

2019

Anesteziologie resuscitace a intenzivní medicína [Online]

Referátový výběr

2019 SVAZEK 66 ČÍSLO 4



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

2019 SVAZEK 66 ČÍSLO 4

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>

Registrační číslo MK ČR E 14718

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

Do čísla přispěli:

Doc. MUDr. Jarmila Drábková
Praha

Prof. MUDr. Antonín Kazda, DrSc.
Praha

Mgr. Jitka Rusová

KARIM – Oddělení následné intenzivní péče, 2. LF UK a FN Motol,

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN,

Fakulta zdravotnických studií Univerzity Pardubice. Pardubice

Obrázek na obálce: Japonské lapače džbánovitého tvaru pro lov chobotnic, odpovídající tvarem 3D nálezu myokardu při Takotsubo projevech stresové kardiomyopatie „zlomeného srdce“. Viz komentovaná kazuistika v tomto čísle.

JUELS, A, P. JUELS a S. VAIDA. Takotsubo Cardiomyopathy: Broken Heart Syndrome. *Anesthesiology News* [online]. 2019, November, 7. [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://www.anesthesiologynews.com/Clinical-Anesthesiology/Article/10-19/Takotsubo-Cardiomyopathy-Broken-Heart-Syndrome/56113>

Obsah

Postgraduální témata	4
Pacienti s koronárními stenty v perioperační medicíně	4
Pneumothorax v urgentní, perioperační a intenzivní medicíně.....	10
Nové možnosti úpravy poruch elektrolytů	14
Varia	16
Takotsubo kardiomyopatie – syndrom zlomeného srdce.....	16
Mateřská mortalita a anesteziologie.....	18
Konzervativní pohled na FiO ₂ při umělé plicní ventilaci.....	21
Ischemie myokardu při odpojování z umělé ventilace	21
Cílený manažment tělesné teploty - TTM: studie HYPERION	23
Tips and tricks – Cave	25
Predikce odložené extubace po celkové anestezii.....	25
Pozor na interakce léků u kardiálně limitovaných pacientů	27
Amiodaron u pacientů pokročilého věku	28
Transplantace stolice a její rizika.....	29
Pro širší rozhled – Ad informandum	32
Advanced European Bioethics Course: Suffering, death and palliative care Evropský kurz bioetiky o utrpení, smrti a paliativní péči pro pokročilé a specialisty.....	32
Sebevražednost mezi anesteziology – lékaři i lékařkami a anesteziologickými sestrami-anestetistkami.....	38
Pravidelné užívání marihuany mění potřebu i účinky anestezie	39
Konec života v evropské intenzivní péči.....	41
Zajímavosti z historie a budoucnosti oboru	43
Obohatí virtuální realita intenzivní medicínu a péči?	43
Brexit by mohl mít pro zdravotnictví ve Velké Británii dalekosáhlé důsledky.....	44
Současná medicínskoprávní témata v anesteziologii a v intenzivní péči	46
Anetická péče při chronickém vegetativním stavu	46
Právní rizika neodkladné resuscitace	46

Suplementum 4/2019	48
Brusel 2019 – Aktuální problematika intenzivní péče a urgentní medicíny – 2.	48

Pacienti s koronárními stenty v perioperační medicíně

Éra koronárního stentingu a vývoje celé řady generací koronárních stentů byla zahájena přibližně před 40 lety s jejich perkutánním zaváděním se zkratkou PCI (percutaneous coronary intervention) po éře původních pouhých desobliterací. Stenty tím účinně doplňovaly balónkové angioplastiky. Dnes přibývají počty takto zajištěných pacientů; ti často podstupují ve svém dalším životě nekardiologické výkony různého druhu a vstupují daleko početněji a s různorodými nároky i do anesteziologie a perioperační intenzivní medicíny.

V perioperačním období je třeba věnovat patofyziologickou i klinickou pozornost nejen celkové kondici a připravenosti pacienta, ale zaměřit se i na indikaci stentingu, na charakter stentu, na antitrombotickou a antikoagulační medikaci.

Metodická doporučení vyžadují věnovat prioritní pozornost bodům:

- Za jak dlouho po stentingu je možná elektivní operativa
- Zda je perioperačně nutné / vhodné pokračovat v antitrombocytární prevenci
- Jaký vzájemný poměr lze očekávat mezi riziky chirurgického krvácení versus trombotizace stentu s následnou ischemií myokardu ať po vznik akutního infarktu myokardu

Poznámky z historie

Perkutánní transluminální koronární angioplastiky zahájil v roce 1977 Grüntzig; bez stentingu ale snadno vznikaly restenózy v 15 – 60 % případů.

V 80. letech minulého století byly užity první **metalické stenty**, které měly za cíl předejít riziku v tvorbě restenóz.

Zahájily úspěch od roku 1993; jejich implantace ale vyvolávala traumatické změny ve stěně koronární arterie a poruchy hemokoagulace – trombogeneze a hyperplázii intimy. Změny byly obdobné jizvení s následnou restenózou stentu u 10 – 30 % takto ošetřených pacientů v průběhu 3 – 6 měsíců po implantaci.

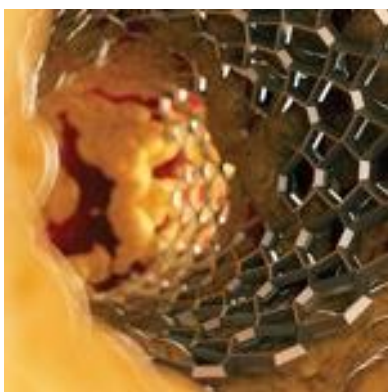
Lékové stenty: Od roku 2000 vstoupily do PCI lékové stenty (DES – drug eluting stents). Kovová struktura byla potažena polymerem, který zamezoval jizvení a vzniku pevné jizevnaté tkáně. K antiproliferativně působícím lékům patřily přípravky ze skupiny taxus a limus. Vznik restenóz poklesl na 5 – 8 %; uvedená kategorie stentů byla ale podstatně nákladnější.

Imunosupresivní a antiproliferačně působící látky v první generaci DES omezovaly však regeneraci endothelu. Obnažený subendothel byl vystaven kolujícím krevním destičkám a prozánětlivým mediátorům a predisponoval k trombotizaci stentů dokonce po dobu až tří let. Vztahovalo se to zejména na souběžné perioperační období, které se patofyziologicky vyznačuje hyperkoagulačním

stavem. Nejvíce rizikové bylo období 6 – 9 měsíců. Predispozice ke vzniku akutního infarktu myokardu byla vysoká: v 10 – 30 % případů.

První generace DES byla schválena FDA v roce 2003. Metalický stent byl pokryt polymerem s antiproliferačním účinkem. Sirolimus imunosupresivně omezuje hyperplázii neointimy po dobu až 6 týdnů. Paclitaxel působí rovněž antiproliferačně a cytotoxicky a 10 % ingredience se uvolní v prvních 10 dnech a další poté velmi postupně.

Druhá generace DES změnila všechny tři složky. Skládala se z tenčí, kontrastnější a flexibilní chrom-kobalt nebo chrom-platina struktury, obdukované biokompatibilním polymerem a nabízela velmi významnou možnost obnovy endothelu. Zotarolimus inhibuje proliferaci hladkých svalů a v organismu se zcela rozloží po plném vyplavení. Everolimus je podobný sirolimu s antiproliferačním a imunosupresivním působením; je více lipofilní a pohotově se absorbuje do stěny arterie.



DES s bioabsorbovatelným polymerem a bez polymeru měly strukturu prázdných rámců - matrix, naplněných v síťových prohlubních účinným farmakem, odkud se přípravek uvolňoval – viz kopie obrázku, uvedeného k ilustraci v úvodu tohoto rešeršovaného textu.

Bioabsorbovatelné DES, potažené polymerem se absorbují do 6 – 12 měsíců; vymizí tím prozánětlivé působení. Byly schváleny FDA v roce 2015. Everolimus i polymer se rezorbují po vyplavení léků za 3 měsíce po zavedení. Jsou cestou CE schváleny pro Evropu obdobně jako jsou schváleny cestou FDA v USA.

Bioabsorbovatelné stenty se plně rezorbují do 2 – 3 let. Obsahují poly – L – laktid, jsou pokryty everolimem. FDA je schválila v roce 2016. Pravděpodobně nevyklučují pozdní trombotizaci stentu a v současné době probíhají ověřující studie.

Stenty budoucích generací využívají stenty kryté protilátkami, které stimulují tvorbu kolujících endotheliálních buněk a podporují obnovu endothelu. Znovu se ověřuje bioabsorbovatelná matrix s polymerem.

Metodická doporučení

S bouřlivým vývojem stentů probíhaly i změny v perioperační medicíně, které odpovídaly novým strukturám a užitým přípravkům.

V roce 2002 byl např. doporučen časový odklad operativy po stentingu na 6 týdnů po implantaci metalického stentu.

