ventilátorové pneumonie, ale zatím není přínos průkazný. Zkouší se i vliv orální hygieny chlorhexidinem na plicní mikrobiota. Výzkumný trend je obdobný jako u střevního mikrobiomu a studuje se možnost analogické terapeutické manipulace.

DICKSON, Robert P., Benjamin H. SINGER, Michael W. NEWSTEAD, Nicole R. FALKOWSKI, John R. ERB-DOWNWARD, Theodore J. STANDIFORD a Gary B. HUFFNAGLE. Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome. *Nature Microbiology* [online]. 18 July 2016 [cit. 2016-09-21]. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.113. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nmicrobiol2016113>

Klíčová slova: ARDS; Sepse; Plicní mikrobiom

Keywords: ARDS; Sepsis; Lung microbiome

Drábková

ARDS - dávná choroba ve světle nových poznatků

ARDS byl opakovaně definován, ale stále je charakterizován jako nekardiogenní edém plic s oboustrannými, rtg prokazatelnými opacitami, s poklesem plicní compliance a s hypoxemií. Arteriální hypoxemie nereaguje na zvýšení FiO_2 , protože je podmíněna nárůstem plicního zkratu.

Pro ARDS byly stanoveny dva hlavní prahy závažnosti: $\text{paO}_2 / \text{FiO}_2 < 150$ nebo < 100 mmHg, které významně zvyšují akutní mortalitu až na 45 %. Prodlužují potřebu umělé plicní ventilace, zvyšují riziko ventilátorového poškození plic (VILI). Takto závažnou formu lze diagnostikovat až u 20 – 30 % pacientů s ARDS a stává se indikací pro mimotělní membránovou oxygenaci (ECMO).

I poslední berlínská definice ARDS cituje akutní příčinu ARDS jako zánětlivou, vyžadující především umělou plicní ventilaci při selhávání spontánního dýchání. Je prokazatelný vývoj disperzních atelektáz především v dependentních oblastech plic.

Doporučuje se **protektivní umělá ventilace**, která zajistí paO_2 minimálně 60 – 80 mmHg (8,0 – 10,67 kPa), a která nezvyšuje riziko vzniku VILI. Režim musí být zvolen přísně personalizovaně podle mechaniky dýchání, schopnosti a možnosti rozepnutí plic, podle výměny krevních plynů a podle vlivu na plicní a systémovou hemodynamiku.

Neinvazivní ventilace (NIV) se v daných případech nejeví jako přínosná, i když může přechodně snížit nitroplicní zkrat. Zkoušel se i **vysoký příkon ohřátého a zvlhčeného kyslíku** speciálními nosními kanyly, který navíc vytvoří zvýšený endexpirační přetlak (PEEP) a umožní mohutnější eliminaci oxidu uhličitého. Ale ani tyto v poslední době prověřované postupy neměly u závažných forem ARDS úspěch.

CHIUMELLO, D. A short glance at ARDS – an old disease and new facts. *ESA* [online]. 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://newsletter.esahq.org/a-short-glance-at-ards-an-old-disease-and-new-facts/>.

Klíčová slova: ARDS; Rizika; NIV; Vysoký příkon kyslíku

Keywords: ARDS; Risks; NIV; High flow oxygen

Drábková

ARDS a podpora následné kvality života

Klinická studie týmu z Intermountain Medical Center (*Salt Lake City, USA*) se věnovala souboru 616 pacientů, léčených v intenzivní péči s diagnózou ARDS po netraumatických i traumatických akutních příhodách.

Cílem bylo zjistit, jak pacienti vnímají kvalitu svého života 6 měsíců od svého akutního pobytu v intenzivní péči a po propuštění z nemocnice.

Výsledky tým publikoval v online verzi časopisu *Thorax*.

Zásadním poznatkem bylo, že intenzita a úroveň původního postižení se na vnímání a prožívání následné kvality života nepodílela zvláště významně v porovnání s hodnocením řady dalších komponent a omezení předchozího životního stylu; výhrady zahrnovaly nucené stop kouření, zvládnutí obezity, omezující dušnost, zhoršenou možnost pokračujícího profesionálního – kariérního uplatnění; ty byly chápány jako znemožňující příčiny i nároky omezující předchozí životní styl a pojem osobní kvality života.

Rozdílnost náhledu na zachráněný život se mezi intenzivisty a přežívajícími pacienty byla až překvapivá. Postiintenzivnímu průběhu a stavu, komplexnímu postintenzivnímu syndromu se dosud věnovala nedostatečná pozornost. Jeho ověřování se podceňuje a je stále ještě nesystémové, ačkoli intenzivní péči přežívá stále stoupající počet dospělých.

Pacienti trpí dlouhodobou ztrátou netukové tkáně, tělesné hmotnosti a výkonnosti. Přitom jsou povětšinou přesvědčeni, že zvýšený příjem stravy sám o sobě je schopen situaci poměrně pohotově vyřešit. Podceňují rehabilitaci, fyzioterapii i ergoterapii, psychoterapii a trénink kognitivních funkcí i paměti – mnoho složek rekondiční léčby.

Bude třeba zahájit vytvoření nového systému typu „Aftercare and Recovery Clinics“. Těmto novým zařízením je třeba zadat jako jejich hlavní náplň úkoly:

- opuštění nezdravých návyků jako je kouření, nevhodné přejídání a nevhodná volba stravy, a naopak zvýšit pohybovou aktivitu;
- zajistit pacientům psychologickou i sociální podporu;
- ordinovat a kontrolovat správnou pokračující farmakoterapii zejména chronických komorbidit;
- naplánovat, předepsat a kontrolovat personalizovaný rehabilitační a rekondiční program.

Bude třeba výzkumně, systémově i klinicky řešit nově definovaný postintenzivní syndrom, přetrvávající disability i frustrace. Vytvoření nejučelnějšího a účinného systému s jeho integrovanými složkami bez navýšování nákladů se stává velmi významným úkolem pro nejbližší budoucnost.

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Quality of Life. *Health Management* [online]. 1 August 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <https://healthmanagement.org/c/icu/news/acute-respiratory-distress-syndrome-ards-and-quality-of-life>.

Klíčová slova: ARDS; Kvalita života – QoL

Keywords: ARDS; Quality of Life – QoL

Drábková

Diabetes mellitus a komplikace po aortokoronárních výkonech

Diabetes mellitus je nezávislý prediktor řady pooperačních komplikací po aortokoronárních výkonech – bypassech typu CABG. K jejich konkrétním specifikacím dospěl výzkumný tým univerzitních center v Bostonu. Identifikoval v široké analýze nezávislé vztahy mezi pooperačním znovupřijetím do 30 dnů po propuštění z hospitalizace, mezi vznikem uroinfekce, sepse, chirurgickými ranými infekcemi a podáním krevních převodů diabetiků v porovnání s nediabetiky.

Statistika s výsledky byla předložena v r. 2016 na výroční konferenci Society of Cardiovascular Anesthesiologists (abstrakt 11).

Studie, výsledky a zhodnocení

Výsledky znovu svědčí o již dříve prokázané skutečnosti, že pacienti po CABG výkonech s diabetes mellitus 1. typu vykazují dvojnásobné riziko úmrtí v porovnání s nediabeticky (*J Amer. Col. Cardiol.* 2015; 65: 1644 – 1652). Problém vyžaduje zvýšenou pozornost a její zaměření na uvedené nepříznivé údaje. Počet diabetiků totiž obecně narůstá a jejich podíl v koronární chirurgii rovněž. V letech 2007 – 2013 bylo operováno 8 666 pacientů s CABG výkony a 3 287 (38 %) z nich byli pacienti s diabetes mellitus, léčení inzulinem nebo perorálními antidiabetiky.

Pořadí hlavních nezávislých prediktorů pooperačních komplikací a jejich rizikových indexů a dalších údajů je uvedeno v tab. 1.

Tab. 1

Komplikace	RI	95% CI	p
Znovupřijetí do 30. dne	1,379	0,97 – 1,96	0,074
Podání transfúze	1,117	1,02 – 1,23	0,022
Sepse	1,336	0,94 - 1,90	0,106
Rané infekce	1,314	1,04 – 1,66	0,022
Uroinfekce	1,602	1,17 – 2,20	0,004

V souboru diabetiků se nejčastěji jednalo o 30denní znovupřijetí k hospitalizaci po původním propuštění, dále o akutní nedostatečnost až selhání funkce ledvin, o uroinfekci, novou cévní mozkovou příhodu, o sepsi, o komplikace při podání transfuzí peroperačně nebo do 72 hodin pooperačně a o rané chirurgické infekce.

Do souboru přídatných prediktorů komplikací byl zařazen nejen dominantní diabetes mellitus, ale i obezita s BMI > 30 kg / m²; dále ASA kategorie ≥3, kouření, anamnestické kongestivní srdeční selhávání a hypertenze závislá na farmakoterapii.

V diskusi byl rovněž zvážen faktor udržování těsné normoglykemie u diabetiků, prověřovaný již dříve ve studii NICE-SUGAR trial (*New Engl. J. Med.* 2009; 360: 1283 – 1297); ta prokázala, že uvedený

postup s agresivní inzulinovou taktikou s cílem normoglykemie diabetiků je spojena se zvýšením pooperační mortality.

Glykémii nelze totiž vytrhnout z celého reaktivního komplexu vnitřního prostředí a propojené multiorgánové dysfunkce; ty představují systémové velmi závažné onemocnění, ovlivňující prognózu operovaného.

Celé téma si vyžaduje cílenou a navíc komplexní pozornost, která se širě věnuje propojenému metabolismu při diabetes mellitus, nejen hodnotám glykemie.

DOYLE, Ch. Diabetes Predicts Post-op Complications in Cardiac Patients. *Anesthesiology News* [online]. August 4, 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://www.anesthesiologynews.com/PRN-/Article/08-16/Diabetes-Predicts-Post-op-Complications-in-Cardiac-Patients/37207>.

Klíčová slova: Pooperační komplikace; Diabetes mellitus; Aortokornární výkony – CABG

Keywords: Postoperative complications; Diabetes mellitus; Coronary artery bypass graft – CABG

Drábková

Širokospektrá antibiotika versus jejich úzké spektrum – strategie u traumpacientů

Traumpacienti, nejčastěji muži mladších věkových skupin a do doby akutní příhody zdraví, bez předchozí expozice antibiotikům, mají časně pneumonie po aspiraci ústní flóry. Jejich vyvolavatelé jsou citliví na běžná antibiotika s úzkým spektrem. Klinické známky pneumonie se projeví již mezi 1. až 4. dnem po příjmu těchto pacientů s tracheální intubací a při umělé plicní ventilaci.

Nicméně až 27 % uvedených pacientů nemusí daným kritériím odpovídat; mohou být zastoupeny i poměrně rezistentní patogeny a na konci 4. dne s umělou ventilací se na ventilátorové pneumonii (VAP) již podílejí vlastními kmeny. Situace se projeví rezistencí na původní, empiricky podané antibiotikum; to nyní působí jen na část původní flóry. Výsledky mikrobiologické diagnostiky a pozitivní kultivace se začínají překrývat a strategii je třeba změnit ve směru k širokospektrým antibiotickým přípravkům.

Studie

Studie byla provedena na kalifornské univerzitě v San Franciscu jako retrospektivní v traumacentru 1. úrovně u 214 traumpacientů s VAP v průběhu let 2011 – 2014.

VAP byla definována klinickým podezřením na pneumonii a při pozitivních výsledcích kultivací aspirátu z trachey v koncentraci výskytu $\geq 10^6$.

Pacienti byli zařazeni do souboru časně VAP (ve dnech 1 – 4): n = 99; 46 %, a pozdní VAP (≥ 5 dnů): n=115; 54 %. Demograficky byli pacienti srovnatelní, ale skupina s pozdní VAP utrpěla závažnější trauma.

Pacienti ve skupině časně VAP byli vnímavější k antibiotikům s úzkým spektrem (73 % vs. 57 %; $p=0,02$). Kultivace jejich vzorků byly méně propojeny s nemocničními patogeny (27 % vs. 47 %; $p=0,003$).

Při správné antibiotické léčbě se mortalita obou skupin nelišila, ale pacienti s pozdní VAP byli v intenzivní péči hospitalizováni delší dobu.

Hodnocení a závěry

Výskyt VAP v patientské traumapopulaci byl častější při závažné poruše bdělosti a vědomí v důsledku mozkolebečních poranění, při vysokém riziku aspirace, při poranění hrudníku a při protrahovaném umělém zajištění dýchacích cest. VAP je za těchto podmínek problémem – nikoli „zda vznikne, ale kdy vznikne“.

Patogeny při časných VAP, citlivé na běžná antibiotika, zahrnují: zlatého stafylokoka, rezistentního na meticilin - MRSA, *Haemophilus influenzae*, kolibacilární flóru. Při pozdních VAP se významně podílí multirezistentní nemocniční flóra – MRSA, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* sp.

I při správné terapii jsou pozdní VAP spojeny s větší úmrtností. Ta se váže i k lokalizaci traumatu. Celková závažnost a prognóza přežití souvisí především s traumatem hlavy a hrudníku, s prodlouženou závislostí na umělé plicní ventilaci.

V této skupině jsou jako první volba indikována širokospektrá antibiotika – již v úvodu empiricky a následně deeskalačně podle výsledku kultivací.

SIMPSON, Jeffrey, Jennifer HUBBARD, Phu TRAN, Rachel DIRKS, Melissa REGER a James DAVIS. Empiric Antibiotic Selection For Ventilator-Associated Pneumonia In Traumatically Injured Patients. Abstract 1109. In: *Critical Care Medicine* [online]. 2015, **43** (12), 279 [cit. 2016-09-21]. DOI: 10.1097/01.ccm.0000474940.78941.62. ISBN 10.1097/01.ccm.0000474940.78941.62. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage>

ROSENTHAL, M. Narrow-Spectrum Antibiotics Better for VAP in Trauma Patients. *Anesthesiology News* [online]. July 13, 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://www.anesthesiologynews.com/Clinical-Anesthesiology/Article/07-16/Narrow-Spectrum-Antibiotics-Better-for-VAP-in-Trauma-Patients/36895>

Klíčová slova: Traumapacienti; VAP; ATB s úzkým a širokým spektrem

Keywords: Trauma patients; VAP; Narrow- and broad-spectrum antibiotics

Drábková

Masový výskyt infekcí s *Burkholderia cepacia*

Náhlý masivní výskyt patogenu *Burkholderia cepacia* a komplexních infekcí ventilodependentních pacientů v intenzivní péči ve 47 případech v pěti státech USA v poslední době je velmi varovný. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) uvádějí, že počet infekcí může být dokonce podstatně vyšší, a to i v dalších státech USA na jejich ICU. Masivní výskyt se vyskytl náhle na konci června 2016

a pokračuje. CDC varuje před užíváním kapalných přípravků např. změkčovadel stolice u kritických, imunosuprimovaných a uměle ventilovaných pacientů.