V roce 2003 se doporučení opírala již o lékové stenty a ještě novější doporučení AHA (American Heart Association) z roku 2007 doporučila odložit elektivní nekardiochirurgické výkony o 4 – 6 týdnů. Při neodkladných výkonech pokračovala antitrombotická terapie, ačkoliv zvyšovala riziko

peroperačního a časného pooperačního krvácení. Totéž doporučila ASA (American Society of Anesthesiologists) v roce 2009.

V roce 2014 doporučení stanovilo odložit chirurgické výkony o 14 dnů po balonkové angioplastice, 30 dnů po implantaci metalického stentu a o jeden rok po implantaci DES stentu.

Při závažných operačních indikacích se v těchto případech zkrátil odklad na 30 dnů po implantaci metalického stentu a na 6 měsíců po implantaci současných DES.

Doporučení v USA a evropská doporučení přitom jednotně doporučují **multidisciplinární a zcela personalizovaný přístup** ke každému pacientovi jako ke komplikovanému případu s **nutností společného posouzení, rozhodnutí a jednotného návrhu, vypracovanému s operátérem**.

Pohled na **timing po stentingu** je v Evropě ve srovnání s USA poněkud liberálnější. Ve vybraných případech doporučují zařadit výkon již za jeden měsíc po stentingu. V USA nejsou jednotná doporučení pro přemostující „bridging“ terapii s užitím nitrožilní antitrombocytární medikace; v Evropě je daný koncept přijat.

Stent a riziko trombózy

Trombóza stentu je náhlá kritická komplikace – vede k rozvoji akutního infarktu myokardu nebo přímo k náhlé kardiální smrti.

Její příčinou může být malpozice stentu, koronární disekce, neúplné zhojení endothelu při vysazení antitrombocytární medikace.

Trombóza stentu (ST) se časově rozděluje do kategorií:

- Akutní ST: do 24 hodin po implantaci stentu
- Subakutní ST: v čase 24 hodin – 30 dnů po implantaci stentu
- Pozdní ST: v období od 31 dnů až do ukončení jednoho roku po implantaci stentu
- Velmi pozdní ST: po uplynutí jednoho roku od implantaci stentu

Indikace pro implantaci stentu podle FDA:

- Tříleté riziko vzniku trombózy je nižší než 2 %.
- Podmínkou je stabilita stavu pacienta bez komorbidit, jako je diabetes mellitus, chronická renální nedostatečnost, infarkt myokardu, levostranná ejekční frakce – LVEF < 30 %, poškození hlavní a. coronaria sin., s lézemi kratšími než 28 – 30 mm; nekomplexní a vrozené koronární anomálie a léze.

Ale uvedené požadavky a jejich kritéria splňuje před zamýšlenou indikací pouze 25 – 40 % pacientů. Všichni pacienti jsou přitom posuzováni s pohledem přínosu v porovnání s rizikem v multidisciplinárním týmu specialistů.

Antitrombocytární terapie

Aktivace destiček je v celkovém riziku trombotického uzávěru stentu prioritní. Doporučuje se **duální antiagregační terapie jako optimální**.

Nejčastěji se ordinují **aspirin** a **clopidogrel** jako ireverzibilní inhibitory destiček. Mohou však být až u 30 % uvedených pacientů částečně neúčinné. Důvodem je farmakogenomický profil daného pacienta s genetickým polymorfismem.

Clopidogrel je prodroga – je konvertován na aktivní přípravek v játrech cytochromem P450 (CYP). Má $t_{1/2}$ v délce 6 hodin a vstupuje do interakcí s dalšími farmaky, závislými na P450 (CYP). Ve vzácných případech je indikováno genetické vyšetření s ověřením jeho účinnosti.

Současná antitrombocytární farmaka patří do čtyř základních skupin:

- **Inhibitory tromboxanu včetně aspirinu** – jsou doporučovány k celoživotnímu užívání
- **Glykoprotein IIb / IIIa a inhibitory** vč. tirofibanu, eptifibatidu a abciximabu – jsou užívány nitrožilně v průběhu implantace stentingu. Tirofiban a eptifibatid mají $t_{1/2}$ v trvání 2 hodin. Doba zvýšené krvácivosti se upraví do 4 hodin po ukončení infuzního podávání. Riziko krvácení je vyšší a nelze je snížit nebo upravit podáním náplavu krevních destiček.
- P2Y₁₂ nebo blokátor receptoru adenosin-difosfátu vč. **clopidogrelu, prasugrelu, ticagrelu a cangreloru**.
- Prasugrel patří do třetí generace thienopyridinu a je výhodnější než clopidogrel. Je pro vznik krvácení rizikovější, je ekonomicky nákladnější.
- Ticagrelor je aktivní i po požití per os, jeho účín je reverzibilní, není prodrogou, která vyžaduje first-pass effect při prvním průchodu játry s aktivací na úroveň účinné složky.
- Voraxapar je antagonist receptoru 1, aktivovaného proteázou byl schválen FDA v roce 2011; je podáván perorálně, má reverzibilní účinek, dosahuje vrcholu svého působení do 1 – 2 hodin a má terminální $t_{1/2}$ v trvání 8 dnů.
- **Heparin** má nevýznamný antitrombocytární účinek a je pro přemostující terapii nevhodný při vysazení účinnějších přípravků, uvedených ve výše popsaných skupinách.

Perioperační období

Antiagregace a riziko krvácení

Perioperační období je pro anesteziology náročné zejména u pacientů s recentně implantovanými stenty při jejich probíhajícím antiagregačním zajištění. Postup je optimálně vypracován a doporučen konziliem anesteziolog - operatér – intervenční kardiolog.

Perioperační období zatěžuje pacienta stresem, aktivací sympatiku, vyplavením stresových hormonů, aktivací krevních destiček, vazospamem a omezenou fibrinolýzou – výsledkem je hyperkoagulační stav. Bolest a úzkost vedou k tachykardii a k hypertenzi, k nepoměru mezi

dostupností a spotřebou kyslíku v myokardu, k riziku střížného stresu v placích koronárního arteriálního řečiště.

Náhlé vysazení antiagregace hrozí zpětnovazebným trombogenním působením. Mortalita se zvyšuje při náhlém stop antiagregační terapie o 85 %, při pokračování terapie jen o 5 %.

Chirurgické výsledky prokazují, že riziko klesá 90 dnů po PCI u pacientů, kterým byl implantován metalický stent. Zůstává nicméně vysoké, a to i po uplynutí jednoho roku u pacientů po implantaci DES. Obdobné statistické přehledy svědčí po implantaci DES druhé generace o vyšším riziku náhlých a závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod během prvních 6 měsíců po jejich implantaci.

Náležitá taktika je vyhodnotit správně riziko trombózy stentu v porovnání s rizikem chirurgického krvácení a tím neúspěchu operačního výkonu.

Během nejvíce vulnerabilního období pro stent je základní zásadou ochránit především jeho funkci pokračující medikací za současného chirurgicky co nejšetrnějšího operačního plánu.

Pokud je riziko pooperačního krvácení neobyčejně vysoké, je **zásadně nutné ponechat alespoň užívání aspirinu.**

Velké peroperační krvácení s jeho obtížným stavěním a zastavením je charakteristické pro nitrolební, spinální a prostatickou operativu, pro operační výkony ve středním uchu, v oftalmologické operativě a v angiochirurgii aorty.

Duální antitrombocytární medikaci je třeba obnovit co nejdříve po operaci podle obecně přijatého a stále uznávaného doporučení Metzlera (*Metzler et al. 2008*) a jím navrženého schematického kvadrantu přínos/riziko a s podáním přemostující farmakoterapie (*Rossini et al., 2018*).

Pacienti, kteří perioperačně a především pooperačně pokračují v antitrombocytární farmakoterapii, mohou mít značné peroperační krevní ztráty. Již předoperačně je u nich třeba zajistit i.v. přístupy kanylami – katétry s velkým průsvitem a mít v rezervě připraveny dostatečné zásoby krevních náhrad. Pokud je nutno podat náplav krevních destiček, lze jej bezpečně načasovat na dobu 4 hodin po vysazení clopidogrelu. Jeho krátký $t_{1/2}$ a krátký $t_{1/2}$ jeho metabolitů nebude při dodržení uvedeného timingu již interferovat s funkcí podaného náplavu krevních destiček.

Požadavky kladené na krevní oběh

Další důležitou anesteziologickou zásadou je pečlivé **udržování hemodynamické rovnováhy, dodávky kyslíku do koronárního řečiště a myokardu** úměrně jeho potřebě a spotřebě a zabránit střížnému stresu v koronárních arteriích.

Při volbě regionální a neuroaxiální anestezie u pacientů s koronárními stenty je třeba zvážit i vzácnou situaci, kdy je třeba **neprodleně peroperačně provést PCI a implantovat stent** a kategoricky ovlivnit limitovat hemokoagulaci.

Hlavní anesteziologická pozornost se za této situace zaměří na:

- Na známky ischemie myokardu
- Na riziko trombózy stentu a na její okamžité až kritické a thanatogenní následky.

Výkony u takto vysoce rizikových pacientů se musí provádět výhradně na operačních pracovištích centrové úrovně, kde je non-stop zajištěno provedení náležitých kardiologických intervencí a farmakoterapeutických postupů.

Peroperační trombóza stentu okamžitě vyvolá arytmie a charakteristické změny EKG. Je indikací akutní revaskularizace s provedením PCI nejdéle do 90 minut za okamžitě zahájené farmakoterapie fibrinolytikem, což může zabránit vývoji transmurálního infarktu myokardu.

Podání thrombolytika ale neúměrně zvyšuje riziko peroperačního a časného pooperačního krvácení. Volba okamžitého a náležitého postupu je na rozhodnutí týmu anesteziolog – operatér – intervenční kardiolog.

Závěry a hlavní doporučení

Elektivní výkony

Metodická doporučení ACC/AHA doporučují odložit elektivní chirurgické výkony o čtyři týdny po implantaci metalického stentu /metalických stentů a tři až šest měsíců po implantaci lékového stentu /lékových stentů.

Tato období je možno prodloužit u vysoce rizikových pacientů nebo u pacientů s implantovanými neschválenými stenty a s vícečetnými stenózami, překrývajícími se v koronárních cévních bifurkacích.

Terapie aspirinem pokračuje bez časového omezení.

Neodkladné výkony

Antitrombocytární terapie má pokračovat v neodkladné operativě i v jejím vysoce rizikovém období. Pokud je nutno duální antitrombocytární terapii vysadit při vysoce rizikových a neodkladných operačních výkonech, je třeba zvážit a naplánovat přemostující medikaci krátce působícím antitrombocytárním nitrožilně podaným přípravkem a znovu nasadit duální terapii co nejdříve pooperačně.

Odborný tým, který stanoví základní strategii a její timing, má za úkol maximálně zajistit bezpečnost pacienta v triáži i v péči o prevenci ischemie myokardu a je zásadním úkolem pro intervenčního kardiologa; volba a vedení anestezie s kardiální a oběhovou vyvážeností je zásadním úkolem pro zkušeného anesteziologa.

KUMAR, P. A. Perioperative Management of Patients With Coronary Stents. *Anesthesiology News* [online]. 2019, October 23 [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://www.anesthesiologynews.com/Review-Articles/Article/10-19/Perioperative-Management-of-Patients-With-Coronary-Stents/56174>

Klíčová slova: Koronární stenty, Perioperační medicína

Key words: Coronary stents; Perioperative medicine

Drábková

Pneumothorax v urgentní, perioperační a intenzivní medicíně

Dosud nejsou celosvětově sjednocená metodická doporučení, která by zastřešila témata více oborů, pro něž je pneumothorax (dále PNO) závažný až kritický stav.

Přehledný text s početnými citacemi světových studií a dosavadních diagnostických a léčebných postupů i výsledků je doplněn tabulkami i rtg snímky s popisem a rozbohem. Má multidisciplinární informativní ráz. Je nutné jej respektovat pro posuzování a rozhodování v uvedených komplikovaných případech.

PNO je obecný **patologický fenomén** – definuje **volný plyn v pohrudniční dutině**.

PNO je nejčastěji vyvolán tupým nebo penetrujícím **traumatem** hrudní stěny nebo může být svým původem **iatrogenní** jako důsledek invazivního medicínského postupu.

Primární, spontánně vzniklý PNO (PSP) může vzniknout i při normálním plicním nálezu. Častější je víceméně **sekundární (SPSP)** při již **existující plicní patologii** – u pacientů staršího věku > 60 let, u chronických kuřáků, při objemově i tlakově nadměrné umělé plicní ventilaci. Nevylučuje se ani jeho vznik a existence při normálním nebo nepřehledném rtg nálezu plic; ale je podstatně častěji a průkazněji identifikován pozitivním CT průkazem.

Etiologie

PSP – primární spontánní pneumothorax

PSP vzniká bez průkazné plicní patologie; je častější u hubených pacientů, s nízkým BMI, u seniorů a u kuřáků. Nicméně u většiny pacientů s PSP lze pomocí CT zobrazení prokázat emfyzematozní změny, nevelkou kolekci vzduchu vně viscerální pleury a pleurální porozitu. Mikrostruktúra není přesně jasná, pravděpodobně se jedná o disrupci buněk mezothelu viscerální pleury; zánětem se změní fibroelastická vrstva, porozita se zvětší a tím usnadní průnik vzduchu.

Patologická elastóza

Dýchací cesty vlivem zánětlivých změn ztrácejí elastická vlákna, tkáňová vrstva se stane porézní. Příčinou a podstatou jsou složité a nepříznivé enzymatické a buněčné procesy. Výskyt je sporadický. Asi v 10 % je prokazatelná rodinná predispozice, je např. složkou Marfanova syndromu., syndromu Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndromu, Ehlers-Danlosova syndromu a dalších metabolických syndromů, např. homocysteinurie.

Často je vznik PSP první varovnou známkou uvedených vzácných poruch, syndromů a chorob a může k nim nasměrovat další a podrobnější diagnostiku.

Sekundární spontánní pneumotorax (SSP)

Hlavní původní a základní chorobou je nejčastěji chronická obstrukční plicní nemoc – CHOPN, dále tuberkulóza, cystická fibróza, karcinom plic, nekrotizující pneumonie, HIV pozitivita, infekce Pneumocystis jiroveci, histiocytóza plicních Langerhansových buněk.

Přistupuje i řada vzácně se vyskytujících onemocnění plicního intersticia:

- Idiopatická plicní fibróza, sarkoidóza, histiocytóza X, lymfangioleiomyomatóza.
- Choroby pojiva: rheumatická artritida, sklerodermie, ankylozující spondylitida, Marfanův syndrom
- Catameniální pneumothorax

Symptomatologie a postupy

K časným známkám a obtížím patří **dechový dyskomfort** a pocit náhlé, zneschopňující **dušnosti**. Příčina doprovodné bolesti na hrudi není přesně jasná – pravděpodobně se jedná o zánětlivou reakci parietální pleury, popř. o disrupci drobných pleurálních srůstů, a to i bez vzniku hemothoraxu.

Tenzní PNO

Tenzní PNO, bezprostředně ohrožující život vzniká v případech, při nichž otvor ve viscerální pleuře vytváří jednosměrnou chlopeň – záklopku. Vede k nitrohručnímu přetlaku vzduchu. Je překážkou pro žilní návrat; vede k hypotenzi a k selhávání i systémového oběhu. Stav je okamžitou indikací pro dekompresi s užitím silné nitrožilní kanyly, zavedené ve 2. mezižebří v medioklavikulární čáře.

Při spontánním dýchání se nitrohruční přetlak vyvine vzácně; daleko častější a život bezprostředně ohrožující je u uměle ventilovaných pacientů při traumatu hrudníku – a to v přednemocniční neodkladné péči i v lůžkové intenzivní péči.

Při PNO bez přetlaku u spontánně dýchajících a oběhově stabilních pacientů je indikován konzervativní postup s intenzivním sledováním.

Pokud se však jedná v těchto případech o rozsáhlý PNO s > 2 cm separace pleury od stěny hrudní (v USA o ≥ 3 cm), vede jeho další vývoj u stále poměrně stabilních pacientů k rozhodnutí, zda jej exsuflovat nebo dokonce založit tenkou drenáž bez sání.

Pacient je ve všech případech indikován k hospitalizaci, k inhalační oxygenoterapii a k intenzivnímu sledování a monitorování. Ve většině případů je nepříznivě pokračující vývoj indikací k drenáži.

Rozhodnutí mezi pouhou aspirací – exsuflací a se zavedením nitrohručního drénu: K okamžitému postupu je vhodná jehlová aspirace a další sledování, popř. opakované neinvazivní zobrazovací kontroly. Tímto postupem se nejčastěji řeší případy PSP.

Postupy při komplikovaném průběhu

Neúspěch – nerozvinutí plíce po úvodní aspiraci vzduchu znamená, že dále trvá únik vzduchu z plíce i při spontánním dýchání. Je indikací pro zavedení hrudní drenáže se sáním s nízkým podtlakem a se snahou reexpandovat plíci velkým objemem (15 – 20 l /min). Rizikem je však vznik plicního edému v reexpandované plíci a zvětšení otvoru v plíci s pokračujícím únikem vzduchu.

Při neúspěchu opatření a uvedené léčby, tj. při přetrvávání PNO bez reexpanze plíce po uplynutí 3 – 5 dnů je pro určení dalšího postupu již nutné odborné konzilium thorako-pneumochirurga.

K rozhodnutí se do pořadí možného postupu zařadí nejčastěji **thorakoskopie** a např. **intervenční užití** talku, albuminu apod. – viz dále.