Burkholderia cepacia je běžně přítomna v prostředí a zdravou populaci nijak neohrožuje. Je ale zásadním patogenem zejména pro pacienty s cystickou fibrózou, u nichž je vyvolavatelem plicních infekcí. Jedním z rizikových prostředků náhlého masivního výskytu může být kontaminace změkčovadel stolice, a to i u pacientů bez cystické fibrózy.

Podobným náhlým infekcím s výskytem ve větším počtu je třeba vždy věnovat i epidemiologickou pozornost s okamžitým ohlášením a prověřením podezření na kontaminaci podávaných přípravků.

ROSENTHAL, M. Multistate Outbreak of *Burkholderia cepacia* Infections. *Anesthesiology News* [online]. July 15, 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://www.anesthesiologynews.com/Web-Only/Article/07-16/Multistate-Outbreak-of-em-Burkholderia-cepacia-em-Infections/37101>

Klíčová slova: *Burkholderia cepacia*; Masové infekce v intenzivní péči; Kontaminace medikamentů; Cystická fibróza

Keywords: *Burkholderia cepacia*; Mass infections in intensive care; Medicaments contamination ; Cystic fibrosis

Drábková

VANISH studie: Vazopresin versus noradrenalin?

Multicentrická randomizovaná studie se věnovala srovnávání časného zahájení v podání vazopresinu a noradrenalinu při septickém šoku u dospělých pacientů z pohledu jejich vlivu na renální funkce.

VANISH studie (VAsopressin vs. Noradrenalin as Initial therapy in Septic sHock) a její výsledky byly podrobně uveřejněny v JAMA. Zcela základní poznatek vyzněl ve smyslu, že se **působení vazopresinu a noradrenalinu na funkce ledvin, zatížených šokem, popř. se známky akutního poškození jejich funkcí (AKI – acute kidney injury), v zásadě neliší.**

Studie

Výzkumná londýnská skupina rozdělila pacienty se septickým šokem náhodným výběrem do dvou skupin; společným znakem byla vstupní indikace podání vazopresoru při oběhové rezistenci na podání vstupní objemové resuscitační dávky tekutin, a to nejdéle do 6 hodin od nástupu klinických známek šoku.

Zkoumaný soubor byl rozdělen do skupin podle podání:

- vazopresin + hydrokortizon: n = 101;
- vazopresin + placebo: n = 104;

- noradrenalin + hydrokortizon: n = 101;
- noradrenalin + placebo: n = 103.

Výsledky

Celý soubor zahrnul 409 pacientů s mediánem 66 let věku.

Čas – medián ve studii byl po podání přípravku 3,5 hodiny po stanovení diagnózy šoku a po zahájení tekutinové nálože.

Výsledky byly zhodnoceny za prvních 28 dnů z pohledu uchování funkční výkonnosti ledvin – zda vznikla / nevznikla v určitém časovém pohledu na klinickou trajektorii - a to u přeživších i u zemřelých pacientů.

Skupina vazopresinu:

Přeživší pacienti bez AKI: 94 / 165 = 57 %.

Medián času u nepřeživších, kteří měli AKI, byl až po uplynutí 9 dnů.

Skupina noradrenalinu:

Přeživší pacienti bez AKI: 93 / 157 = 59 %.

Medián času u nepřeživších, kteří měli AKI, byl až po uplynutí 13 dnů.

Hodnocení

Mimotělní podpora funkce ledvin – CRRT byla indikována méně často ve skupině s vazopresinem než ve skupině s noradrenalinem.

Mortalita se v obou skupinách vzájemně nelišila. Počet dnů s projevy AKI se nelišil ve skupině s podáváním vazopresinu od skupiny s podáváním noradrenalinu.

Výsledek sice nepovede k indikačnímu upřednostňování vazopresinu před noradrenalinem v první volbě. Přesto při hodnocení důvěryhodnosti – CI (confidence interval) je přínos významný na straně vazopresinu a vyžaduje další výzkumné rozpracování.

Ve skupině vazopresinu byly zaznamenány nižší potřeba CRRT, vyšší diuréza a nižší hodnoty kreatininu v séru v prvním týdnu po zahájené léčbě septického šoku. Snížení nutnosti CRRT je výhodné medicínsky – je nižší riziko komplikací – a průběh je méně náročný personálně i ekonomicky.

Zatím nicméně zůstane první volbou noradrenalin.

Study: Vasopressin vs. Norepinephrine in Septic Shock - VANISH trial. *Health Management* [online]. 2 August 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <https://healthmanagement.org/c/icu/news/study-vasopressin-vs-norepinephrine-in-septic-shock-vanish-trial>.

Klíčová slova: Septický šok; Vazopresin; Noradrenalin

Keywords: Septic shock; Vasopressin; Norepinephrine

Drábková

Zdravotní stav a kvalita života horší než smrt – nový problém

V současné odborné literatuře jsou stále častěji uváděny studie, které zpracovávají názory pacientů na prohlubující se rozdíly mezi zachráněným životem a subjektivně vnímanou a prožívanou kvalitou svého dalšího a výsledného života.

Přežití akutních kritických stavů se zvyšuje, ale pacienti a jejich rodiny do velké míry očekávají po úvodním ohrožení života a zlepšení kritického stavu i návrat zdraví nebo alespoň návrat předchozího zdravotního stavu, který považovali za přijatelný v kvalitě jeho prožívání.

Obecně za málo únosnou až neúnosnou kvalitu života považují pacienti inkontinenci moče a stolice a závislost na invazivní umělé plicní ventilaci. Více než polovina pacientů hodnotí kvalitu svého života jako rovnající se smrti při závislosti na sondové výživě, popř. na výživě cestou PEG, upoutání na lůžko, demenci, potřebu 24/7 péči další osoby.

Publikace v srpnovém čísle 2016 JAMA Internal Medicine uvádí nejen statistická data, ale poukazuje na skutečnost, že soudobá dlouhodobá a následná intenzivní péče nabízí již prostředky, zdokonalující kvalitu života i ve velmi hendikepovaných stavech.

V kvalitativním výzkumu u 180 hospitalizovaných pacientů ve věku nad 60 let odpověděli pacienti s malignitou, s chronickým srdečním selháváním kategorie III-IV, s hemato-onkologickými diagnózami, při pokročilé CHOPN a restriktivních plicních chorobách, a to v následujícím pořadí 5bodové Likertovy stupnice (horší než smrt - daleko lepší než smrt):

- Inkontinence moče a stolice.
- Plná závislost na umělé plicní ventilaci.
- Trvalé upoutání na lůžko.
- Stálá zmatenost.
- Závislost na podávání stravy enterální cestou.
- Trvalá závislost na péči další osoby.
- Trvalý pobyt doma.
- Mírná trvalá bolest.
- Upoutanost na invalidní vozík.

Studie a její výsledky byly poté v diskusi expertů kritizovány pro přílišnou jednoduchost a příliš vystupňované negativní vnímání.

Nicméně studie a její výsledky prokazují nutnost opakovaného rozhovoru s pacienty o jejich volbě dalších navrhovaných terapeutických postupů a o jejich představách o možnosti životní adaptace.

Klíčová slova: Zdravotní stav; Kvalita života; Smrt, Likertova stupnice

Keywords: Healthstate; Qualityoflife; Death, Likertscale

Drábková

Personalizované „smartcards“ pro umělou plicní ventilaci

Uměle ventilovaní pacienti vyžadují konkrétní, přísně personalizovaný program k optimalizaci jejich umělé plicní ventilace.

Zcela obecně se doporučuje zahájit protektivní ventilaci dechovými objemy (VT) 6 – 8 ml / kg thm., propočtené k ideálnímu BMI. Ten je výhodný, protože dechové objemy se neodvíjejí od konkrétní tělesné hmotnosti daného pacienta. Mění se především v závislosti na tělesné výšce a na pohlaví pacienta.

Ale tento přístup je zachováván pouze na 30 % pracovišť, která pacienty uměle ventilují. Většinou se odhadne pouze tělesná hmotnost pacienta, nikoli jeho výška. Ošetřující personál není zvyklý pracovat s ideálním BMI.

Situaci mohou významně zlepšit předpřipravené propočtové „smartcards“, protože nabízejí správný úvodní propočet VT pro pacienta, s nímž lze dále cíleně pracovat.

Studie

Výzkumný tým tuto hypotézu ověřoval retrospektivně podle údajů ve zdravotnické dokumentaci všech pacientů, kteří byli v Mercy Philadelphia Hospital uměle ventilováni cestou tracheální rourky v období 1. října 2014 – 28. února 2015.

Byla srovnávána jejich reálná umělá ventilace a zvolené VT s nově, retrospektivně propočtenou k jejich ideálnímu BMI – příslušné vstupní údaje pro propočet byly v jejich zdravotnické dokumentaci uvedeny.

Do souboru bylo zařazeno celkem 192 pacientů; 127 pacientů bylo ve skupině před intervencí (I.) a 65 pacientů bylo v postintervenční skupině (II.). Průměrný věk pacientů v obou skupinách byl srovnatelný: I. 63 +/- 17 let; II. 59 +/- 15 let.

Ve skupině I. byl daleko větší rozptyl zvolených parametrů – dechového objemu VT než 6 – 8 ml / kg ideální BMI, a to ve 31,5 % případů v porovnání se skupinou II., kde analogický údaj byl 12.31 %; $p = 0,004$.

Úspěšnost umělé ventilace se významně zlepšila po personalizaci programu podle jejich ideálního BMI podle doporučujících „smartcards“. Ty jsou připraveny s usnadňujícími nomogramy pro propočet u lůžek jednotlivých ventilovaných pacientů.

ROSENTHAL, T. Education and Intervention Needed To Get Settings Right for Ventilated Patients. *Anesthesiology News* [online]. July 15, 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://www.anesthesiologynews.com/Clinical-Anesthesiology/Article/07-16/Education-and-Intervention-Needed-To-Get-Settings-Right-for-Ventilated-Patients/36894>

Klíčová slova: Umělá plicní ventilace intubovaných pacientů; Ideální BMI; Smartcards pro UPV - VT

Keywords: Mechanical ventilation of intubated patients; Ideal BMI; Smartcards for MV – VT

Drábková

Při HAP, VAP stačí podávat cílené antibiotikum sedm dnů

Nová metodická doporučení IDSA a ATS v USA v současné době doporučují podávat cílená antibiotika při HAP (hospital acquired pneumonia) a VAP (ventilator associated pneumonia) po kratší dobu – sedm nebo dokonce ještě méně dnů oproti dřívějším doporučením z roku 2005.

Volba ATB se odvíjí nejen od nálezů pacienta, ale i od mikrobiální situace v daném zdravotnickém zařízení a od epidemiologické situace na jeho jednotkách intenzivní péče – ICUs. Tato situace se pravidelně monitoruje a přizpůsobuje aktuálnímu výskytu a citlivosti / rezistenci v systému GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) a podle jeho metodologie.

Inovace předchozích metodických doporučení z roku 2005 byla zpracována a schválena konsenzuálním panelem odborníků, v němž byli zastoupeni infekcionisté, pneumologové a intenzivisté.

Use Short Courses of Antibiotics To Treat HAP and VAP. *Anesthesiology News* [online]. July 18, 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://www.anesthesiologynews.com/Web-Only/Article/07-16/Use-Short-Courses-of-Antibiotics-To-Treat-HAP-and-VAP/37110>

KALIL, Andre C., Mark L. METERSKY, Michael KLOMPAS, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* [online]. July 14, 2016 [cit. 2016-09-21]. DOI: 10.1093/cid/ciw353. ISBN 10.1093/cid/ciw353. Dostupné z: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/ciw353>

Klíčová slova: HAP, VAP; Antibiotika – současná doporučení

Keywords: HAP; VAP; Antibiotics – recent guidelines

Drábková

Anxiolytika a analgetika v těhotenství a možná příčina vrozených vad a defektů

Pregabalin se často ordinuje k léčbě bolesti, epilepsie, úzkostných stavů a dalších porušených funkcí mozku. Je indikován při fibromyalgii, při neuropatické bolesti např. při diabetes mellitus, po míšním traumatu, při bolesti po herpetickém pásovém oparu. Off-label se podává při úzkostných stavech pacientů i při dalších rozladách. U žen, které užívaly pregabalin v prvním trimestru, byl však zaznamenán trojnásobný výskyt vrozených vad novorozenců.

Studie

Ve studovaném souboru 116 těhotenství s užíváním pregabalinu v I. trimestru mělo sedm žen novorozence s vrozenými vadami. U 580 kontrolně sledovaných těhotných žen, které v prvním trimestru pregabalin neužívaly, se vyskytlo pouze 12 případů závažnějších vrozených vad. Do souborů nebyla zařazena pozorování s chromozomálními aberacemi.

Závažnější vrozené vady zahrnovaly srdeční anomálie, anomálie CNS nebo i jiných orgánů. U žen, užívajících v rizikovém období pregabalin, byl šestinásobně vyšší výskyt vrozených vad u novorozenců v porovnání s těhotnými, které pregabalin v těhotenství neužívaly, a to v následujícím poměru:

- Užívání pregabalinu: čtyři případy u 125 těhotných (3,2 %) s postižením CNS;
- Bez užívání pregabalinu: tři případy u 570 těhotných (0,5 %) s postižením CNS.

Indikace podávání pregabalinu u těhotných ve studii:

- 115 žen – neuropatická bolest;
- 39 žen při psychiatrické diagnózy vč. deprese, úzkosti, bipolární poruchy a psychózy;
- pět žen při epilepsii;
- jedna žena při syndromu neklidných nohou.

Celkem 77 % žen zahájilo léčbu pregabalinem ještě před koncepcí. Ukončily užívání ihned, jakmile zjistily, že jsou těhotné, tj. nejčastěji jej užívaly ještě prvních šest týdnů gravidity. Přitom 22 žen (13 %) kromě pregabalinu užívalo i další antikonvulziva.

Podle dosavadních poměrně malých sledovaných souborů nelze činit definitivní závěry a formulovat přesné kontraindikace. Pokud těhotné musí a chtějí pregabalin užívat, zejména v prvním trimestru těhotenství, kontrolují se jeho hladiny i stav a vývoj plodu.

Drug Used for Pain, Anxiety May Be Linked to Birth Defects. *Clinical Pain Medicine* [online]. July 16, 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://www.painmedicineneeds.com/Clinical-Pain-Medicine/Article/07-16/Drug-Used-for-Pain-Anxiety-May-Be-Linked-to-Birth-Defects/36827/ses=ogst>.

Klíčová slova: Pregabalin a těhotenství; Vrozené vady

Key words: Pregabalin and pregnancy; Birth defects

Drábková

Antivirotika patří mezi nejnákladnější léky

Mezi pět nejdražších léků podle rozsáhlých a podrobných propočtů Medicaid patří tři specifické přípravky ze skupiny antivirotik:

- proti hepatitidě C: sofosbuvir (Sovaldi) a kombinovaný ledipasvir-sofosbuvir (Harvoni);
- proti HIV kombinovaný přípravek tenofovir disoproxil-emtricitabin (Truvada).