Přetrvávající únik vzduchu

K volbě dalšího postupu se řadí možnosti:

Videothorakoskopie (VATS): umožňuje nejen topický přehled o zdroji úniku, ale i resekci porozních míst s bublinami a dosažitelných bul, popř. provedení pleurodýzy – abrazí pleury, pleurektomií nebo chemickou pleurodézou.

Prevence opakovaného vzniku PNO

Názory thorako/pneumochirurgů se různí z pohledu volby nevhodnějšího výkonu. Pro konkrétní situace a pro posuzovaný aktuální průběh je nutno definitivní rozhodnutí přísně personalizovat. Opakovaný výskyt se cituje až pro 13 % VATS případů. Je podkladem pro společné posouzení složité situace pro pacienta s hledáním optimálního rozhodnutí, náležité a přitom pochopitelné formulace pro pacienta a jeho informovaný souhlas, a definitivní určení dalšího postupu a jeho načasování.

Pacienti a případy, nevhodné pro indikace chirurgického postupu

Do uvedené kategorie SSP spadají především pacienti s **CHOPN**, s **intersticiální fibrózou**. Anestezie a pooperační průběh jsou pro ně vysoce rizikové. Snadno se vytvářejí bronchopleurální píštěle, nutná je dlouhodobá drenáž. Volí se např. Heimlichova chlopeň, pleurodýza cestou hrudního drénu, a to krevní záplatou (blood patch) autologní krví.

Konzervativní možnosti zahrnují chemické nebo traumatické podráždění pleury se vznikem zánětu a adherence pleury ke stěně. Jako prostředek se využívá talek, tetracyklin, minocyklin, autologní krev.

Nejčastěji a s největším úspěchem – až v 98 % případů - se volí talek ve spreji cestou thorakoskopie, a to především u pneumoonkologických pacientů.

Opakovaný vznik PNO po užití talku se vyskytuje ve 2,5 – 10 %, po tetracyklinu ve 13 – 33 %. Minocyklin je daleko méně úspěšný a aplikace je značně bolestivá.

Krevní záplata užívá 1 – 2 ml / kg t.hm. žilní krve pacienta s podáním cestou hrudního drénu. Účinné prvky metody jsou zřejmě fibrin a další koagulační faktory v podané krvi.

Instilace endobronchiálních chlopní, blokátorů u pacientů s CHOPN se provádí cíleně bronchoskopicky se zablokováním bronchu, v jehož úseku je bronchopulmonální píštěl.

Další průběh a sledování

Ošetřování a sledování jsou úkolem respirační intenzivní péče a následné intenzivní péče. Známkami neúspěchu je náhlá dušnost při znovuotevření píštěle. Je nutno dbát na stop kouření a přísný zákaz potápění s přetlakovými přístroji. Na letecké transporty křídlatými letouny nejsou jednotné názory.

Nedrénovaný PNO je striktní kontraindikací transportu křídlatými letouny ve vysokých letových výškách. Teprve 7 dnů po úspěšném vstřebání PNO je možno tento transport zvažovat. Přesto dosahuje riziko obnovení 1 – 2 %.

Budoucí perspektivy

- Rozdílně se budou nadále léčit a ošetřovat PSP a SSP po přesvědčivě personalizované diagnostice a multikonziliární a konsenzuální volbě, spolu s výstupním návrhem optimální strategie, zejména po posouzení CT vyšetření a po jejich zhodnocení z pohledu tzv. „dystrofie plic“ a skóre.
- Měření úniku vzduchu drénem je jednoduchým kritériem pro základní ohodnocení závažnosti a pro posouzení úspěšnosti realizovaných opatření.
- PSP s příznivým průběhem je výzvou pro pneumology.
- Opakované a závažné případy PSP a zejména SSP jsou výzvou i pro pneumochirurgy a zkušené anesteziology a intenzivisty.
- Vývoj možností stále pokračuje.
- K zásadám se stále důrazněji připojuje pátrání po systémových onemocněních, chorobách a geneticky daných entitách.

HALIFAX, R. a J. P. JANSSEN. Pneumothorax – Time for New Guidelines. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2019, 40(3), 314 -322 [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://www.medscape.com/viewarticle/918739>

Klíčová slova: Pneumothorax – etiologie, diagnostika a postupy

Key words: Pneumothorax – etiology, diagnosis and management

Drábková

Nové možnosti úpravy poruch elektrolytů

Poruchy elektrolytů jsou pravidelnou složkou chronické choroby ledvin (dále CKD). V anesteziologii i v intenzivní medicíně je třeba se s nimi seznamovat; pacientů takto komorbidních a velmi často i polymorbidních neustále přibývá.

K velmi důležitým poruchám patří především hyponatremie, hyperkalemie, hyperfosfatemie a metabolická acidóza.

Hyponatremie: Pacienti s hyponatremií mají obecně vyšší mortalitu, i když se nejedná o aktuální srdeční selhávání. Hyponatremii doprovázejí např. i častější pády a zhoršení pozornosti.

Hyperkalemie je zatížena až letálními srdečními arytmii, často doprovází nasazení renoprotektivních diuretik.

Zvýšená tvorba H^+ iontů, zvýšená ztráta bikarbonátu vyvolá metabolickou acidózu a ta postupně vede k nežádoucím účinkům, prokazatelným v kostech, v srdci a v ledvinách.

Hyperfosfatemie se vyvíjí při poklesu renálních funkcí a nepříznivě ovlivňuje kardiovaskulární funkce.

Kalcifylaxe je vzácnější, ale zvyšuje riziko mortality trojnásobně; lze ji vystopovat v 1 – 4 % u pacientů v chronickém hemodialyzačním programu.

Souhrnný a přehledný text s 13 citacemi nejvýznamnějších současných publikací se věnuje problematice jednotlivých klinicky významných poruch.

Akutní a chronická hyponatremie

V literatuře se uvádějí možnosti doplnění i.v. bolusy hypertonického roztoku natriumchloridu nebo jeho kontinuálním infuzním podáváním, dále medikace antagonisty receptorů vazopresinu, popř. urea. K dalším výběrovým indikacím se řadí fludrokortizon, inhibitory interleukinu-6, popř. albumin.

Specifickou indikací jsou maligní onemocnění – pro ně je hyponatremie charakteristická, a to zejména u karcinomu plic, prostaty, pankreatu a jater.

Dále se přiřazují SIADH syndrom (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion), zvracení, průjem, nezvladatelná žízeň, omezený příjem soli, hypothyreóza, selhávání jater a ledvin, tubulární poškození ledvin, nevhodné indikace diuretik (saluretik).

V onkologii je úprava hyponatremie podmínkou pro pokračování v cytostatické chemoterapii.

Hyperkalemie

Tato porucha nepříznivě ovlivňuje mortalitu především u křehkých pacientů s chronickou kardiovaskulární chorobou a s chronickou srdeční nedostatečností. Příčiny jsou nízká eGFR, nerovnoměrné rozložení kalia v organismu, uvolňování kalia z porušených buněk, pseudohyperkalemie.

V akutních případech se doporučuje vázat kalium inhibitory systému renin – angiotenzin-aldosteron. *Patiromer* – nerezorbovatelný polymer funguje na základě směny kalcia za kalium v GIT – vede ke zvýšenému vylučování kalia stolicí. *Zirkon cyklosilikát* je funkčně obdobný – ale jako iontoměnič směňuje natrium za kalium.

Hyperfosfatemie se upravuje obtížněji, v současné době se testuje celá řada nových látek.

Kalcifylaxe – dříve nazývaná uremická kalcifikační arteriopatie je vzácná, ale velmi závažná porucha a choroba. Vede ke kožním bolestivým ischemickým lezím z mikrovaskulárních kalcifikací a trombóz. Může je např. vyvolat nedostatek vitamínu K – ten totiž inhibuje zánětlivý kalcifikační proces, častý u chronické kardiovaskulární choroby. Trombofilie se na rozvoji poruchy podílí. Komplikace je prokazatelná i biopsií kůže, což napomáhá zahájení správné léčby. K jejím složkám patří: kalcimimetika, parathyroidektomie, podání natriumsulfátu, vitamínu K, apixabanu, inhibitoru kalcifikace SNF 472. Je indikováno pečlivé ošetření porušené kůže a cílená analgezie.

Chronická metabolická acidóza u kardiovaskulárně křehkých pacientů vzniká při omezení sekrece kyselin močí při omezení počtu funkčních nefronů. Vede k osteopenii, sarkopenii, ke zhoršení sekundárního hyperparathyreoidismu, k hypotenzi a k srdečnímu selhávání, k rezistenci na inzulin, k progresi celkového zhoršování a ke zvýšené mortalitě.

Nové studie se zabývají vlivem natrium hydrogenkarbonátu na svalovou tkáň, na svalovou masu a na dysfunkci endothelu. *Veverimer*, schopný navázat kyselinu solnou, je slibným novým přípravkem.

Tématům se věnuje řada nových a dosud klinicky neúplně uzavřených studií.

SHAH, Anita a Sankar D. NAVANEETHAN. Editorial. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* [online]. 2019, 28(5), 407-408 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000523. ISSN 1062-4821. Dostupné z: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00041552-201909000-00002>

Klíčová slova: Nefropatie; Metabolické poruchy; Elektrolyty; Poruchy elektrolytů
Key words: Nephropathies, Metabolic disorders; Electrolytes; Electrolytes disorders

Drábková

Takotsubo kardiomyopatie – syndrom zlomeného srdce

Kazuistika

22letá žena s BMI 35, s hypothyreózou a s migrénami měla ve své farmakologické anamnéze ibuprofen, oxykodon, sumatriptan a venlafaxin; byla indikována k operaci rektální píštěle v celkové anestezii.

Premedikace: Midazolam 2 mg i.v. Úvod do celkové anestezie: lidokain 60 mg, fentanyl 50 mikrog, propofol 120 mg, suxamethonium 60 mg; vedení anestezie sevofluranem, oro-tracheální intubace hladká s rourkou ID 7.

Jakmile byla uvedena do vysoké lithotomické polohy, vznikla bradykardie s frekvencí 30 /min; po podání glykopyrolátu 0,2 mg i.v. vznikla supraventrikulární tachykardie s hypertenzí až 220 / 110 mm Hg.

Podání esmololu v dávkách po 10 mg až do 50 mg celkové dávky i.v. bylo neúspěšné. Krevní tlak poklesl až po podání 20 mg labetalolu i.v.

Výkon proběhl chirurgicky bez komplikací. Obnovilo se dostatečné spontánní dýchání.

Po ukončení inhalace sevofluranu vznikl náhle akutní edém plic, hypotenze a deprese ST úseku. Byla zahájena infuze s noradrenalinem; EKG svědčilo o typické akutní koronární ischemii s prodloužením QT intervalu.

CT plic prokázalo difúzní plicní edém; echo svědčilo o levostranné hypokineze, o mírné trikuspidální regurgitaci; LVEF byla 38 %, svědčila i o restriktivní diastolické dysfunkci III. stupně; levostranné plicní tlaky byly zvýšeny. Laboratorně se prokázalo zvýšené NT-proBNP – 456 pg/ml.

Byla stanovena diagnóza Takotsubo syndromu.

Po vysazení noradrenalinu a po obnově dostatečného spontánního dýchání byla pacientka extubována a mohla být propuštěna.

Rozbor patofyziologie a postupu

Stresová kardiomyopatie – syndrom „zlomeného srdce“ - Takotsubo kardiomyopatie s levostrannou komorovou apikální balonovitou dysfunkcí byl poprvé popsán v Japonsku v roce 1991.

Jeho klinická trajektorie je charakteristická: přechodná, akutní systolicko-diastolická levostranná komorová dysfunkce, napodobující akutní koronární syndrom, ale bez obstrukční koronární choroby. V Japonsku – viz obrázek na obálce - je symbolicky obrazově přirovnáván ke džbánku na lovení chobotnic, protože má obdobný tvar jako levá komora při balonovitém tvaru zejména v oblasti srdečního hrotu.

Patofyziologie není přesně známa. V naprosté většině při vzniku syndromu hraje roli vzestup hladin endogenních katecholaminů vlivem emoční / somatické náhlé a překvapivé zátěže. Emoční trigger vedl k názvu syndromu „zlomeného srdce“. Nejčastěji postihuje ženy v menopauze, ale může vzniknout i u mladých těhotných.

Takotsubo syndrom je evidován a sledován v mezinárodním registru, který zahrnuje 1 750 pacientů/pacientek. Z uvedeného počtu bylo 89 % žen v průměrném věku 66 let.; často trpěly neurologickou nebo psychiatrickou komorbiditou s možností genetické predispozice. K triggerům se farmakologicky řadí i užívání SNRI.

Obraz napodobuje akutní koronární syndrom. V celkové anestezii není symptomatologie a diagnóza většinou dostatečně průkazná. EKG zobrazí elevaci ST úseku a depresi, inverzi T vlny, prodloužení intervalu QT i další známky.

Apikální balonovité rozšíření, hypokineza s kompenzatorní hyperkontraktilitou bazální stěny s výrazným poklesem LVEF jsou prokazatelné u 90 % postižených pacientů / pacientek. Kardiomarkery jsou nejčastěji zvýšeny, i když méně než při vývoji akutního infarktu myokardu. Významným prediktorem je vývoj hodnot NT-proBNP.

Terapeutický postup je nejčastěji podpůrný s ACE-I, beta-blokátory a diuretiky.

Nejčastěji lze Takotsubo syndrom pohotově zvládnout a má dále příznivou prognózu. Nejzávažnějšími komplikacemi jsou akutní srdeční selhání, arytmie, mitrální regurgitace, obstrukce výtokového traktu, vznik trombózy v levé komoře srdeční, trhlina stěny myokardu i náhlá srdeční smrt.

V perioperačním období se vyskytuje syndrom v jednom případě na 6 700 kardiálních náhlých příhod v průběhu anestezie při velmi různých chirurgických výkonech, včetně sectio caesarea v porodnictví. Popisuje se nejen pro celkovou anestezii, ale může vzniknout i při lokoregionální / neuroaxiální anestezii a dokonce v analgosedaci. V 58 % se dokonce projeví až pooperačně.

Vyvolavatelem je v těchto případech pravděpodobně vysoká úroveň nejistoty a úzkosti pacienta / pacientky.

Peroperačně vzniká predilekčně při náhlém vyplavení katecholaminů – při laryngoskopii, tracheální intubaci, v mělké anestezii.

JUELS, A, P. JUELS a S. VAIDA. Takotsubo Cardiomyopathy: Broken Heart Syndrome. *Anesthesiology News* [online]. 2019, November, 7 [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://www.anesthesiologynews.com/Clinical-Anesthesiology/Article/10-19/Takotsubo-Cardiomyopathy-Broken-Heart-Syndrome/56113>

Klíčová slova: Kardiomyopatie, Takotsubo kardiomyopatie; Syndrom zlomeného srdce; Komplikace v celkové anestezii

Key words: Cardiomyopathies; Takotsubo cardiomyopathy; Broken heart syndrome; Complications during general anaesthesia

Drábková

Mateřská mortalita a anesteziologie

Mateřská mortalita narůstá v posledních 10 letech v USA vzdor skutečnosti, že se jedná o velmi vyspělou zem s vybaveným zdravotnictvím. V roce 2015 představuje mateřská úmrtnost 26,4 úmrtí na 100 000 porodů živých novorozenců.

Světová zdravotnická organizace definuje mateřskou úmrtnost jako smrt ženy v průběhu těhotenství nebo do 42 dnů po ukončení těhotenství. CDC - Centers for Disease Control and Prevention uznávají ještě širší časovou definici – smrt až do uplynutí jednoho roku po porodu; 60 % úmrtí je hodnoceno jako preventabilních. Počet tzv. anesteziologických úmrtí se v celkové mateřské mortalitě velmi významně snížil. Zvyšují se ale počty neanesteziologických příčin, včetně kardiovaskulárních onemocnění, tromboembolických příhod, preeklampsie, poporodního krvácení a sepsy.

Příčiny zvyšující se mateřské úmrtnosti jsou multifaktoriální

Ženy oddalují první těhotenství. Riskují tím rozvoj komorbidit středního věku, jako je diabetes mellitus, hypertenze a obezita. Podílí se i větší počet asistované reprodukce s nárůstem počtu vícerčat a se zvýšením rizika vývoje preeklampsie.

Stoupá počet sectio caesarea – v USA dosahuje až 32,8 % z počtu všech porodů; zvyšuje se riziko patologie placenty – diagnosticky zejména placenta accreta.

V USA hrají roli i rasové rozdíly – u Afroameričanek je mateřská mortalita až trojnásobná. Příčiny jsou početné a sociologicky ani rasově nejsou zcela přesně identifikovány.

Příčiny úmrtí u žen v souvislosti s těhotenstvím, porodem a šestinedělím

- **Kardiovaskulární choroby, onemocnění a příhody**
 - Embolické příhody při hluboké žilní trombóze; gravidita je obdobím zvýšené hemokoagulace a nejvyšší riziko akutních tromboembolických příhod je ve III. trimestru gravidity. Riziko je zvýšeno i při pozitivní anamnéze hyperemie těhotných, při jejich obezitě a v souvislosti se sectio caesarea.
 - Peripartální kardiomyopatie nebo srdeční selhání jsou charakteristické komplikace pro poslední měsíc těhotenství a riziko trvá až do 5. poporodního měsíce.
 - Komplexní kongenitální srdeční vady se nyní u dívek operují v časném mládí, takže tyto dívky nyní dospívají do fertilního věku; stále více jsou ohroženy až fatálními arytmiemi.
 - Preeklampsie se vyvíjí v rámci placentárních změn ve vývoji buněk endothelu až u 8 % všech těhotných. Známky se projevují již od 20. týdne těhotenství; nicméně až u 50 % takto postižených žen se mohou projevit dokonce až po porodu. Pozornost je třeba věnovat již jejich časným varovným známkám – bolesti hlavy, prosáknutí měkkých tkání až po otoky dolních končetin a očních

víček. Až v 75 % úmrtí při preeklampsii dojde až po porodu a ve 41 % těchto případů později než 48 hodin po porodu.