Specifické léky představují plných 34 % z 50 nejdražších léků, a 6 % léků, předepisovaných ambulantním pacientům. Nicméně náklady na farmaka se odvíjejí i od četnosti preskripce a zde se zastoupení skupin i pořadí odlišuje.

V čele jsou přípravky behaviorální léčby – lisdexamfetamin dimesylát a hydrokodon-acetaminofen. Kromě uvedených údajů se podílí na vysokých nákladech i skupina 17 léků, které splňují obě kritéria. Sedm z nich jsou antivirotika; dále se zařazuje aripiprazol jako antidepresivum, vhodný i pro bipolární poruchu a schizofrenii.

V souboru 50 nejdražších léčiv patří 75 % z nich do pěti základních skupin:

- 20 % tvoří antivirotika;
- 16 % jsou zastoupeny léky pro astmatiky;
- 14 % - léky ordinované při ADHD;
- 12 % - antipsychotika a antimanicky účinkující léky;
- 10 % - antidiabetika.

Nehledě na ekonomické stránky jsou v braní a v záznamu anamnézy nutné dotazy i v tomto novém pojetí farmakoterapie a volby přípravků, protože interakce v anesteziologii a v intenzivní medicíně lze očekávat. Pacienti znají a předkládají především jejich firemní názvy.

SHAW, G. Antivirals Among Medicaid's Most Costly Drugs. *Pharmacy Practise News* [online]. August 2, 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://www.pharmacypracticenews.com/Policy/Article/08-16/Antivirals-Among-Medicaid%E2%80%99s-Most-Costly-Drugs/37253>.

Klíčová slova: Antivirotika; Nákladné léky

Keywords: Antivirals; Costly drugs

Drábková

Pro širší rozhled – Ad informandum

Je anestezie plodu indikována při instrumentálním ukončení těhotenství ve 20. týdnu?

V současné době se diskutuje ve státě UTAH – USA medicínsko-právní problém, zda je třeba podat anestezii, potentní analgosedaci plodu při umělém přerušení těhotenství ve 20. týdnu gravidity, popř. i později, aby plod netrpěl bolestí při tomto pro něho terminálním výkonu.

Bolest u plodu, její vznik, percepce, popř. zpracování jsou posuzovány nejednoznačně, až bipolárně k 20. týdnu jeho intrauterinního stáří a případně i později.

Zastánci názoru, že ve 20. týdnu těhotenství jsou již u plodu připraveny všechny potřebné struktury a funkce, které k pociťování a prožívání bolesti umožňují, jsou v opozici k neurofyziologům, kteří tento stav zpochybňují.

Hormonální reakce na bolestivé podněty lze v těchto situacích již prokázat. Pro fetální chirurgii je fetální anestezie zpracována a podávána. Její účinnost se testuje na chování stresových hormonů.

Receptory pro bolest jsou ke 20. postkoncepčnímu týdnu již vytvořeny a propojeny na thalamus a podkorové oblasti (viz www.doctorsonfetalpain.com).

Nicméně oponenti zastávají názor, že i za této situace není plod ještě schopen bolest cítit, chápat a zpracovávat.

Téma bylo již před řadou roků přehledně pojednáno v publikaci *Fetal pain: A systemic multidisciplinary review of the evidence* v JAMA 2005; 294: 947 – 954.

Autor zde uvádí, že teprve ve 29. – 30. postkoncepčním týdnu jsou thalamo-kortikální dráhy plodu schopny funkce. Předchozí percepce není možná, nejsou specifické pro nociceptivní stimuly a kortikální zpracování. Jejich pokračující vývoj a propojení do intrakortikálních sítí je zřejmý až po 24. postkoncepčním týdnu, kdy je již vytvořeno propojení do mozkové kůry plodu s určitým vědomím.

Plod podle současných názorů není však in utero schopen plné bdělosti a je udržován ve svém chemickém prostředí v trvalém stavu podobném spánku bez bdělosti nebo sedace. Tento stav také potlačuje vyšší kortikální aktivaci, nutnou pro vnímání bolesti.

Anestezie při fetální chirurgii, která nekončí ukončením těhotenství a života plodu, má za cíl nejen analgezii, ale i inhibici nežádoucích pohybů plodu; má dosáhnout děložní atonie a tím umožnit přesný chirurgický postup, má zabránit děložním kontrakcím a odlučování placenty.

Bolest je komplexní fenomén a u plodu pro ni nelze užívat koncepční kritéria jako u dětí nebo dokonce dospělých jedinců.

Vývojová embryologie prokazuje, že spojení a propojení v mozku, potřebná pro vnímání a zpracování bolesti, jsou vytvořena od 26. postkoncepčního týdne dále a že předchozí reakce plodu

jsou pouze odrazem reflexních oblouků na stimuly. Analogie lze demonstrovat u anencefalických novorozenců.

Bolest je navíc subjektivní a emocionální zkušenost, která vyžaduje bdělost pro chápání stimulu jako bolestivého. Plné a přesné neurofyziologické vyjasnění pro plod v jeho intrauterinním vývoji dosud není k dispozici a názory jsou označovány za konfuzní a medicínsko-právně a legislativně neuchopitelné.

Umělá přerušování těhotenství ke 20. postkoncepčnímu týdnu jsou nicméně vzácná – v Utahu v USA je evidováno 17 případů ročně – výskyt je přibližně 1,2 % ze všech umělých přerušování těhotenství.

Jejich indikací je nejčastěji anomálie plodu, která nepříznivě ovlivňuje viabilitu plodu. Výkon umělého přerušování těhotenství indikuje anestezii / analgezii pro ženu; problém plodu z tohoto pohledu zatím nebyl ani není odborně a medicínsko-právně v tomto státě vyřešen, i když je diskutován a spojen s návrhem nového zákona.

Celková fetální anestezie je navíc za těchto situací problematická. Prostup látek placentou není jednotný; nelze jej řídit cestou těhotné ženy. Podání by mohlo pro ženu znamenat významně zvýšené přídatné riziko.

Nejčastěji lze užít lehkou sedaci / analgosedaci v kombinaci s paracervikální blokádou. Důraz se klade na udržení oxygenace a příznivých oběhových parametrů u těhotné, které jsou určitou zárukou komfortu plodu.

Stejná filozofie a postup jsou zřejmě přijatelné jako optimální i pro umělé přerušování těhotenství ke 20. týdnu gravidity.

Není vůbec domyšleno a zpracováno např. podání fentanylu i.v. – bylo by vhodné podat přípravek i.v. těhotné? Intraamniálně? Transabdominální cestou? V jakém dávkování, určeném pro plod?

Ženy nyní podepisují informovaný souhlas za sebe, nikoli samostatně i za plod. Autonomie plodu se právně diskutuje. Lékařka Dr. Torres popisuje pro CNN případ úmrtí dítěte během porodu, protože těhotná pacientka nedala souhlas k okamžitému císařskému řezu z indikace akutní tísně plodu. Neexistuje přesné právní vyjádření autonomie plodu a role těhotné/rodičky v daných případech.

Odborně medicínské i medicínsko-právní téma je nadále v jednání a je diskutováno nejen ve státě Utah v USA.

MCCAUSLAND, Ch. Utah Fetal Anesthesia Law for Abortions At 20 Weeks Prompts Debate and Confusion. *Clinical Pain Medicine* [online]. July 15, 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://www.painmedicineneeds.com/Policy-Management/Article/07-16/Utah-Fetal-Anesthesia-Law-for-Abortions-At-20-Weeks-Prompts-Debate-and-Confusion/36814>.

Klíčová slova: Fetální anestezie; Medicínsko-právní problémy těhotenství

Keywords: Fetal anaesthesia; Medicolegal problems of pregnancy

Drábková

Injekční diagnostické 3D mikrokamery pro budoucnost

Výzkumná a vývojová skupina univerzitní nemocnice ve Stuttgartu navrhla a vyvinula multičočkovou a proto 3D zobrazující bateriovou mikrokameru o průměru 600 μ m. Čočky, které jsou přibližně velikosti zrnka soli, jsou autonomní endoskopy, které lze jako komplexní bateriovou kameru injekčně vpravit do tkáně. Zde je takto možná bezprostřední diagnostika patologického stavu a aktuální poruchy orgánu, tkáně s laserovou dokumentací.

Systém kombinuje poslední inovace fibroskopických zobrazovacích možností v buněčné biologii, nové světelné možnosti, integrované detektory a emisní možnosti, miniaturní drony a roboty. Zaostří na obrazy ze vzdálenosti 3 mm a vede fiberoptickým vláknem obrazy až na vzdálenost 1,7 m s možností 3 D tisku.

Nové možnosti a metody byly uveřejněny v Nature Photonics 17. června 2016. Celý zobrazovací systém je možno vsunout do standardní injekční jehly a zavést jej do lidského orgánu, dokonce i do mozku, jak experimentálně ověřili pracovníci 4th Physics Institute and Research Center (SCoPE) za vedení Timo Gissibla, PhD na univerzitě ve Stuttgartu. Metodu lze nabídnout medicíně i průmyslovému sektoru.

Injectable Micro-Camera Could Be the Future of Health Imaging. *Hospimedia* [online]. July 14, 2016 [cit. 2016-09-21]. Dostupné z: <http://www.hospimedica.com/surgical-techniques/articles/294765087/injectable-micro-camera-could-be-the-future-of-health-imaging.html>.

Klíčová slova: Diagnostická injekční mikrokamera

Keywords: Diagnostic injectable micro-camera

Drábková

Brusel 2016 – Aktuální problematika intenzivní péče a urgentní medicíny – vybrané kapitoly

A. Kazda, ÚLBDL, 1. LF UK a VFN, Praha

Tak jako každoročně proběhlo i letos v kongresovém centru v Bruselu ve dnech 15. až 18. března již 36. Mezinárodní sympóziu intenzivní péče a urgentní medicíny. Počet registrovaných účastníků, včetně zástupců firem, zajišťujících výstavu, překročil 6200 osob. A stejně tak jako každoročně při této příležitosti editoval a vydal prof. J. L. Vincent, hlavní organizátor symposia známou modrou knihu: „Annual Update of Intensive Care and Emergency Medicine 2016“. Obsahuje souborné, aktuální přehledy z řady oblastí problematiky metabolismu, diagnostiky a terapie kritických stavů. Řada kapitol je věnována přehledným informacím o tom, kam se diskutovaná problematika ubírá, k jakému budoucímu využití současné výzkumy a nové poznatky směřují. Je hodnoceno nejen přežití kritických stavů na jednotkách intenzivní péče, ale i jejich dlouhodobá prognóza včetně kvality života. Přehledy jsou sepsány špičkovými světovými odborníky, nepřekrývají se s přednáškami ani postery na sympóziu, pouze vycházejí při jeho příležitosti, aby obohatily světovou odbornou veřejnost.

Pro informaci čtenáře uvádíme přehled jednotlivých tematických bloků a počty prací, v nich obsažených: infekce a antibiotika (4), sepse (3), renální problematika (4), terapie tekutinami (1), krvácení (1), kardiovaskulární systém (4), oxygenace a respirační selhání (6), břišní problematika (1), metabolická podpora (3), etika (3), nové technologie (2), jednotky intenzivní péče: směřování výzkumů (4).

V dalším textu je referováno o některých vybraných tématech z jejich široké nabídky.

Interpreting Procalcitonin at the Bedside (3-14)

J. Fazakas, D. Trásy, Z. Molnár

Úvod

Časná detekce infekce a bezprostřední začátek resuscitace souběžně s odpovídající antimikrobiální terapií dávají nejlepší šance na přežití těžké infekce. Zatímco orgánové selhání lze pomocí objektivních příznaků a laboratoře poměrně dobře diagnostikovat, neplatí to o průkazu infekce a její příčiny. Nespecifické známky infekce jsou tělesná teplota a počet leukocytů. Po biomarkerech přispívajících k této diagnóze je pátráno desetiletí. Z nich nejvíce studovaný je prokalcitonin (PCT). Jsou pozitivní studie, prokazující, že terapie řízená PCT omezuje indikaci antibiotik i dobu jejich podávání, aniž zhoršuje prognózu. Jiné studie vyznívají v tomto smyslu negativně. Pochopit limity výpovědi prozánětlivých biomarkerů vyžaduje vycházet z imunologického pozadí kriticky nemocných. Dávat výsledky dosavadních studií do kontextu a vycházet z patomechanismu sepse a systémového zánětu, které jsou generovány především individuální reakcí nemocného, to vše může vysvětlovat výše uvedené rozdíly v interpretaci PCT.

Sepse a její definice

Termín septický syndrom je znám od konference v Las Vegas roku 1980 a byl výsledkem randomizovaných pokusů výzkumných pracovníků, které vedl R. Bone. Tito autoři později publikovali práci „Septický syndrom: validní klinická jednotka“. K takto definovanému onemocnění vyžadovali klinici nějaký jediný laboratorní test s vysokou citlivostí i specifitou pro diagnózu sepse. Bohužel nic takového dosud není a zřejmě nebude k dispozici.

Klasické příznaky septického syndromu jako jsou horečka/hypotermie, leukocytóza/leukopenie, tachykardie a hypotenze se vyskytují u daleko širšího nespécifického množství nemocných. V roce 1992 byla svolána nová konsenzuální konference. Ta definovala “konsenzuální kritéria” sepse užívaná později desítky let ve výzkumu i klinické praxi. V nedávné publikaci „Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock“. *Intens. Care Med.* 2012; 39:165-228 jsou rozvedena další kritéria pro definici sepse. Ale i tyto pokyny byly později podrobeny kritice.

Tento stručný přehled ukazuje, že sepse je trvalou výzvou pro intenzivní medicínu déle než 30 let. Obtíž v definici sepse spočívá v její komplexní patofyziologii, ovlivněné individuálními variacemi v odpovědi nemocného. Navíc diagnostické laboratorní i radiologické testy mají v mnoha oblastech medicíny vysokou citlivost a specifitu. Ale v případě sepse je situace odlišná a to ztěžuje jak diagnózu, tak interpretaci výsledků klinických studií.

Od lokalizovaného úrazu k cytokinové bouři

Imunitní systém představuje komplexní síť a imunitní odpověď na patogeny je závislá jak na vrozených, tak na adaptivních složkách, dynamicky definovaných jako síly pro- a protizánětlivé. Vrozený imunitní systém (zahrnující systém komplementu, fagocyty a přirozené zabíječe) je odpovědný za vyhlazení invadujícího agens. Adaptivní imunitní systém kontroluje celý proces a drží ho lokalizovaný v místě inzultu. Běžně jsou tyto systémy v rovnováze. Vrozený systém rozeznává antigeny především díky molekulárním vzorům spojeným s patogeny (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs) lipopolysacharidových struktur (LPS) na povrchu invadujících patogenů. Pokud dochází k nerovnováze z dysregulace pro- a protizánětlivých sil ve prospěch prvních, rozšiřuje se místní reakce do systémové odpovědi napadeného, označované jako cytokinová bouře. Překvapující zjištění bylo, že po popáleninovém traumatu, ischemii-reperfuzi, při pankreatitidě i rozsáhlých operacích jsou uvolňovány stejné nebo podobné molekuly jaké jsou nacházeny v PAMPs. Jsou uvolňovány z mitochondrií zraněných a/nebo stresovaných buněk a mohou rovněž vést k cytokinové bouři. Tento proces, který provází zranění tkání je nazýván „damage-associated molecular patterns“ – DAMPs). Tato podobnost vzniká díky faktu, že bakterie i mitochondrie mají obdobné genetické pozadí a lze tak vysvětlit, proč traumatem tkání indukované DAMPs a bakteriální infekcí indukované PAMPs se projevují obdobnou odpovědí metabolickou i manifestací klinickou.

Úloha PCT v diagnóze infekce

Poznat zda vznik kritického stavu je zaviněn infekcí, je zásadní. Jde-li o infekci, začíná se terapie antibiotiky, není-li nemocný infekční, jsou antibiotika nežádoucí. Diagnóza infekce na JIP není snadná a vyžaduje přístup z více stran. Základní jsou samozřejmě klasické klinické příznaky, zmíněné již výše. Bohužel jsou nespecifické, nejsou ani jasnými indikátory infekce. K doplnění tohoto nedostatku slouží biomarkery zánětu. Všechny mají své přednosti i limity, ale žádný není ideální. Biomarkery mohou podporovat diagnózu, ale nejsou schopny stoprocentně rozhodnout mezi zánětlivou odpovědí na infekci a odpovědí na neinfekční závažný stav. Důvodem je komplexní, překrývající se patomechanismus při PAMPs a DAMPs.

Dva markery jsou nejčastěji užívány v diagnostice infekce/sepse: PCT a CRP (C-reaktivní protein). Omezením výpovědní hodnoty CRP je pomalý pohyb tohoto parametru. Při některých inzultech dosahuje maxima až po 48 hodinách. To je těžko přijatelné na JIP, kde každá hodina odložení vhodné antibiotické léčby může zvýšit mortalitu. Navíc jsou hladiny CRP obecně zvýšeny u většiny nemocných na JIP, což ztěžuje interpretaci zjištěných hodnot.

PCT je průkazný v séru během 4-6 hodin po podnětu k jeho vylučování, který představuje nejčastěji bakteriální infekce. Při běžném průběhu infekce dosahuje vrcholu během 24 hodin a potom začíná klesat. Pokud je léčba vhodná, dosahuje denní pokles hodnot 50 %. PCT diferencuje bakteriální infekce od systémové zánětlivé odpovědi vyvolané jinými příčinami s vyšší citlivostí i specifitou než CRP. Má také prognostický význam. Nicméně interpretace hodnot PCT při přijetí nebo po akutním inzultu a rozhodnutí, zda jde o infekci nebo ne, není jednoduchá. Je řada studií prokazujících, že PCT koreluje s tíží stavu a významně odlišuje nemocné se SIRS, sepsí, těžkou sepsí a septickým šokem. Nemocní v septickém šoku měli v jedné studii 10x vyšší medián hodnot PCT, než nemocní v neseptickém šoku. Je však nutno uvážit, že hodnoty se v uvedených jednotlivých kategoriích mohou překrývat. Např. v práci, která zjistila medián a rozsahy pro septický šok 14 (0,3-767) ng/ml, byly tytéž parametry pro neseptický šok 1 (0,15-36) ng/ml. To pochopitelně zhoršuje interpretaci v individuálních případech. Vědomí těchto omezení posiluje i další studie, ve které byly hodnoty PCT pro SIRS u interních nemocných 0,3 (0,1-1,0) ng/ml proti chirurgickým nemocným 5,7 (2,7-8,3) ng/ml; avšak pro septický šok byly hodnoty pro obě kategorie nemocných 8,4 (3,6-76,0) ng/ml proti 34,0 (7,1-76,0) ng/ml. Tyto rozdíly, ale i překrývání hodnot, lze vysvětlit právě různými podíly PAMPs a DAMPs na odpovědi postiženého. U některých nemocných jde o zvýšení buď PAMPs nebo DAMPs, u jiných se na zvýšení PCT podílejí jak PAMPs tak DAMPs současně. Denní měření hodnot PCT a jejich kinetika byly hodnoceny u nemocných léčených na JIP déle než 10 dní, u kterých došlo během této hospitalizace k náhlé horečce. Bylo prokázáno, že tam, kde šlo o infekci, bylo zvýšení PCT dvojnásobné ze dne na den. U nemocných, kde původ horečky nebyla infekce, se PCT nevyšil.

Autoři tohoto textu sami zjistili v jiné, observační studii, že cut-off koncentrace PCT pro predikci infekce byla hodnota 0,84 ng/ml se senzitivitou 61 % (95 % CI 50-72) a specifitou 72 % (95 %, CI 53-87), což ukazuje, že absolutní hodnota PCT je slabým indikátorem infekce.

PCT – asistovaná antibiotická (ATB) léčba

Jsou 3 základní otázky:

1. Je přítomna infekce a máme zahájit léčbu ATB?
2. Je zahájená ATB léčba účinná?
3. Kdy léčbu ATB ukončit?

Jako základní je citovaná studie Christ-Crain et al., *Lancet* 2004; 21:600-607, ve které ATB léčba byla omezena na polovinu u nemocných přijatých akutně pro respirační potíže, pokud byly rozhodujícím kritériem její indikace hodnoty PCT při příjmu. Také dvě jiné multicentrické práce prokázaly pokles ATB terapie u infekčních nemocných JIP, když jejich léčba přihlížela k hodnotám PCT (studie PRORATA, Bouadma L. et al. *Lancet* 2010; 375: 463-474 a Schuetz P. et al. *Jama* 2009; 302: 1059-1066). Důvody pro jiné studie tuto závislost neprokázaly, byly diskutovány výše – viz PAMPs a DAMPs.

Nemocní léčení na JIP delší dobu, mohou vyvinout nerovnováhu mezi pro- a proti- zánětlivými silami, kdy druhé mohou převážit. U nemocných se sekundární peritonitidou bylo např. zjištěno, že proti vrcholným hodnotám PCT při prvním vzplanutí infekce, hodnoty PCT při jejich recidivách byly s každou další atakou významně méně zvýšené. V jedné ze dvou prací na toto téma byly průměry PCT při prvním infekčním inzultu 55 ng/ml, při druhém jen 6,4 ng/ml, ačkoli klinický stav se mezi oběma atakami nelišil. To svědčí pro vývoj imunoparalýzy v časovém odstupu a i nižší hodnoty PCT je nutno hodnotit stejně vážně jako vyšší hodnoty při předchozím vzplanutí infekce.

Vyhodnocení vhodnosti antibiotika

Když byla nasazena empirická antibiotická léčba, je nutné potvrdit její vhodnost, typ a dávkování nebo léčbu změnit co nejdříve. ATB léčba má dva limity: jednak je známo, že každá hodina odkladu antibiotické léčby v septickém šoku může významně snížit přežití nemocného. Na druhé straně zbytečné podávání antibiotik má řadu negativních vlivů, mezi které patří zvyšování bakteriální rezistence, invazivní plísňové infekce, negativní vliv samotných antibiotik a vyšší finanční náklady. Bohužel zdá se, že nevhodná empirická antibiotická léčba je stále obecná na JIP – odhad 25-30 %. Zlatým standardem ATB léčby je samozřejmě bakteriologický průkaz infekčního agens a jeho citlivost. Získání těchto údajů může přijít až v horizontu několika dnů po odeslání vzorku, ale léčba musí být zahájena hned. Dosud je velmi málo prostředků, které pomáhají klinikům posoudit vhodnost ATB léčby co nejdříve.

Autoři ve vlastní práci prováděli vyšetření PCT před zahájením empirické ATB léčby a poté za 8, 16 a 24 hodin. Analýza pomocí ROC křivky prokázala, že zvýšení PCT během prvních 16 hodin o 55 % a více mělo hodnotu plochy pod křivkou (AUC) pro predikci nevhodné ATB léčby 0,78 (95 % CI 0,66-0,85). Pokud se hodnoty PCT zvýšily o 70% a více během prvních 24 hodin, zvětšila se AUC dále na hodnotu 0,85 (95 % CI 0,75-0,90), tedy ve smyslu ještě závažnější predikce nevhodné léčby. Tato data svědčí pro to, že sledovat odpověď PCT během prvních 24 hodin po zahájení empirické léčby ATB pomáhá klinikům hodnotit vhodnost léčby. Nemocniční mortalita byla 35 % u nemocných s vhodnou ATB léčbou a 65% u nemocných s léčbou nevhodnou (p=0,001).

Ukončení léčby antibiotiky

PCT může být také užitečné pro ukončení ATB léčby. V již citované studii PRORATA (2010) byla ATB léčba testována u nemocných JIP. Podobně jako v jiné starší již citované studii (Christ. Crain et al. 2004) byla léčba ATB udržována a dále upravována při trvajícím zvýšení PCT. Ukončena byla při poklesu hodnoty PCT < 80% dosaženého maxima, nebo když PCT kleslo <0,5 ng/ml. ATB léčba tak byla zkrácena o 23 %, tj. v průměru téměř o 3 dny. Znamenalo to zároveň zkrácení léčby proti obecně uváděným pokynům i místním protokolům. Přitom nebyl rozdíl v prognóze mezi skupinami léčenými s přihlédnutím k PCT nebo k standardnímu protokolu. Pacienti nebyli tedy poškozeni. Také ve 2 dalších klinických studiích u kriticky nemocných s podezřením na infekci léčba řízená dle PCT vedla k významnému snížení nejen ATB léčby, ale i délky pobytu na JIP (Hochreiter M. et al. *Crit. Care* 2009; 13:R83 a Schroeders et al. *Langenbecks Arch. Surg.* 2009; 394: 221 – 226.

Konečně je citována rozsáhlá multicentrická studie (Shehabi Y. et al. *Amer. J. Crit. Care Med.* 2014, 190:1102- 1110). Nedošlo k poškození nemocných léčených dle PCT proti nemocným léčeným dle běžného protokolu, ale medián trvání ATB léčby byl v PCT skupině o 2 dny kratší (9 proti 11 dnům).

Závěr

Definovat přesně sepsi je pravděpodobně nemožné pro mnohočetnost jejích etiologií, patomechanismů a klinických manifestací. Interpretace výsledků klinických studií je skličující úkol. PCT je nejspolehlivější z markerů zánětu v současné době a zároveň rostou důkazy, že hodnoty PCT pomáhají racionalizovat zahájení, změny i přerušení ATB léčby. Zanedbatelný není ani efekt ekonomický. Přesto zahájení či ukončení ATB léčby je více komplexní než sledování kinetiky jediného parametru, tj. PCT. Vhodné je zvolit multimodální individualizovaný koncept přihlížející k možným příčinám klinického stavu i k orgánovým funkcím a uvažující zároveň kinetiku PCT.

FAKAZAS, J, D. TRÁSY a Z. MOLNÁR. Interpreting Procalcitonin at the Bedside. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2016 [online]. Springer International Publishing, 2016, s. 3 - 14 [cit. 2016-09-21]. ISBN 978-3-319-27349-5. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5_1. Dostupné z: http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-27349-5_1.

Immunomodulation: The future for sepsis? (49-59)

T. Girardot, F. Venet, T. Rimmelé

Úvod

Přes významné pokroky v posledních desetiletích zůstává sepse vedoucí příčinou úmrtí na JIP s mortalitou kolem 40 %. Terapie byla vedle léčení infekce a někdy i nutné chirurgické léčby, zaměřena na prevenci a úpravu orgánových dysfunkcí. Postupně je chápána komplexnost imunitní odpovědi na sepsi. Jsou popisovány vztahy mezi sepsí indukovanými imunitními změnami a zvýšeným rizikem smrti u nozokomiálních infekcí, které jsou výzvou k inovacím léčby. Jejím cílem je

obnova vhodné imunitní homeostázy, jednak farmakologickou léčbou, jednak mimotělními očišťovacími technikami.

Po nástupu sepse vede aktivace imunitních buněk k uvolňování pro- i protizánětlivých cytokinů. Je to reakce nezbytná a užitečná pro nemocného, pokud je vhodně nastavená. Tato „cytokinová bouře“ se ale stává škodlivá, když je nevyrovnaná. Nekontrolovatelně vystupňovaný zánět vede ke zvýšení prostupnosti kapilár a k víceorgánovému selhání, příčině časných úmrtí. Co se kompenzační, protizánětlivé reakce týče, její neúměrně vysoké zvýšení vede k anergii imunitních buněk. Vzniká imunoparalýza, zvyšuje se riziko nozokomiálních infekcí a reaktivace viróz. Nemocný není schopen se zbavit infekce a je rovněž ohrožen úmrtím.

Dále jsou diskutovány terapeutické přístupy sloužící k obnově imunitní homeostázy. Neúměrně vystupňovaný zánět lze kontrolovat mimotělním očišťováním krve. Imunostimulační léky mohou upravit potlačení funkcí imunitního systému.

Techniky k mimotělnímu očišťování krve

Bylo navrženo několik technik mimotělního očišťování krve k úpravě reakce nemocného na sepsi. Vycházejí většinou z léčby nahrazující renální funkce (renal replacement therapy – RRT). Odstranění prozánětlivých mediátorů z krve může omezit jejich cytotoxický efekt, upravit gradient cytokiny/chemokiny mezi krví a infikovaným místem a umožnit migraci leukocytů do potřebných míst. Tyto techniky mohou také modifikovat fenotyp imunitních buněk, v sepsi těžce změněný.

Vysokoobjemová hemofiltrace

Vysokoobjemová hemofiltrace (High-volume Hemofiltration – HVHF) umožňuje očišťování od molekul střední velikosti, kterými jsou právě cytokiny. HVHF při experimentální pankreatitidě u zvířat znormalizovala expresi několika markerů imunoparalýzy a měla příznivý vliv na mortalitu. Při klinickém randomizovaném pokusu u nemocných v septickém šoku s akutním poškozením ledvin byly porovnávány dvě průtokové ultrafiltrační rychlosti HVHF, 35 a 70 ml/kg/h. Nebyl ale prokázán vliv ani na mortalitu ani na další sledované parametry. Tento výsledek potvrzuje nálezy, k nimž dospěly dvě metaanalýzy, potvrzující negativní výsledky HVHF. To vše může znamenat konec úsilí zapojit HVHF do terapie sepse.