- Rizikové faktory jsou: anamnéza preeklampsie již v průběhu předchozího těhotenství, nulliparita, vícečetné těhotenství, pokročilý věk matky, asistovaná reprodukce, diabetes mellitus, choroby ledvin, chronická hypertenze a trombofilie.
- **Poporodní krvácení** je vedoucí příčinou v celosvětově pojaté mateřské úmrtnosti. Nejčastěji je způsobeno děložní atonií. K dalším příčinám se řadí retence placenty, patologie odlučování placenty, rozsáhlejší traumatické lacerace, placenta praevia a accreta, předchozí sectio caesarea a rozsáhlá fibromatóza dělohy.
- **Infekce a seps** jsou často stimulovány chorioamniotitidou, pneumonií nebo infekcí. Úvodní septické projevy lze snadno přehlédnout, mohou být larvovány fyziologickými těhotenskými a peripartálními změnami. Riziko vzniku je zvýšeno při a po sectio caesarea, při protrahovaném porodu, po porodu při nevhodném nebo předčasném odtoku plodové vody a při jiných virových a bakteriálních infekcích.

Časné varovné známky při vývoji závažného až kritického stavu v souvislosti s těhotenstvím, porodem a šestinedělím:

- Systolické krevní tlak nižší než 90 mm Hg a vyšší než 160 mm Hg
- Diastolický krevní tlak vyšší než 100 mm Hg
- Srdeční frekvence nižší než 50 /min a vyšší než 100 /min
- SpO₂ nižší než 95 %
- Oligurie nižší než 35 ml / h po dobu 2 hodin
- Neklid, zmatenost, ztráta kontaktu
- Hypertenze spojená s bolestí hlavy a/nebo dušností

MCCALLUM, R. H. a LOZADA, M. J. Physician Anesthesiologists and Maternal Mortality. 7 Things You and Your Institution Can Do to Save Womens' Lives. *Anesthesiology News* [online]. 2019, October, 18. [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://www.anesthesiologynews.com/Review-Articles/Article/10-19/Physician-Anesthesiologists-and-Maternal-Mortality-7-Things-You-and-Your-Institution-Can-Do-to-Save-Women-s-Lives/56178>

Klíčová slova: Mateřská úmrtnost; Rizikové fenomény v těhotenství a v peripartálním období
Key words: Maternal mortality; Risk phenomena during pregnancy and peripartal period

Drábková

Tranexamová kyselina a mortalita po mozkolebečních poraněních – CRASH-3 studie

CRASH-3 studie byla v současné době již uzavřena. Její výsledky svědčí o multifaktoriálním prognostickém zlepšení traumatických trajektorií po mozkolebečních poraněních. Jejich mortalitu lze snížit časným podáním kyseliny tranexamové až o 20 %.

Jedná se o významný úspěch, poranění hlavy a mozku lze celosvětově zaregistrovat až v 60 milionech případů ročně. Krvácení do mozkové tkáně nebo do jemu topicky nejbližších tkání hrozí utlačením mozku a má až thanatogenní dopad. Tranexamová kyselina inhibuje rozpad krevních koagul. CRASH-3 studie - viz název textu – hodnotí vliv časného podání na větší počet prognostických parametrů a na výsledné přežití a jeho kvalitu z pohledu na posttraumatický vývoj mozkolebečního poranění.

Studie

Do hodnoceného souboru bylo zařazeno více než 12 000 případů mozkolebečních poranění ze 175 nemocnic ve 29 zemích se dvěma větvemi – s podáním kyseliny tranexamové (dále TXA) nebo naopak placebo.

Podání TXA do 3 hodin po úrazu a poranění snížilo mortalitu, zejména ve skupině s nízkým a středně závažným mozkolebečním poraněním. Naproti tomu v kategorii nejzávažnějších a kritických poranění nebyl zjištěn rozdíl ve srovnání se skupinou po podání placebo. Nežádoucí účinky nebyly zaznamenány, výsledná disabilita a HRQoL se nelišily.

Do určité míry lze TXA zařadit při časném podání k neuroprotektivně účinným přípravkům v kategorii méně závažných mozkolebečních poranění; ta tvoří většinu uvedených traumat. Účinnost léčby ale klesá až o 10 % při opožděném podání TXA za každých 20 minut. Časová mez je rozhodující. Časné podání může v zásadě zachránit život, zlepšuje klinický výsledek i kategorii Glasgow Outcome Score - GOS.

Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* [online]. 2019, **394**(10210), 1713-1723 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32233-0. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619322330>

Tranexamic Acid Reduces Head Injury Deaths. *ICU Management & Practice*. [online]. 2019, October, 19. [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://healthmanagement.org/c/icu/news/tranexamic-acid-reduces-head-injury-deaths>

Klíčová slova: CRASH – 3 studie, Mozkolebeční poranění

Key words: CRASH – 3 study; Head- brain injuries

Drábková

Konzervativní pohled na FiO₂ při umělé plicní ventilaci

Pacienti v intenzivní péči často při umělé plicní ventilaci mají zvolenou až kontraproduktivně vysokou inspirační frakci kyslíku – FiO₂ a tím i výsledné paO₂. Tyto parametry mohou dokonce podporovat oxidativní trauma plic i dalších orgánů a tím prodlužovat ventilodependenci.

Studie

Předložená studie se opírá o soubor 1 000 klinicky srovnatelných pacientů, přijatých do intenzivní péče s umělou ventilací v trvání déle než 24 hodin. Byli vystaveni běžné nebo konzervativní (omezenější) FiO₂ s jinak srovnatelnými ventilačními parametry.

Dolní mez SpO₂ byla zvolena s hodnotou 90 % v obou skupinách.

V **konzervativní** skupině dosáhlo dolní mezní hodnoty až 97 % pacientů. FiO₂ bylo možno dokonce snížit až na 0,21, pokud se SpO₂ udržovala na plánované hodnotě.

Pro **liberálně**, tradičně vedenou skupinu byly zachovány klinicky běžně užívané parametry. Primárním sledovaným kritériem byl **počet dnů do odpojení** nejdéle do 28. dne.

Zjištěné rozdíly mezi oběma skupinami nebyly časově statisticky významné. Konzervativně vedené trvání ventilodependence bylo 21,3 dne, liberálně vedené 22,1 dne s absolutním rozdílem pouze minus 0,3 dne.

V konzervativní skupině měli pacienti FiO₂ v úrovni 0,21 a SpO₂ > 96 % a strávili v intenzivní péči delší dobu v porovnání s liberálním vedením parametrů umělé ventilace. Mortalita ke 180. dnu byla v konzervativní skupině 35,7 %, v liberální skupině 34,5 %.

Délka odpojování se mezi oběma skupinami nelišila.

Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *New England Journal of Medicine* [online]. 2019 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1056/NEJMoa1903297. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903297>

Conservative Oxygen Therapy During Mechanical Ventilation. *ICU Management & Practice*. [online]. 2019, October, 21. [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://healthmanagement.org/c/icu/news/conservative-oxygen-therapy-during-mechanical-ventilation>

Klíčová slova: Umělá plicní ventilace; Konzervativní oxygenoterapie; FiO₂

Key words: Mechanical ventilation; Conservative oxygen therapy; FiO₂

Drábková

Ischemie myokardu při odpojování z umělé ventilace

Odpojování od umělé plicní ventilace (weaning) je jedním z velmi významných postupů a procesů, probíhajících a manažovaných v intenzivní péči. Selhání vede k velmi nepříznivým výsledkům a zvyšuje mortalitu a snižuje důvěru v profesionalitu ošetřujících zdravotníků.

Velmi nepříznivým faktorem v odpojování a v jeho selhání je vyvolaný – navozený **kardiogenní edém plic** (dále viz zkratka WiPO – Weaning- induced Pulmonary Oedema). Jeho časná diagnostika je v současné době založena na bed-side echo u lůžka a na hodnotách charakteristických a specifických kardiomarkerů.

Pathofyziologický podklad stále není zcela jasný; totéž je nutno přiznat ve vztahu k ischemii myokardu, která odpojování doprovází (WiCI – Weaning included Cardiac Ischaemia).

Studie

Prospektivní multicentrická studie se věnovala problému kardiogenní příčiny neúspěšnosti odpojování pacienta od umělé plicní ventilace a ventilátoru.

Zahrnula do souboru 208 pacientů, uměle ventilovaných po dobu nejméně 24 hodin, u nichž selhal první pokus se zařazením spontánního dýchání na čtyřech francouzských pracovištích intenzivní péče s akademickou úrovní.

Druhý – a v tomto pořadí již úspěšný pokus o spontánní dýchání po prvním neúspěšném pokusu – indikace k extubaci.

Sledovaní pacienti byli rozděleni do tří kategorií:

- Krátké odpojování, snadné odpojení: < 1 den
- Obtížné odpojování, trvající: > 1 den – do 7 dnů
- Protrahované odpojování: > 7 dnů

WiPO bylo založeno na výsledcích podle tří kritérií:

- Echo diagnostika se zvýšením tlaku v levé síni
- Vzestup hodnoty kardiomarkeru NT-proBNP
- Zvýšená koncentrace krevních bílkovin

Jako pozitivní výsledek bylo konzervativně hodnoceno splněním dvou kritérií, liberálně volněji při splnění i jednoho kritéria.

WiCI definicí odpovídala jejich formulaci ESC - European Society of Cardiology a AHA – American Heart Association.

Výsledky a zhodnocení

- WiPO bylo zjištěno u 59,6 % pacientů při selhání prvního pokusu o odpojení podle liberálních kritérií a ve 21,2 % případů podle konzervativní definice.
- Podle pohybu ST úseku v EKG se WiCI projevila u 20,3 % pacientů podle ESC kritérií a v 6,8 % případů podle AHA hodnocení.

Prevalence WiPO a WiCI nebyla zanedbatelná, jejich vzájemný vztah byl ale slabý. WiPO se významně častěji projevil u srovnatelně závažných klinických stavů s neúspěšným prvním pokusem o odpojení. WiCI byla početně méně častá.

Závěr

WiCI nebyla spojena ani navázána na WiPO a nesouvisí s průběhem a výsledkem cíleného odpojování od ventilátoru.

BEDET, Alexandre, Françoise TOMBERLI, Gwenael PRAT, et al. Myocardial ischemia during ventilator weaning: a prospective multicenter cohort study. *Critical Care* [online]. 2019, **23**(1) [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1186/s13054-019-2601-8. ISSN 1364-8535. Dostupné z: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2601-8>

Klíčová slova: Odpojování od ventilátoru – Weaning; WiCI, WiPO

Key words: Weaning from the ventilator; WiCI; WiPO

Drábková

Cílený manažment tělesné teploty - TTM: studie HYPERION

Mírná cílená terapeutická hypotermie (TTM – Target Temperature Management) se hodnotí jako přínosná při **perzistujícím komatu u pacientů po náhlé srdeční zástavě v terénu** mimo nemocnici – **OHCA**. Má za úkol a pravděpodobně splňuje cíl, daný zlepšením pozástavových neurologických výsledků. Není však zatím uzavřeno, nakolik má úspěch po KPR, poskytované při uvedené zástavě, spojené s nedefibrilovatelným rytmem.

Tématu se věnovala studie HYPERION a DIANA – zazněly na kongresu ESICM #LIVE 2019 v Berlíně.

HYPERION studie měla za úkol porovnat mírnou terapeutickou hypotermii (TTM s 33 °C tělesné teploty) v prvních 24 hodinách s tělesnou teplotou 37 °C ve stejném časovém období a rovněž s přetrvávajícím komatem.

Pacienti utrpěli náhlou srdeční zástavu v terénu a byli přijati neprodleně po KPR - obnově spontánního oběhu – ROSC do intenzivní péče. Společným kritériem byl nedefibrilovatelný rytmus při zahájení KPR v terénu.

Za primární posuzovaný výsledek bylo zvoleno přežití s příznivým neurologickým klinickým stavem. Ten bylo zhodnoceno k 90. dnu po OHCA - KPR s užitím skorovacího systému CPC – Cerebral Performance Category. Zařazení do kategorie 1 a 2 bylo zhodnoceno jako příznivé. Sledována byla i mortalita a bezpečnost pacientů.

Výsledky a závěry

Do souboru bylo zařazeno 581 pacientů se zresuscitovanou nedefibrilovatelnou OHCA.

K devadesátému dnu přežilo 10,2 % ze skupiny hypotermie s tělesnou teplotou 33 °C po dobu prvních 24 hodin s dosažením CPC kategorie 1 – 2. Ve skupině s TTM s 37 °C bylo ve srovnatelných výsledných příznivých kategoriích CPC 1 – 2 pouze 5,7 % pacientů.

V mortalitě k devadesátému poresuscitačnímu dnu nebyl statistický rozdíl: 83,2 % s 24hodinovou tělesnou teplotou 33 °C v porovnání s 81,3 % s 24hodinovou tělesnou teplotou 37 °C.

Výsledky svědčí u nedefibrilovatelných rytmů při OHCA o příznivějším neurologickém výsledku k 90. poresuscitačnímu dnu po užití mírné cílové hypotermie s cílenou teplotou 33 °C po dobu 24 hodin v porovnání s udržováním tělesné teploty 37 °C ve stejném časovém rozmezí.

LASCARROU, Jean-Baptiste, Hamid MERDJI, Amélie LE GOUGE, et al. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *New England Journal of Medicine* [online]. 2019, 1-11 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1056/NEJMoa1906661. ISSN 0028-4793. Dostupné z: https://siren.network/sites/default/files/docs/hyperion_nejmoa1906661.pdf

Klíčová slova: TTM; HYPERION studie; OHCA; Pozástavový syndrom; Neurologické výsledky
Key words: TTM; HYPERION study; OHCA; Postarrest syndrome; Neurologic outcomes

Drábková

Tips and tricks – Cave

Predikce odložené extubace po celkové anestezii

Výzkumný univerzitní tým ze St. Louis se věnoval odložené pooperační extubaci, riziku reintubace po celkové anestezii, podané k výkonům na operačních sálech, a to nejenom z ryze odborného anesteziologického pohledu. Hodnotilo se i organizační riziko pro plynulý provoz operativy na daném operačním sále, riziko ztráty důvěry operační skupiny v pohledu na náležitou odbornou úroveň konkrétního anesteziologa.

Faktory, pravděpodobně vedoucí k neúspěšné, odložené extubaci mají známé společné momenty:

- Užití konkrétních, specificky účinných, ale nepříliš vhodně zvolených anestetik - nervosvalových blokátorů
- Chirurgický operační plán a postup: specializace a zkušenost operatérů, souhra operačního týmu, délka výkonu, peroperační pronační poloha
- Anesteziologický konkrétní postup, užití supraglotických pomůcek místo tracheální intubace; volba nervosvalových blokátorů – svalových relaxancií, odeznění, farmakologická reverze jejich účinku, charakter umělé plicní ventilace i další momenty, jako jsou komorbidita pacienta, jeho tělesná hmotnost, BMI apod.

Studie

Studie zahrnuje 86 123 dospělých pacientů s celkovou anestézií – se zavedením supraglotické pomůcky nebo s tracheální intubací v posuzovaném období 1. ledna 2010 do 31. prosince 2014. Soustředila se na pacienty s nízkým rizikem odkládané / odložené extubace, a to u pacientů s vyloučením neurochirurgických, kardiochirurgických a thorakochirurgických výkonů.

Společným parametrem výzkumu byl **čas** mezi koncem operačního výkonu a extubací. Byl posuzován ve třech kategoriích:

- Normální: extubace do 15 minut od ukončení výkonu
- Prodloužený interval do extubace: 15 – 60 minut
- Velmi prodloužený interval do extubace: více než 60 minut od ukončení výkonu

Pozornost se zaměřila především na **anesteziologické faktory**:

- Predikce podle času daného dne, kdy výkon skončil (viz IARS 2019, abstrakt F 180)
 - 77 628 pacientů (90,1 %) bylo extubováno do 15 minut od konce výkonu
 - 8 138 pacientů (9,5 %) bylo extubováno v rozmezí 16 – 60 minut od konce výkonu
 - 357 pacientů (0,4 %) bylo extubováno po více než 60 minutách od konce výkonu

- Nezávislé prediktory pro kategorie dvě a tři:
 - Peroperační pronační poloha: OR 2,31; 95% CI, 2,15 – 2,49
 - Tracheální intubace místo zavedení laryngeální masky – supraglotické pomůcky: OR 3,15; 95% CI, 2,55 – 3,91
 - Extubace po páté hodině odpolední OR 3,58; 95% CI, 2,56 – 4,92
 - Podání krevní transfuze, přičemž oba tyto uvedené postupy vyžadují náročnější pooperační dohled a sledování
 - Nutnost podat vyšší dávky neostigminu; naproti tomu po užití benzylocholinů byla situace daleko prognosticky příznivější - OR 0,68; 95% CI; 0,54 – 0,78 ...
 - Pozn. Studie byla provedena v době před zavedením sugammadexu.

Výsledky a zhodnocení

Neprotektivní umělá plicní ventilace s VT > 12 ml / kg ideální t.hm. a se špičkovým inspiračním tlakem \geq 35 cm H₂O byla sice příznivější, ale pouze pro prvních 120 minut, po 2 hodinách její vliv naopak situaci značně zhoršil.

Hodnocení času od konce výkonu do extubace: Interval (medián) byl o 2 minuty zkrácen při užití supraglotické pomůcky v porovnání se zavedenou tracheální rourkou. Extubace byla průměrně o 4 minuty pozdější po peroperační pronační poloze pacienta v porovnání se supinní polohou nebo polohou na boku.