Kaskádová hemofiltrace

Mezi limity HVHF patří navíc masivní ztráty molekul o nízké molekulární hmotnosti (vitaminy, nutrienty, antibiotika), ale i finanční náročnost a nároky na práci sester. Kaskádový okruh tvořený dvěma odlišnými hemofiltrami je vhodným řešením těchto problémů. Jeho originální koncepce dovoluje selektivní eliminaci středně velkých molekul a návrat malých molekul do oběhu nemocného. Jeho první filtr s vyšší cut-off hodnotou posílá malé a střední molekuly k filtru druhému. Ten má nižší cut-off a umožňuje návrat malých molekul do krve nemocného, zatímco částice o střední molekulární hmotnosti, jakou mají cytokiny, se dostávají do konečného efluentu.

V experimentálním modelu septického šoku umožnil tento postup snížit dávky epinefrinu. Proti HVHF se zlepšily některé biologické parametry. Nedávno byl ukončen i klinický pokus s touto technikou u nemocných v septickém šoku (nerozvedeno).

Výměna plazmy

Je realizována odejmutím nativní plazmy a její náhradou tekutinami. Může být proto účinná při odstranění cytokinů z krve. Hodnoty markerů zánětu klesají a zmírňují se orgánová selhání. V randomizovaném pokusu výměna plazmy zvýšila přežívání, když byla použita spolu s běžnou terapií léčby septického šoku. To bylo ale zatím prokázáno pouze při léčení intraabdominálních infekcí. Kritická připomínka: nemocní v kontrolní skupině byli starší a měli těžší respirační selhání.

Hemoperfuze

Alternativní je název hemoadsorpce. Metoda užívá materiály se zvláštními adsorpčními vlastnostmi. Krev cirkuluje v přímém kontaktu se sorbentem, který přitahuje soluty pomocí hydrofobních, iontových a van der Waalsových interakcí. Částice s vysokou molekulární hmotností, někdy přesahující cut-off standardních vysokoprůtokových hemofiltrů, mohou být odstraněny z krve, protože se vážou na povrch sorbentu. Omezující je, že na rozdíl od většiny krev očišťujících technik, hemoperfuze nelze současně využít jako náhradu renálních funkcí.

Nedávná meta-analýza hodnotila prospěšný vliv očišťování krve na mortalitu hlavně z výsledků japonských studií s hemoperfuzí pomocí polymyxinu B. Je to nejvíce užívaný materiál speciálně pro léčení gram- infekcí. Klinický pokus nazvaný EUPHAS svědčil vedle příznivého hemodynamického vlivu také pro vyšší přežívání nemocných s těžkou sepsí vycházející z intraabdominální infekce. Jiný klinický pokus, ABDO-MIX tyto příznivé výsledky ale nepotvrdil. Šlo o randomizovaný, multicentrický pokus hodnotící vliv hemoperfuze s polymyxinem B na mortalitu nemocných s peritonitidou v septickém šoku. Současně probíhá pokus EUPHRATES ověřující další možné vlivy popsaného hemoperfuzního postupu.

V některých zemích se užívá patrona naplněná divinylbenzenem. In vitro bylo prokázáno, že tento materiál má schopnost vychytávat aktivované imunitní buňky z krve a tak modifikovat profily zvýšených cytokinů. V modelu septického šoku u krys byl tímto postupem snižován IL-6 a IL-10 a prodlužovalo se přežívání stavu.

Spojená plazmatická filtrace a adsorpce (CPFA)

Kombinace obou postupů, spojení plazmatické filtrace a adsorpce (CPFA) může najít své místo v paletě metod mimotělního očišťování krve. Plazma je nejprve extrahována z celé krve pomocí plazmafiltru. Antikoagulační zajištění umožňuje pomalou cirkulaci přes adsorpční materiál, což optimalizuje adsorpční proces. Následně je purifikovaná plazma smíšena opět s krví, ze které byla separována a tato se dostává k druhému filtru a následuje standardní kontinuální očišťování krve, nahrazující renální funkce (RRT).

V pilotní studii byla u septických nemocných s vícečetnými orgánovými dysfunkcemi CPFA mnohem účinnější ve zvládnutí imunoparalýzy než HVHF. Zvýšila expresi HLA-DR na monocytech a korigovala zvýšenou sekreci TNF po lipopolysacharidu. V jiném klinickém pokusu COMPACT-1 byla CPFA kombinována s běžnou léčbou septického šoku. Nemocní v podskupině s vyšší „dávkou“ CPFA měli proti kontrolám nižší mortalitu. Probíhá pokus COMPACT-2, ověřující efekt vysokého dávkování CPFA (>0,2 l/kg/d plazmy).

Vysoce absorpční membrány

RRT membrány lze upravit tak, aby sloužily k přímému očišťování krve. Např. přidání pozitivně nabitého polymeru ke klasické polyakrilonitrilové membráně zvyšuje její absorpční vlastnosti pro LPS i prozánětlivé cytokiny.

Membrány s vysokou hodnotou cut-off

Různé vlastnosti membrán lze upravit. Zvýšení cut-off umožní odstranění širšího spektra středně velkých molekul. Užití takto upravených membrán vedlo k hemodynamickému zlepšení nemocných v sepsi. Negativní byla zpočátku zjišťovaná ztráta bílkovin, především albuminu. Technické úpravy ale později umožnily tyto ztráty omezit. V současné době jsou již k dispozici inovované filtry se „super-high flux“ membránami, umožňující eliminaci cytokinů při současné konzervaci albuminu.

Farmakologické postupy

Druhá strategie pro modulaci imunitní odpovědi v sepsi je farmakologická. Po nedávném selhání pokusů s hydrokortizonem a aktivovaným proteinem C se objevují nové, slibné molekuly. Tyby měly ovlivnit imunitní buňky v sepsi včetně jejich počtu, fenotypu i funkce.

IL-7

IL-7 je nezbytný pro přežívání lymfocytů i pro mnoho leukocytárních funkcí. V modelu peritonitidy u myši rekombinantní lidský IL-7 (rhIL-7) blokuje apoptózu CD4+ a CD8+ T-buněk, obnovuje produkci interferonu (IFN gama) a zlepšuje pohyb leukocytů do infikovaného ložiska. Tato schopnost upravit imunitní funkce lymfocytů byla potvrzena také studií in vitro. Tyto povzbudivé předklinické výsledky vedly k přípravě francouzsko-amerického klinického pokusu s rhIL-7 u imunokompromitovaných nemocných v septickém šoku, který má začít co nejdříve.

Faktor stimulující granulocytární makrofágovou kolonii (GM-CSF)

Na malém klinickém pokusu u pacientů s imunosupresí v sepsi, která byla definována jako pokles monocytární HLA-DR, bylo prokázáno, že GM-CSF obnovuje expresi HLA-DR. V suplementované skupině nemocných byla navíc zlepšená klinická prognóza – trvání umělé ventilace, orgánové dysfunkce, délka pobytu na JIP. K potvrzení těchto výsledků právě začíná randomizovaný kontrolovaný pokus GRID s cílem zjistit vliv GM-CSF na snížení infekcí získaných na JIP.

IFN gama

INF gama může obnovit imunitní funkce stimulovaných leukocytů septických nemocných. U zdravých dobrovolníků po i.v. podání LPS omezil IFN gama pokles TNF odpovědi na LPS a zvýšil monocytární expresi HLA-DR. V dalších malých sériích nemocných INF gama po přidání k běžné péči urychlil vyléčení plísňových infekcí a upravil imunitní funkce.

PD-1 a PD-L1 a CTLA-4 antagonisté

Zvýšená exprese programové smrti buněk-1 (PD-1) v septických lymfocytech může mít úlohu v anergii T-buněk v sepsi. Podání antagonistických protilátek PD-1 a jeho ligandu (PD-L1) obnovilo expresi IFN gama a HLA-DR a zlepšilo přežívání infikovaných myší. Klinické pokusy by měly následovat.

Cytotoxický T-lymfocytární antigen-4 (CTLA-4) potlačuje funkci T-buněk. Jeho blokáda měla příznivý vliv na expresi IFN gama a HLA-DR a v experimentu u myší snížila mortalitu.

Imunoglobuliny i.v. (IVIG)

Jsou užívány při mnoha onemocněních s postižením imunity. Standardní polyklonální imunoglobuliny nebo tyto obohacené IgM by mohly být užitečné jako podpůrná imunomodulační léčba.

Závěr

V posledních 10 letech bylo dosaženo pokroku v poznání příčin morbidity a mortality sepse. Pochopení imunosuprese, indukované sepsí, vede k hledání a vývoji podpůrných postupů léčení, které by mohly modulovat patologickou zánětlivou odpověď a zmírnit její ničivé následky. Jsou navrženy a zkoumány mimotělní techniky a farmakologické přístupy.

Tyto postupy by mohly být vybírány podle individuální situace nemocného. Monocytární HLA-DR exprese je v současné době zlatý standard k identifikaci nemocných, kteří by mohli získat imunostimulaci.

Genetické pozadí má významnou úlohu v heterogenitě reakcí na infekční inzult. Vývoj transkriptomiky pomůže hodnotit imunosupresi a upravit budoucí léčebné postupy pro individuální potřeby nemocných. (pozn. referujícího: transkriptomika je obor, zjišťující expresi mRNA transkriptů v buňkách a tkáních s ohledem na různé choroby).

GIRARDOT, T., F. VENET a T. RIMMELÉ. Immunomodulation: The Future for Sepsis? In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2016* [online]. Springer International Publishing, 2016, s. 49 - 59 [cit. 2016-09-21]. ISBN 978-3-319-27349-5. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5_5. Dostupné z: http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-27349-5_5.

Crystalloid fluid therapy (133-148)

S. Reddy, L. Weinberg, P. Yong

Úvod

Intravenózní tekutiny byly podávány již před 180 lety, ale přes široké užívání venózní léčby existují stále nejistoty o účinnosti a relativní bezpečnosti této léčby. Samozřejmě, že v různých zemích světa se intravenózní tekutiny liší svou preskripcí v závislosti na místních zvycích, marketingu, cenách a dostupnosti. Infuzní roztoky, tak jak byly postupně uváděny do praxe, nepodléhaly obvyklé kontrole a vzájemnému porovnání účinků, jaké je běžné u jiných léků. Počet studií v tom smyslu je malý a teprve nedávno se zvýšil zájem akademické obce o porovnávání efektivity různých i.v. podávaných tekutin.

Nepufrované/nevyrovnané krystaloidy

0,9% roztok NaCl je poprvé zmíněn J. Hamburgerem v 90. letech 19. století. Ačkoliv se fyziologický roztok (dále FR) označuje často jako „normální sůl“, není fyziologicky „normální“.

Důvody:

1. Má vyšší Cl^- než plazma;
2. Má zcela jinou diferenci silných iontů (SID) než plazma, zatímco v plazmě je tato hodnota přibližně 40 mmol/l, je pro FR hodnota SID nulová, tzn., že infuze FR vede k poklesu SID plazmy a metabolické acidóze. Pro svůj obsah Na^+ (154 mmol/l) a Cl^- (154 mmol/l) je často považován za hypertonický, protože souhrn obou osmoticky aktivních složek je 308 mmol/kg. Ve skutečnosti ho lze označit za izotonický, protože část iontů Na^+ a Cl^- není disociovaná, jeho osmotický koeficient je 0,926 a osmolalita 285 mmol/kg.

Pufrované/vyrovnané krystaloidy

S. Ringer zjistil ve svých pokusech již v 80. letech 19. století, že vhodné složení krystaloidních roztoků s přidáním dalších anorganických složek působí příznivě na kardiální kontraktilitu. Tak vznikl Ringerův roztok s podílem laktátu sodného po zjištění příznivého efektu na léčbu acidózy u dehydrovaných pediatrických nemocných.

Na rozdíl od FR mají pufrované roztoky krystaloidů fyziologický nebo nižší obsah Cl^- . Přídavky laktátu, acetátu, malátu a glukonátu působí jako fyziologické pufry při generování bikarbonátu. Navíc pufrované roztoky jako je Hartmannův nebo Ringer-laktát mají SID (27-29 mmol) bližší fyziologickým hodnotám. Na rozdíl od nich má Plazma-Lyte 148 efektivní SID 50 mmol/l. Přestože pufrované krystaloidy jsou navrženy tak, aby se blížily lidské plazmě, žádný zcela vybalancovaný krystaloidní roztok kopírující fyziologické hodnoty iontů v plazmě není k dispozici (viz tab. 1).

Historicky byl užíván během dialýzy acetát sodný jako alternativa roztoku bikarbonátu, protože ten je inkompatibilní se solemi Ca a Mg. Na-acetát upravuje nízké pH a zvýší plazmatické bikarbonáty

při metabolické acidóze. Kriticky je posuzována hemodynamická nestabilita, vasodilatace a negativní inotropní efekt při užití Na-acetátu během vysokoobjemové náhrady renálních funkcí (RRT). I malá množství acetátu v dialyzačních tekutinách (obvykle kolem 35 mmol/l) mohou zvýšit hladiny acetátu v plazmě 10-40x nad fyziologické (50-100 $\mu\text{mol/l}$). Totéž se děje při kardiopulmonálním bypassu při užití roztoku s acetátem. Nejsou známy nepříznivé vlivy těchto koncentrací.

Acetát má ve srovnání s laktátem několik výhod při využití v roztocích krystaloidů. Je metabolizován v celém organismu na rozdíl od laktátu, jehož zpracování je závislé na jaterním parenchymu. V experimentu u králíků byl v hlubokém šoku metabolismus acetátu zachován na rozdíl od významně zhoršeného metabolismu laktátu. Metabolismus acetátu nevede ke změnám glykémie ani inzulinémie, zatímco laktát může při glukoneogeneze vést k hyperglykémii. Acetát může být prospěšný v malnutrici z hlediska nutriční, nahradí tuk jako energetické palivo, aniž dochází k hyperglykémii.

O klinickém vlivu glukonátu je málo známo, močí je vylučován z 80 %. Klinický význam zvýšení acetátu a/nebo glukonátu je zatím nejasný.

Hartmannův roztok, stejně jako Ringer-laktát, jsou hypotonické roztoky s omolalitou kolem 254 mmol/kg/H₂O. Jejich podání v perioperačním období může znamenat zátěž vodou, která se v tomto období hůře vylučuje, zvláště při současném zvýšení ADH, které je obecné při fyziologickém stresu. Omezené vylučování vody může pak pooperačně vést k pozitivní bilanci tekutin a edému. Zmíněné hypotonické tekutiny jsou také kontraindikovány u nemocných v riziku mozkového edému.

Pufrované roztoky se liší v obsahu kationtů (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺) a nejsou tedy biologicky ekvivalentní. Podávání infuzí roztoků obsahujících 2,5 a více mmol/l Ca²⁺ je kontraindikováno současně s transfuzemi krve, protože zvyšují nebezpečí koagulace. Pravděpodobnost, že FR může ovlivnit renální funkce je podporována zkříženou klinickou studií na 12 dobrovolnících. Ti dostali během jedné hodiny 2 l FR a srovnávací skupina stejné množství Plazma-Lyte 148. Ve skupině s FR se významně zvýšily Cl⁻ v séru, klesla rychlost průtoku krve renálními arteriemi a prokrvení kůry ledvin. Po obou roztocích expandoval stejně intravazální objem, ale FR expandoval celkový extracelulární prostor významně více. Při vyšším dávkování FR tedy pozor na intersticiální edém. V experimentech byl také prokázán možný nepříznivý vliv FR v oblasti hematologie a gastrointerstiniální. V laboratorním pokusu vedla diluce krve Ringer-laktátem k menší aktivaci destiček než FR. V pokuse u prasat bylo prokázáno, že metabolická acidóza významně zhoršuje gastropylorickou motilitu, oddaluje vyprazdňování žaludku a může vyvolat gastroparézu.

Tabulka 1. Charakteristika obecně užívaných krystaloidních roztoků v porovnání s lidskou plazmou (eSID = efektivní diference silných iontů).

Hodnoty iontů a eSID mmol/l, teoretická osmolarita mmol/l, měřená osmolalita mmol/kg

	Plazma	0,9% NaCl Fyziol.roztok	Sol. Hartmann Baxter	Ringer- laktát Baxter	Ionosteril Fresenius	Sterofundin ISO acetát,malát Braun	Plasma-lyte 148 acetát,glykonát Baxter
--	--------	----------------------------	----------------------------	-----------------------------	-------------------------	---------------------------------------------	-------------------------------------------------

Natrium	136 -145	154	129	130	137	145	140
Kalium	3,5 - 5,0		5	4	4	4	5
Magnezium	0,8 - 1,0				1,25	1	1,5
Kalcium	2,2 - 2,6		2,5	3	1,65	2,5	
Chloridy	98-106	154	109	109	110	127	98
Acetát					36,8	24	27
Glukonát							23
Laktát			29	28			
Malát						5	
eSID	42		27	28	36,8	25,5	50
Teoretická osmolarita	291	308	278	273	291	309	295
Měřená osmolalita	287	286	256	256	270	nezjištěna	271
pH	7,35 - 7,45	4,5 - 7	5 - 7	5 - 7	6,9 - 7,9	5,1 - 5,9	4-8

Observační studie srovnávající 0,9 % NaCl s pufovanými krystaloidními roztoky

Většina důkazů o možném nepříznivém vlivu FR ve srovnání s pufovanými krystaloidy je z nedávné doby. Např. 1533 kriticky nemocných, změna od běžného režimu k s liberálním příjmem Cl⁻ (FR, 4% albumin, 4% succinyl želatina) k režimu s omezeným příjmem Cl⁻ (sol. Hartmann, Plazma-Lyte 148, 20% albumin) vedla k významnému poklesu rizika vývoje akutního traumatu ledvin (AKI). Snížily se také požadavky na RRT během pobytu na JIP. Nebyly ale rozdíly v mortalitě nebo délce pobytu na JIP. Také v jiné nedávné studii u 2994 nemocných byl zjištěn snížený výskyt AKI i nároky na RRT při restrikci příjmu Cl⁻.

Další 2 velké studie zjišťovaly retrospektivně vliv pufovaných a nepufovaných roztoků u 53448 nemocných, hospitalizovaných v 360 nemocnicích za období 5 let. Nemocní, kteří dostávali roztoky pufovaných infuzí, měli významně nižší nemocniční mortalitu (19,6 % vs. 22,8 %, p=0,001) proti skupině, která dostávala FR. Nebyly ale rozdíly ve frekvenci AKI, v potřebě dialýzy ani v délce pobytu na JIP. V další analýze tohoto souboru byli nemocní stratifikováni poměrem mezi vyváženými a nevyváženými roztoky (prakticky FR), které dostávali. Relativní riziko nemocniční mortality se progresivně snižovalo s větším množstvím roztoků vyvážených. V další poslední retrospektivní studii zahrnující 271189 nemocných z asi 600 nemocnic byl zhodnocen příjem tekutin v den operace. Výlučně FR dostalo 30994 osob a výlučně balancované roztoky 926. Tyto dvě skupiny byly porovnány mezi sebou, nemocní druhé skupiny s vyváženými roztoky měli nižší riziko velkých komplikací (p<0,05), nižší potřebu transfuzí (1,8 % proti 11,5 %, p<0,001) i potřebu dialyzačního léčení (1 % proti 4,8 %, p<0,001). Nicméně tato skupina s příjmem pufovaných krystaloidních infuzí měla vyšší frekvenci drobných gastrointestinálních komplikací (p<0,005) a delší pobyt v nemocnici (6,4 proti 5,9 dnů, p<0.001).

Závěr

K observačním studiím: dosud publikované studie svědčí pro to, že infuze nepufovaných krystaloidních roztoků s vysokým obsahem chloridů mohou být spojeny s vyšší frekvencí komplikací u chirurgických nemocných i zvýšenou mortalitou kriticky nemocných v sepsi. Avšak přes všechny

výše uvedené výsledky nelze vzhledem k retrospektivní povaze těchto studií a řadě možných nehodnocených vlivů dosud rozhodnout, zda užívání pufovaných roztoků krystaloidů místo FR je prospěšné nebo škodlivé.

Intervenční studie srovnávající 0,9 NaCl s pufovanými roztoky krystaloidů

Až do roku 2015 všechny intervenční studie hodnotící obě zmíněné varianty léčby měly malé počty nemocných (zpravidla $n < 100$) a soustředily se na krátkodobou fyziologickou a biochemickou prognózu. Metaanalýza publikovaná v r. 2014 hodnotila 28 prospektivních, randomizovaných, kontrolovaných pokusů s minimálním počtem alespoň 20 nemocných, které porovnávaly vliv různých krystaloidních infuzí.

23 studií, které hodnotily acidobazickou rovnováhu, zjistilo po FR na rozdíl od pufovaných roztoků poklesy sérového pH a zvýšení Cl^- . V 11 studiích, které sledovaly renální funkce z hlediska diurézy a kreatininémie nebyly nalezeny rozdíly. Ve 3 studiích u chirurgických nemocných ($n=156$) byly sledovány objemy transfundované erymasy. U nemocných léčených Ringer-laktátem byly významně nižší. Nebyly rozdíly mezi skupinami s Ringer-laktátem a FR v požadavcích na transfuze a v peroperačních ztrátách krve.

Program SPLIT

Na Novém Zélandu probíhá z iniciativy „National Institute for Health and Care Excellence“ rozsáhlý výzkumný program ke srovnání efektivity FR a pufovaného iontového roztoku Plazma-Lyte 148 (dále PL) u kriticky nemocných i nemocných s plánovanou operací. Autoři uvádějí, že v době psaní tohoto textu jsou již 4 ze 6 plánovaných úseků této studie dokončeny.

Studie 1. Nejrozsáhlejší dokončená studie má název Saline versus Plazma-Lyte 148 for Intensive care fluid Therapy trial (SPLIT). Šlo o multicentrickou, zaslepenou, randomizovanou studii, která srovnávala v rutinní i.v. terapii u 2262 nemocných na JIP tří fakultních nemocnic přívod solných roztoků formou buď FR ($n=1110$), nebo PL ($n=1152$). Nebyly významné rozdíly ve frekvenci AKI, v potřebě mimotělních očišťovacích metod nebo umělé plicní ventilace, v readmisích na JIP, v délce hospitalizace na JIP ani v nemocniční mortalitě.

Studie 2. Hodnoceno 251 nemocných po kardiochirurgickém výkonu. Ve skupině s FR bylo z toho 120 a PL 131 osob. Závěr: nebyl rozdíl ve frekvenci pooperačních komplikací ani v požadavcích na krevní produkty.

Studie 3. U 69 nemocných byl porovnáván vliv FR ($n=34$) a PL ($n=35$) na toleranci vícedenní výživy nazogastrickou sondou. Intolerance je definována jako větší reziduální objem v žaludku, průjem nebo zvracení. Závěr: ve skupině s PL byly významně nižší reziduální objemy v žaludku (11,4 %) než ve skupině s FR (32,4 %, $p=0,04$).

Studie 4. Byla sledována bezpečnost a efekt FR a PL u dospělých nemocných s operací trvající nejméně 2 hodiny. Studie zahrnovala období operačního dne a dalších 3 dnů. Primární cíl: frekvence akutního traumatu ledvin nebo jejich selhání vycházející ze sérového kreatininu v souladu s kritérii

RIFLE. FR dostávalo 634 nemocných, PL 476 nemocných. Medián celkového podaného množství PL byl 2000 ml (interkvartilový rozsah 1000 - 2000). Pro FR byly tyto hodnoty 1925 ml (1000 – 2000, p=0,007). Nemocní s FR měli přechodnou hyperchloremickou metabolickou acidózu 1. den po operaci. Žádné rozdíly ve výskytu AKI nezjištěny. Obecně byli nemocní s vývojem AKI v obou skupinách starší a dostávali větší objemy tekutin jak během operace, tak i 1. pooperační den. Nebyly rozdíly ve frekvenci pooperačních komplikací ani v délce pobytu.

Závěr:

I.v. terapie tekutinami je standardním postupem u kriticky nemocných. Zatímco klinická a observační data vedou k úvahám o možném vlivu krystaloidních tekutin na prognózu, v současné době není přesvědčivý důkaz, který by takové závěry dovoloval. Všechny dosavadní studie prokazují, že přívod FR i PL je provázen podobným rozsahem renálních komplikací jak u nemocných s velkým chirurgickým výkonem, tak u nemocných léčených na JIP. I v budoucnu jsou potřebné rozsáhlé randomizované studie k porovnání elektivity FR a bilancovaných/pufrovaných krystaloidních roztoků u rizikové populace nemocných z hlediska klinické prognózy a mortality. Jsou také nutné studie porovnávající mezi sebou různé pufrované krystaloidní roztoky.

REDDY, S., L. WEINBERG a P. YOUNG. Crystalloid fluid therapy In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2016 [online]. Springer International Publishing, 2016, s. 133 - 148 [cit. 2016-09-21]. ISBN 978-3-319-27349-5. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5. Dostupné z: http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-27349-5_12.

Cardiac arrest in the elderly: epidemiology and outcome(219-229)

C. Sandroni, S. D'Arrigo, M. Antonelli

Úvod

V důsledku klesající fertility a prodlužující se délky života světová populace stárne. Tento trend zesiluje během posledních tří desetiletí. Počet starších lidí je vyšší než dětí. V roce 2050 počet osob starších 60 let se proti dnešku více než zdvojnásobí, vzroste z 901 miliónů v roce 2015 na 2,1 miliardy. Počty lidí nad 80 let se více než ztrojnásobí, odhaduje se, že 125 miliónů v roce 2015 se zvýší na 464 miliónů v roce 2050. Stárnutí populace je nejvyšší v Evropě, kde je obyvatel nad 60 let 24 %, ale nejrychlejší změny ve stárnutí populace jsou v Asii, Africe i Latinské Americe.

V souvislosti s progresivním stárnutím Evropské populace se v příštích desetiletích nutně bude zvyšovat frekvence srdeční zástavy u starších lidí. Tím se zvýší nároky společenské, etické i ekonomické. Jde jak o úmrtí provázející zástavu srdeční, tak o následnou tělesnou i duševní nezpůsobilost postižených. Resuscitace mnoha starých osob se může jevit z těchto hledisek jako nevhodná. Bude nutno, aby personál zajišťující optimální postup resuscitace byl schopen předvídat nejen pravděpodobnost přežití, ale také budoucí kvalitu života resuscitovaného.

Epidemiologie srdeční zástavy u starších osob

Je málo observačních studií populace starších osob po kardiální resuscitaci. Epidemiologické studie brzdí neustálená definice pojmu „starší“. Tímto termínem jsou označovány osoby ve věku 65 a více let, jindy je tato hranice posunuta na 70, 75 nebo dokonce 80 let. Pokud přihlížíme k mediánu věku odchodu do důchodu v 37 nejvyvinutějších zemích, potom jako starší populace mohou být definovány lidé od 65 let výše. Pro zástavu srdeční, k níž došlo mimo nemocnici, bude dále užívána zkratka OHCA (out of hospital cardiac arrest). Je citována americká práce, kde mezi 31689 nemocnými s OHCA bylo 16160 (51 %) nad touto hranicí věku. Podobné výsledky jsou uváděny pro nemocné s OHCA v dalších 4 citovaných pracích z Evropy, Austrálie i Asie. Pokud se týče srdečních zástav, k nimž došlo během hospitalizace, bylo v americké sestavě čítající 14720 dospělých 50 % z nich ve věku nad 70 let.

Procento starších osob postižených zástavou srdeční se bude zvyšovat úměrně se stárnutím světové populace. V observační studii hodnotící 269 956 přijetí do nemocnice byl výskyt srdeční zástavy během hospitalizace u osob starších 65 let více než dvojnásobně vyšší ve srovnání s mladšími osobami. Tato frekvence byla 2,2 proti 1,0 na přijetí tisíce nemocných ($p < 0,01$). U mužů je výskyt OHCA ve věku 80 let přibližně 7x větší než u ve věku 40 let. U žen starších 70 let je výskyt OHCA dokonce 40x větší než u žen pod 45 let.

Příčiny srdeční zástavy

Věk je spojen s progresivním zvyšováním frekvence onemocnění koronárních cév i chronického srdečního selhání. To vede samozřejmě k vyššímu podílu srdečního onemocnění na příčinách smrti. Přitom se paradoxně podíl náhlých kardiálních úmrtí (např. fibrilace komor nebo komorová tachykardie bez pulsu) se stárnutím snižuje při souběžném zvýšení jiných kardiálních příčin smrti.

Prognóza

Vyšší věk je spojen se zvýšenou úmrtností po zástavě srdeční. V jedenácti observačních studiích zástavy srdeční (jak v nemocnici tak mimo ní) byla prokázána významně vyšší pravděpodobnost úmrtí u starších nemocných ve srovnání s mladšími. V australském registru 17609 OHCA nemocných starších 65 let procenta přežívání a propuštění z nemocnice byly pro věkové kategorie 65-79 roků 8 %, 80-89 roků 4 % a 90 a více roků jen 2 %. Podobné výsledky byly zjištěny pro zástavu srdeční vzniklou až během hospitalizace v U. K.: 22628 osob – se zvyšujícím se věkem nad 50 let úměrně stoupající mortalita během hospitalizace. Sestava severoamerická: 433985 starších nemocných po zástavě srdeční v nemocnici – přežití klesalo o 2 % pro každých 5 let nad 65 roků. Další je sledování nemocných po propuštění z nemocnice. Pro nemocné 65 let a více roků, kteří byli propuštěni z hospitalizace, během které došlo k zástavě srdeční, přeživalo 1 rok ve věkové kategorii 65-74 let 63,7 %, v kategorii 75-84 roků 58,6 % a pro 85 roků a více 49,7 % (významnost trendu $p < 0,001$). Přes uvedené studie je vztah mezi věkem a přežitím kardiopulmonální resuscitace (KPR) stále předmětem debat. Někteří autoři popsali, že věk je nezávislým faktorem mortality po zástavě srdeční, jiní to nezjistili. Obecně se zdá, že věk je pro konečnou prognózu méně důležitý než proměnné jako je iniciační srdeční rytmus nebo interval mezi srdeční zástavou a resuscitací. Významný vliv na prognózu

mají samozřejmě frekventní komorbidity spojené se stárnutím. Jejich možný vliv není zpravidla hodnocen.

Trendy přežití

Jsou důkazy, že se prognóza starších nemocných po resuscitaci srdeční zástavy během několika posledních let se zlepšuje. Výsledky rozsáhlého registru v Japonsku prokázaly dokonce až 5x vyšší přežívání s dobrou neurologickou prognózou po OHCA kardiálního původu u nemocných starých 65 let a více v období mezi 1999-2009. Bylo to ale pouze mezi těmi, kteří měli defibrilovatelný (shockable) rytmus.

Neurologická prognóza a kvalita života

Recentní studie u nemocných nad 75 let, kteří přežili zástavu srdeční: 95 % z nich bylo vyhodnoceno při propuštění z JIP a 100 % sledováno dalších 5 let. Byla zjištěna dobrá neurologická prognóza, a to i přes postupné stárnutí (věkové průměry během této studie se zvýšily ze 79,5 na 82 let). Je ovšem třeba si uvědomit, že jen 10 % z nemocných původně přijatých na JIP po resuscitaci žilo ještě v průměru za 28,4 měsíců. Nezávislými prediktory krátké i dlouhodobé prognózy byly iniciální defibrilovatelný rytmus, krátká doba zástavy cirkulace a nízký laktát při příjmu. V jiné retrospektivní studii bylo z 6972 nemocných, věk 65 a více let, 82,4 % propuštěno v dobrém neurologickém stavu. Během následujícího roku bylo ale 65,6 % z nich přijato znovu k hospitalizaci. Neurologická nezpůsobilost byla hlavním prediktorem rizika nové hospitalizace.

Prevence srdeční zástavy během hospitalizace u starších nemocných

Vzhledem k vysoké mortalitě srdeční zástavy má její prevence vrcholný význam. Včasné rozpoznání a léčení zhoršujícího se stavu snižuje nemocniční mortalitu. Bohužel zhoršování vitálních příznaků, které vedou k srdeční zástavě, je u starších lidí prováděno s menší přesností než u mladších pacientů. Např. anamnéza může být méně spolehlivá díky zhoršení kognitivních funkcí. Je citována studie, která hodnotila 422 srdečních zástav u hospitalizovaných. Ve věku nad 65 let bylo 65 % z nich. Starší nemocní měli proti mladším během 4 hodin po srdeční zástavě významně nižší frekvenci pulzu (88 proti 99/min), šokový index (0,82 proti 0,9) i modifikované skóre včasného varování (významnost pro všechny hodnocené parametry $p < 0,001$), (pozn. referujícího: uvedené parametry nejsou blíže popsány).

Rozhodnutí zda resuscitovat

Obecně jsou starší nemocní významně méně často léčeni kardiopulmonální resuscitací (KPR) než mladší. Důvody pro tuto zdrženlivost jsou: zvýšené riziko krátkodobé mortality, vyšší stupeň přidružených kormobidit a snížená doba očekávaného dalšího života. Nicméně věk nebyl nikdy úředně zařazen mezi kritéria limitující resuscitaci. Málo je také známo o prediktorech přežití, které byly přítomny již před KPR.

Věk byl užíván jako kritérium pro omezené léčení po úspěšné resuscitaci. V nedávné multicentrické studii v USA byl pokyn „do-not resuscitate“ (DNR) indikován významně častěji při zástavě u starších 75 let než u mladších. Mezi 385/754 (51 %) nemocných, u nichž bylo DNR objednáno po resuscitaci srdeční zástavy, přežilo 28 (8 %) propuštěných z nemocnice a 9 (2 %) mělo dobrou prognózu při kontrole za 6 měsíců. U nemocných resuscitovaných po zástavě srdeční je léčení zpravidla omezeno při prognóze špatného neurologického stavu. Ovšem i mnohé takové prediktory byly nedávno zpochybněny.

Mezi další faktory, které mají být hodnoceny, kromě věku patří zaznamenaný předchozí srdeční rytmus, dosavadní stupeň autonomie, kvalita života, mentální stav a velké komorbidity. Všechny tyto informace se ovšem těžko sbírají v době, kdy probíhá resuscitace. Kde je to možné, má být rozhodnutí o eventuální resuscitaci diskutováno předem s nemocným i jeho rodinou.

Závěr

Více než polovina resuscitovaných po srdeční zástavě je ve věku 65 a více let. Lze očekávat, že tato frekvence se v blízké budoucnosti dále zvýší v souvislosti se stárnutím populace. Proti mladším věkovým skupinám je srdeční zástava u starších osob častější díky kardiálním příčinám. Je ale méně frekventní ve spojení s defibrilovatelným rytmem. Postupující věk je spojený se vzrůstající špatnou prognózou přežití, ačkoliv úloha věku jako nezávislého prediktoru přežití není uzavřena a je diskutována. I starší nemocní po KPR mohou po propuštění přežívat v poměrně dobré kvalitě života. Rozhodnutí o resuscitaci u starších osob nemá být založeno pouze na věku, ale mělo by přihlížet i ke kvalitě života a autonomii v období před zástavou a respektovat i preference nemocného.

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]. Springer International Publishing, 2016, s. 219 - 229 [cit. 2016-09-21]. ISBN 978-3-319-27349-5. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5. Dostupné z: http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-27349-5_18.

The rationale for permissive hyperglycemia in critically ill patients with diabetes (365-372)

J. Mårtensson, R. Bellomo

Úvod

Vyhnout se extrémním odchylkám od fyziologie v premorbidním období je snahou při léčení kriticky nemocných. Např. vasopresory jsou obecně užívány ve snaze vyhnout se hypotenzi u nemocných s chronickou hypertenzí. Nižší hodnoty kyslíku a naopak vyšší hodnoty oxidu uhličitého jsou respektovány u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí. U nemocných s chronickou hyponatrémií je tato upravována jen opatrně. Výjimkou z tohoto logického přístupu k déletrvajícím poměrům v organismu byla donedávna úprava glykemie na JIP.

Nedávným rozsáhlým randomizovaným pokusem o kontrolu glykémie u nemocných JIP je studie NICE SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Surviving Using Glucose Algorithm Regulation). Studie prokázala zvýšené přežívání při stanovení cílové glykémie mezi 6-10 mmol/l ve srovnání s glykemií 4-6 mmol/l. Toto liberálnější rozmezí glykémie je i součástí mezinárodního doporučení u kriticky nemocných podstupujících kardiokirurgický zákrok. Nicméně několik bodů je nevyřešeno: má platit toto rozmezí 6-10 mmol/l pro všechny nemocné JIP?; je toto liberální rozmezí nastaveno vhodně pro diabetiky?; je dosavadní praxe bezpečná? V odpovědi na tyto otázky jsou v dalším textu prezentovány nové koncepce relativní hypoglykémie a permissivní hyperglykémie u kriticky nemocných.

Koncepce relativní hypoglykémie

Hypoglykémie je běžně definována hodnotou < 3,9 mmol/l. To je prahová hodnota, při níž je aktivována hormonální kontraregulace glykémie u lidí bez diabetu. Tato protiregulace aktivuje epinefrin, norepinefrin, kortizol, růstový hormon a glukagon. V játrech je stimulována glukoneogeneze, glykémie se zvyšuje k normálním hodnotám. Dochází k aktivaci sympatiku, která stimuluje pocit hladu. V několika experimentálních studiích s tzv. hypoglykemickým „klampem“ bylo zjištěno, že u nemocných se špatně kontrolovaným diabetem se objevuje výše zmíněná kontraregulační aktivace již při vyšších hodnotách glykémie než u osob zdravých nebo s dobře kontrolovaným diabetem. K této kontraregulaci může docházet již při hodnotách v referenčním rozmezí, hovoří se o „relativní hypoglykémii“. Bylo též prokázáno, že již 30% pokles glykémie z výchozí hodnoty stačí k podstatnému zvýšení cirkulujících katecholaminů. Nebezpečí těžké hypoglykémie jsou známá, ale následky této relativní hypoglykémie a její podíl na mortalitě kriticky nemocných musí být důkladně zhodnoceny.

Vliv relativní hypoglykémie na kardiovaskulární funkci

Nedávná hypoglykemická příhoda (ať absolutní nebo relativní) oslabuje humorální symptomatickou odpověď na další hypoglykémii. Hovoří se o autonomním selhání spojeném s hypoglykemií (hypoglycemia-associated autonomic failure – HAAF). Klesá pocit hladu při hypoglykémii. U nemocných s přísnou kontrolou inzulínové léčby (HbA1c = 7,1+0,7%) klesá hodnota glykémie, při níž se spouští uvolnění epinefrinu. U lidí bez diabetu stačila jedna hypoglykemická příhoda, aby se zhoršila odpověď epinefrinu a norepinefrinu při následující hypoglykémii. U nemocných se špatně kontrolovaným diabetem může být HAAF spuštěno již při fyziologických hodnotách glykémie. Během hypoglykémie přispívá aktivace karotických chemoreceptorů ke kardiovaskulární nestabilitě. Tato aktivace ovlivní hemodynamiku snížením citlivosti srdečních baroreceptorů. U lidí bez diabetu průměrné snížení glykémie z 5,4 na 3,4 mmol/l (o 37 %) významně zrychlí pulz a sníží hodnoty průměrného arteriálního tlaku (MAP), přestože dochází k významnému zvýšení protiregulačního epinefrinu a norepinefrinu.

Výše zmíněná pozorování jsou významná pro kriticky nemocné. Doporučená cílová glykémie 6-10 mmol/l nemusí být prevencí těžké hypoglykémie. Stanovit si cílovou glykémii v tomto rozsahu povede téměř jistě k relativní hypoglykémii a zvýší riziko autonomního selhání u nemocných se špatně kontrolovaným diabetem. A konečně při podpurném podání vasopresorů závisí kriticky

nemocný na endogenním kardiovaskulárním mechanismu z hlediska udržení a obnovení orgánových funkcí. Potřebné reflexy mohou být u diabetických nemocných oslabeny. Z uvedeného vyplývá, že permissivní hyperglykémie může představovat fyziologicky racionální přístup ke kontrole glykémie u diabetiků.

Hyperglykémie, hypoglykémie a klinická prognóza

Je představa, že hyperglykémie přispívá k mortalitě kriticky nemocných. Současné poznatky umožňují korigovat názor, že stresová hyperglykémie je sama o sobě vždy škodlivá a ospravedlňují zdůvodnění permissivní hyperglykémie. Akutní stres zvyšuje glykémii pomocí glukoneogeneze a glykogenolýzy zprostředkované epinefrinem. Navíc, stresem indukovaná hyperlaktatémie je významným zdrojem glukózy během fyziologického stresu. Studie neprokázaly vztah mezi stresovou hyperglykemií a mortalitou po korekci na laktatémii. To dále vyvrací dřívější hypotézu, že samotná hyperglykémie je nezávisle spojená s vyšší mortalitou. Buněčné hladovění při inzulinorezistenci nebo deficitu inzulinu má být vyloučeno zjišťováním ketolátek v séru a moči. Až dosud epidemiologická studie produkce ketolátek u kritických stavů není známá. Pokud možno inzulinová léčba by měla být omezena ne na nemocné s přesnou hladinou glykémie, ale spíše na nemocné s hyperglykemií provázenou hyperketonémií. Ve studiích bude třeba zjistit, zda permissivní hyperglykémie je spojená s vyšší tvorbou ketolátek a zda hodnocení premorbidní glykémie společně s posuzováním nálezu ketolátek může pomáhat při nastavení vhodné glykémie u kriticky nemocných.

Nedávné studie neprokázaly škodlivost hyperglykémie u kriticky nemocných diabetiků. Jedna z nich naopak zjistila, že hyperglykémie je ve vztahu k nižší mortalitě nemocných s nedostatečně kontrolovaným diabetem (HBA1c >7 %. Srovnáno s nemocnými s dobře kontrolovaným diabetem HBA1c ≤7,0 % mají nemocní s předchozí špatnou kontrolou diabetu při průměrných hodnotách glykémie na JIP 12 mmol/l mortalitu o 63 % nižší. Rozdíl mezi glykemiemi v premorbidním období a na JIP byl u přežívajících špatně kontrolovaných diabetiků menší než u nepřezívajících.

V souladu s těmito výsledky byl prokázán pokles mortality ve vztahu ke zvyšujícím se hladinám glukózy u 12880 diabetiků na JIP. Na rozdíl od toho mezi nemocnými bez diabetu byly průměrné hladiny glykémie již >7,8 mmol/l v nezávislém vztahu ke zvýšené mortalitě (Kransley JS. *Crit Care* 2013; 17: R37). Také v další práci se zvyšovalo riziko mortality o 20 % s každým zvýšením glykémie o 1 mmol/l u nemocných bez diabetu nebo s diabetem dobře kontrolovaným (Plummer MP et al., *Intens Care Med* 2014; 40: 973-980). U nemocných se špatnou kontrolou diabetu nebyl prokázán vztah mezi akutní hyperglykemií a mortalitou, a to dokonce ani, když vrcholové hodnoty glykémie byly >15 mmol/l. To lze považovat za důkaz, že během kritického stavu může permissivní hyperglykémie být vhodným přístupem u špatně kontrolovaných diabetiků. Významnou pomocí je z tohoto hlediska vyšetření glykovaného hemoglobinu informující o kompenzaci diabetu v premorbidním období.

Na rozdíl od hyperglykémie je hypoglykémie spojována trvale s vyšší mortalitou bez ohledu na stav kompenzace diabetu. Rozhodující je v těchto stavech kardiovaskulární nestabilita. Ve studii NICE SUGAR pokusu byla přísná kontrola glykémie spojená jak s vyšší frekvencí hypoglykémie, tak

s vyšším rizikem kardiovaskulární mortality. Např. u kardiochirurgických nemocných došlo k hypoglykémii ve 21 %, když byly cílem hladiny glykémie 4,4-7,0 mmol/l. Tato hypoglykémie byla v nezávislém vztahu ke kardiovaskulární nestabilitě a mortalitě. Také u ambulantních diabetiků II. typu vedla snaha o kontrolu glykémie a dosažení hodnot HbA1c < 6,0 % proti kontrolám s liberálnějším přístupem ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě.

Zjištění relativní hypoglykémie u nemocných JIP

Autoři doporučují vyšetření HbA1c při příjmu diabetiků na JIP. Tím je získána informace o průměru glykémie za poslední 3 měsíce – viz tabulka 1. V klinické studii byly porovnány u 500 osob (diabetiků a kontrol nediabetiků) hodnoty glykémie měřené běžným způsobem během 3 měsíců předcházejících vyšetření HbA1c. Mezi zprůměrovanými hodnotami glykémie a hodnotami HbA1c byla zjištěna těsná korelace ($r^2=0,84$). Jednoduchý odhad hodnoty průměrné glykémie pomocí HbA1c (eAG): $eAG=1,59 \times HbA1c(\%) - 2,59$. Lze očekávat, že se v klinické praxi navíc uplatní i nové technické postupy umožňující kontinuální monitorování glykémie.

Tab. 1

HbA1c (%)	eAG ^a (mmol/l)	relativní hypoglykémie ^b (mmol/l)
5	5,4	< 3,8
6	7,0	< 4,9
7	8,5	< 5,9
8	10,1	< 7,0
9	11,7	< 8,1
10	13,3	< 9,3

Závěr

Neexistují důkazy prokazující škodlivost hyperglykémie u kriticky nemocných diabetiků, do té doby špatně kontrolovaných. Na rozdíl od hyperglykémie je relativní hypoglykémie spojená se zhoršením kardiovaskulárních funkcí a nežádoucí u zmíněné kategorie kriticky nemocných. Hodnoty glykémie 6-10 mmol/l, běžně u nemocných v kritických stavech doporučované, je nutno u těchto nemocných považovat za relativně hypoglykemické.

MARTENSSON, J. a R. BELLOMO. The Rationale for Permissive Hyperglycemia in Critically Ill Patients with Diabetes. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2016* [online]. Springer International Publishing, 2016, s. 365 - 372 [cit. 2016-09-21]. ISBN 978-3-319-27349-5. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5. Dostupné z: http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-27349-5_29.

Indirect calorimetry in critically ill patients: concept, current use, and future challengers (373-381)

E. De Waele, P. M. Honoré, H. D. Spapen

Nepřímá kalorimetrie: od konceptu k praktickému užítí na JIP

V průběhu získávání energie je konzumován kyslík (O_2), uvolňována voda a vzniká oxid uhličitý (CO_2). Proto jsou hodnoty spotřeby kyslíku (VO_2) a produkce oxidu uhličitého (VCO_2) dobrými markery buněčného, tkáňového a tělesného metabolismu.

Míra metabolismu může být kvantifikována analýzou inspirovaných a exspirovaných plynů. Z hodnot VO_2 a VCO_2 je počítán respirační kvocient (RQ) a klidový energetický výdej. Současně měřená nepřímá kalorimetrie vychází ze starších principů tělesné teploty a respirace. Koncem 18. století skotský fyzik Joseph Black objevil CO_2 a fakt, že je produkován v těle. Lavoisier zjistil, že vydechovaný vzduch má nižší obsah O_2 než vdechovaný. V roce 1789 zavedl termín kalorimetrie ve vztahu k produkci tělesného tepla. Původní pokusy probíhaly na morčatech v kalorimetrech s ledem: množství roztáleného ledu bylo ekvivalentní produkcí tělesného tepla. Náročná cesta vedla až k současným kalorimetrům, přenosným přístrojům, vybaveným počítačem. Základem měření intenzity metabolismu zůstává Weirova rovnice z roku 1949.

$Celkové\ kcal = 3,941 \times \text{litry spotřebovaného } O_2 + 1,106 \times \text{litry produkovaného } CO_2.$

Výpočet zjednodušuje situaci v tom, že počítá se stabilním podílem bílkovin na celkové produkci kalorií. Nepoužití aktuálního vylučování dusíku močí k odhadu množství zkatabolizovaných bílkovin, ale výpočet nijak významně neovlivní.

Současně užívané infračervené CO_2 senzory a elektrochemické O_2 senzory jsou kombinovány se senzory průtokovými. Nepřímá kalorimetrie je přesná a dobře proveditelná. Přenosné přístroje dovolují spolehlivé užívání v klinické praxi. V období téměř 35 let byl zlatým standardem nepřímé kalorimetrie přístroj „Delta trac metabolic monitor“. Mezi současnými přístroji hodnotí autoři kladně kalorimetr V max TME n core 29n, který je ceněn ve více nutričních výzkumných programech na JIP.

Experti nejsou jednotní v názoru, zda se měřený výdej energie rovná nutričním požadavkům. Nicméně již bylo zjištěno, že příjem kalorií odpovídající výsledkem nepřímé kalorimetrie ve spojení s adekvátním příjmem bílkovin zvýšil přežívání u uměle ventilovaných kriticky nemocných. Délka pobytu na JIP se výrazně zkrátila u nemocných po zástavě srdeční léčených hypotermií, když byl současně snížen kumulativní energetický deficit krytím kalorické potřeby zjištěné nepřímou kalorimetrií. Suplementace parenterální výživy k dosažení krytí potřeb energie zjištěných nepřímou kalorimetrií významně snížila frekvenci nosokomiálních infekcí a zkrátila trvání umělé plicní ventilace. V další klinické studii, ve které byl opět příjem kalorií řízen výsledky nepřímé kalorimetrie, se snížila mortalita nemocných na JIP, i když morbidita stoupla. Nemocní s extrémou pod nebo

nadváhy mohou být bez korekce na tento fakt (tuto korekci představuje především nepřímá kalorimetrie) vystaveni nadbytečnému příjmu energie v případě obezity a nedostatečnému příjmu u hubených. Měření nepřímou kalorimetrií by mělo být v průběhu hospitalizace na JIP opakováno, protože hodnoty energetického výdeje se liší v závislosti na vývoji vlastní nemoci i kormobidit. Nepřímá kalorimetrie byla sledována také u kriticky nemocných dětí. Podle směrnic Americké společnosti pro parenterální a enterální výživu je nepřímá kalorimetrie užitečná pro 75 % pediatrických nemocných na JIP. Jde zejména o děti do 2 let, přijímané v malnutrici nebo léčené na JIP více než 5 dní.

Měřit nebo počítat energetický výdej u kriticky nemocných?

Jednotlivcům klidový energetický výdej (Resting Energy Expenditure – REE) klesá se zvýšením body mass indexu (BMI): je to 25 kcal/kg při normální hmotnosti, 20,4 kcal/kg u obézních a jen 16 kcal/kg u morbidně obézních. Tento fenomén je dán faktem, že tuková tkáň prakticky nepřispívá k REE. A naopak, u kriticky nemocných s podváhou se pohybuje měřená REE kolem 31 kcal/kg. Výdej energie může být také ovlivněn medikací. Mění se také při léčebné hypotermii, indikované např. po těžkém traumatu mozku nebo po úspěšné resuscitaci srdeční zástavy. Pokles tělesné teploty o 1 °C snižuje bazální metabolismus o 6 %. Při zvýšení teploty je tomu zcela opačně. Výsledky nepřímé kalorimetrie se neliší v závislosti na způsobu umělé ventilace, tj. objemové nebo tlakové.

Rozdíly mezi REE vypočítané dle Harris-Benediktovy rovnice a zjištěné nepřímou kalorimetrií jsou v pozitivní korelaci s hodnotou CRP v sepsi. To svědčí o možné závislosti mezi zánětem a REE.

Byla vyvinuta celá řada rovnic určená k odhadu výdeje energie. Jako statické jsou označovány ty, které vycházejí z hmotnosti, výšky, pohlaví a věku. První z nich a stále užívaná je rovnice Harris-Benediktova založená na měření energetického výdeje u zdravých osob. Představuje mezník ve vývoji na tomto poli. Byla vytvořena mnohočetnou regresní analýzou biometrických proměnných a představuje základní energetický výdej v úplném tělesném klidu a po celonočním hladovění. Tato rovnice byla později korigována vzhledem k tělesné aktivitě a stresu. Jiné z těchto rovnic pracují s dynamickými „parametry“, jako je tělesná teplota, pulz, dechový objem nebo minutová ventilace. A konečně existují také formule vyvinuté pro specifické skupiny nemocných, např. po traumatu, popáleninách nebo pro starší obézní osoby.

Někteří autoři se pokoušeli ověřit různé rovnice porovnáním hodnot vypočítaných jejich pomocí s měřením energetického výdeje. Tradičně se zjišťuje, zda je odchylka vypočtených hodnot od hodnot měřených přijatelná nebo/a počítá se korelace mezi oběma způsoby. Tak např. Kross E. K. et al. *J. Crit. Care* 2012; 27:321 porovnali 5 výpočtových rovnic s nepřímou kalorimetrií na rozsáhlém souboru kriticky nemocných. Všechny rovnice selhaly z hlediska přijatelných limitů, tj. z hlediska přijatelných rozdílů proti nepřímé kalorimetrii. Další autorská skupina (Frankenfield DC et al. *J. Parent. Ent. Nutr.* 2009; 33: 27 – 36) porovnal dokonce 20 rovnic s nepřímou kalorimetrií u 202 interních, chirurgických a traumatologických nemocných. Ze všech těchto rovnic pouze 2 (rovnice Faisy Faigon a Penn State) se jevily jako nejpřesnější, rozdíly hodnot vypočtených se u nich nelišily od více než 10 % od hodnot měřených. Navíc bylo zjištěno, že snaha o jemné ladění výpočetních formulí s přihlédnutím k věku a tělesné hmotnosti dále zvyšuje nevhodný rozptyl výsledků.

Mimotělní techniky: výzva pro nepřímou kalorimetrii

Součástí moderní kritické péče se staly mimotělní léčebné postupy. Kontinuální náhrada renálních funkcí (CRRT) je ve zvýšené míře užívána při léčbě akutního traumatu ledvin (AKI) u hemodynamicky nestabilních nemocných. Mimotělní membránová oxygenace (ECMO) je vrcholnou terapeutickou možností podpory srdečních a/nebo respiračních funkcí u nemocných s neustupujícím srdečním selháním nebo těžkým poškozením plic. ECMO je stále více začleňováno do léčebných protokolů syndromu akutní dechové tísně (ARDS). Pro pacienty, léčené delší dobu těmito metodami, musí být i další léčebné postupy upraveny v souladu s mimotělními. To platí zvláště pro antimikrobiální léčbu i pro enterální a parenterální výživu.

Kontinuální náhrada renálních funkcí

AKI je diagnostikováno u 10-30 % nemocných přijatých v Evropě na jednotky intenzivní péče. Přes všechny pokroky diagnostiky i léčby je při něm mortalita vysoká. AKI indukuje metabolické a fyziologické změny, které mohou být nadřazeny změnám z původního onemocnění. Navíc léčba AKI, pokud není pečlivě monitorována, může vést ke škodlivým vlivům a nežádoucím reakcím (koncepte dialy-traumatu).

CRRT může vést ke ztrátám mikro- i makronutrientů. Lipidy a intaktní bílkoviny jsou během kontinuální hemofiltrace konzervovány. Avšak ztráty aminokyselin mohou dosahovat 10-15 g/den, protože hemodiafiltr nerozeznává mezi uremickými toxiny a těmito nutrienty. Stejně je porušen metabolismus stopových prvků a vitaminů. Během 24 hodin léčby vzniká negativní bilance selenu, mědi i thiaminu. Při jejich suplementaci v obvyklých dávkách je riziko významné deplece během déletrvající CRRT. Další negativní vliv představují zákeřné ztráty tepla. CRRT vede k tělesnému chlazení, protože krev cirkuluje mimo tělo a je v interakci se studeným dialyzátem a/nebo náhradními tekutinami. Ztráty 1000 kcal/den mají významný vliv na energetickou bilanci.

Prevence „dialy-traumatu“ během CRRT vyžaduje doplnění ztracených makro- i mikronutrientů a zvýšený příjem kalorií i bílkovin.

Mimotělní membránová oxygenace

ECMO zajišťuje pumpou řízenou podporu plic nebo srdce-plic bypassem. K výměně plynů dochází jak ve vlastní, tak v umělé plíci. Organizace „Extracorporeal Life Support“ hlásila nedávno 54 % přežívání v souboru 70000 dospělých léčených touto metodou v souvislosti s respirační, kardiální, nebo kardiopulmonální resuscitací. Mnoho informací o klidovém energetickém výdeji bylo získáno nepřímou kalorimetrií u novorozenců léčených ECMO. Měření spotřeby O₂ a výdeje CO₂ umožnilo posuzovat plicní funkce a určit vhodnou dobu ukončení ECMO. Tato měření také vyvrátila dlouhodobé přesvědčení, že nemocní léčení ECMO jsou vždy v hyperkatabolismu. V těchto souvislostech byla sledována u novorozenců léčených ECMO i kinetika bílkovin. Zvýšení příjmu kalorií dietou nezlepšilo katabolismus bílkovin, ale pouze zvýšilo výdej CO₂. Tato křehká populace potřebuje tedy uvážlivou kalorickou suplementaci. U pediatrických nemocných se srdečním selháním vedlo zahájení léčbou ECMO jen k malému zvýšení výdeje energie.

Údaje o požadavcích na energii a nutriční následky léčby ECMO u dospělých jsou zatím skromné. Klíčovým bodem výzkumu o výživě při ECMO je zjištění, zda výše zmíněné rovnice odhadu potřeby energie jsou užitečné také u těchto vysoce specificky kriticky nemocných. Nedávná studie dospělých po transplantaci léčených ECMO doporučila, žít je jako jsou živeni jiní kriticky nemocní. Navíc nepřímá kalorimetrie nebyla nikdy použita u dospělých na ECMO vzhledem k přítomnosti dvou současně aktivních míst výměny plynů: v plicích sledovaného i v plicích umělých. Teprve nedávno byla navržena originální metoda pro měření klidového energetického výdeje (REE) za podmínek ECMO. Respirační výměna plynů je zjišťována odděleně jak na ventilátoru, tak na umělé plíci. Získaná data se spolu sčítají a stávají se částí upravené Weirovy rovnice k výpočtu REE. Předběžné výsledky jsou slibné.

Závěr

Výpočty REE u nemocných JIP jsou sporné. Rozdíly ve výsledcích mezi různými navrženými rovnicemi jejich hodnotu zpochybňují. Oživení nepřímé kalorimetrie, prosazované komercializací kalorimetru Vmax TM Encore 29n může např. optimalizovat ladění kalorického příjmu u kriticky nemocných. Nepřímá kalorimetrie může také pomoci klinikům při realizaci nutrice ve složitých situacích na JIP v jakých jsou např. nemocní léčení postupy CRRT nebo ECMO. (pozn. referujícího: konkrétní rovnice užívané k odhadu energetického výdeje nejsou v textu obsaženy).

WAELE DE, E., P. M. HONORÉ a H. D. SAPPEN. Indirect Calorimetry in Critically Ill Patients: Concept, Current Use, and Future Challenges. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2016* [online]. Springer International Publishing, 2016, s. 373 - 381 [cit. 2016-09-21]. 978-3-319-27349-5. DOI: 10.1007/978-3-319-27349-5. Dostupné z: http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-27349-5_30.