Okamžitá reintubace byla v celém souboru nutná pouze v 0,105 % (95% CI, 0,08% - 0,13 %). Byla častěji indikována v případech, kdy byla extubace cíleně provedena v normálním čase, tj. do 15 minut – s výskytem v 0,1 %. Reintubace byla indikována v 0,3 % případů po odložené extubaci (kategorie 2) a v 2,8 % po významně odložené extubaci (kategorie 3).

Po časově odložené extubaci u předtím uměle ventilovaných pacientů byla nutná reintubace s pokračující podporou dýchání na pooperační jednotce intenzivní péče.

Téma je systematicky sledováno. Odklady ovlivňují nejen stav, bezpečnost a další klinický průběh pacienta. Narušují hladký operační provoz, dochvilnost v programu a dokonce snižují i jeho ekonomickou prosperitu.

Odklady a zdržování nepříznivě ovlivňují názory operačních týmů, indikovaných a čekajících premedikovaných pacientů i dobrou odbornou pověst daného zdravotnického zařízení. Mohou vést k frustraci až vyčerpání anesteziologického personálu, k nedodržování pracovní doby. Ovlivňují další výběr celkových anestetik směrem k rychle účinným a pohotově vylučovaným nebo spolehlivě degradovaným přípravkům, jako jsou propofol a sevofluran.

VANNUCCI, A. Predictors Listed of Prolonged Extubation After General Anesthesia. *Anesthesiology News* [online]. 2019, November, 15 [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://www.anesthesiologynews.com/Clinical-Anesthesiology/Article/10-19/Predictors-Listed-of-Prolonged-Extubation-After-General-Anesthesia/56105>

Klíčová slova: Pooperační extubace; Reintubace; Timing, Rizika; Predikce
Key words: Postoperative extubation; Reintubation; Timing, Risks, Prediction

Drábková

Pozor na interakce léků u kardiálně limitovaných pacientů

Na interakce léků u kardiálně limitovaných pacientů je třeba velmi pečlivě pomýšlet při volbě složitější farmakoterapie – mohou rizikově potencovat srdeční selhávání hospitalizovaných kardiálně limitovaných pacientů.

Studie

Studie prověřovala 500 dospělých pacientů pokročilého věku se 700 hospitalizacemi a velmi početnou a různorodou farmakoterapií při jejich závažném srdečním selhávání, vyžadujícím intenzivní péči.

Až ve 12 % stoupl úhrnný počet medikací, v 17 % mohl být během hospitalizace naopak omezen. Časté interakce vyvolalo např. připojení ibuprofenu při bolesti nebo albuterolu při CHOPN.

Tématu a zpracování přehledu nevhodných interakcí se věnovala AHA (American Heart Association). Užita byla zdravotnická dokumentace 558 pacientů ve věku 76 let (medián – IQR 72 – 83) se 44 % žen.

Do posuzování byly zařazeny i zdravotní záznamy 723 jednotlivých hospitalizovaných pacientů v letech 2003 - 2014.

Účastníci v souborech byli převzati ze studie REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke), a to ve věku ≥ 65 let.

K parametrům hodnocení byla přijata: LVEF 40 – 50 % vs. náležitá hodnota LVEF. Hodnoceny byly interakce jako větší, střední nebo menší ve svém výsledném významu.

V souborech bylo zastoupeno 47 % pacientů s komorbidním diabetes mellitus; 68 % pacientů mělo CHOPN / bronchiální astma; 27 % pacientů trpělo osteoartritidou.

Většina pacientů užívala současně až devět farmak při příjmu a deset farmak při propuštění z intenzivní péče.

Nejčastější byla kombinace s albuterolem, s diltiazemem, s nesteroidními antiflogistiky – NSAID a dále s metforminem.

V kombinacích byly **až u 31 % pacientů zjištěny nežádoucí účinky**. Jejich výskyt v tomto vedla **kombinace s perorálními antidiabetiky**; nejpočetnější až hlavní komorbiditou byl při srdečním selhávání diabetes mellitus – typ 2.

YASGUR, B. A. Drugs That Worsen Heart Failure Common in Hospitalized HF. *Medscape* [online]. 2019, November, 11 [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://www.medscape.com/viewarticle/921095>

Klíčová slova: Nepříznivé interakce léků; Exacerbace kardiálních limitů

Key words: Adverse drugs interactions; Exacerbation of cardiac limits

Drábková

Amiodaron u pacientů pokročilého věku

Amiodaron je v současné době nejúčinnější antiarytmikum při fibrilaci síní a při komorových arytmiích. Spolu se svým aktivním metabolitem desethylamiodaronem ovlivňuje srdeční depolarizaci a repolarizaci; primárně blokuje kaliové kanály. Má poměrně dlouhý $t_{1/2}$, vícečetné nežádoucí účinky a vstupuje do řady interakcí – všechny je třeba znát i mimo obor kardiologie. U seniorů ovlivňuje četné orgány a systémy – plíce, srdce, játra, štítnou žlázu, kůži, nervy a oko. Interakce se popisují především v kombinacích s dalšími kardiovaskulárně účinnými léky.

Indikace: Používá se u 8 – 11 % pacientů s fibrilací síní, což je nejčastější se vyskytující arytmie ve starším věku – u 9 % všech seniorů nad 80 let. Je velmi účinný.

AFFIRM studie (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) u více než 4000 pacientů prokázala jejich zvýšenou účinnost u seniorů při neuváženém podávání a dávkování amiodaronu. Obecně je přijato, že **primární je kontrola frekvence, nikoli kontrola vlastní arytmie**. V obtížných případech lze užít betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů z farmakoterapeutické skupiny non-dihydropyridinu.

V druhém pořadí je amiodaron určen k **udržení sinusového rytmu při levostranné komorové dysfunkci**, při hypertrofii levé komory nebo při koronární ischemii.

Nitrožilně podaný amiodaron je indikován k **ukončení akutní komorové tachykardie** u oběhově stabilních pacientů, a to i po provedené kardioverzi. Je vhodný při hypertrofické kardiomyopatii, při opakovaných komorových arytmiích a při ischemické srdeční chorobě.

Farmakokinetika a dávkování: Po perorálním podání je účín nejistý – je silně lipofilní s velkým distribučním objemem 66 l / kg a s terminálním $t_{1/2}$ až 142 dnů. Jeho první metabolit desmethylamiodaron má $t_{1/2}$ v rozmezí 60 – 90 dnů.

Nejčastější udržovací dávka je 200 mg / den, u seniorů 100 mg / den při fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor.

Lékové interakce: Látka inhibuje cytochrom P-450 (CYP) 3A a 2C a transportní P-glykoprotein. Zvyšuje citlivost na warfarin, digoxin, nesteroidní antiflogistika, na statiny a benzodiazepiny.

Interaguje s dabigatranem (50 – 200% nárůst) s rizikem vzniku krvácení; obdobné je riziko v kombinaci s apixabanem. V kombinaci s betablokátory nebo s blokátory kalciových kanálů vede k bradyarytmiím a blokádám. Potencuje prodlužování intervalu QT společně s celou řadou dalších farmak. Pití grapefruitu je zcela nevhodné, udržuje specifickou aktivitu amiodaronu.

Komplikace s funkcemi dalších orgánů:

Štítná žláza: Amiodaron může vést k hypo- i k hyperfunkci štítné žlázy a dokonce se podílet na akutních stavech, s její funkcí spojených. Kontrola je indikována u pacientů staršího věku zcela určitě – klinicky i laboratorně.

Kůže trpí fotosenzitivitou, může vzniknout až namodralý kolorit kůže.

Plíce: Nelze vyloučit chronickou pneumonii ani ARDS změny, zejména u pacientů s dlouhým užíváním denní dávky amiodaronu 400 mg. Progrese se projevuje narůstající dušností a kašlem – má restriktivní ráz a ovlivňuje i difúzní plicní kapacitu.

Srdce: hrozí bradykardie až atrioventrikulární blokáda, pokud nejsou medikovaní pacienti nositeli kardiostimulátoru.

Gastrointestinální trakt: Až ve 30 % se připojí nauzea, anorexie, obstipace.

Neurologické komplikace: Přidružují se ataxie, třes, parestezie, pády.

Oko a jeho funkce: Hrozí tvorba korneálních mikrodepozit, optická neuropatie a optická neuritida.

SRINIVASAN, Meera, Laura AHMAD, Ravinay BHINDI a Usaid ALLAHWALA. Amiodarone in the aged. *Australian Prescriber* [online]. 2019, **42**(5), 158-162 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.18773/austprescr.2019.051. ISSN 18393942. Dostupné z: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/amiodarone-in-the-aged>

Klíčová slova: Amiodaron; Antiarytmika; Farmaka v pokročilém věku

Key words: Amiodaron; Antiarrhythmics; Drugs in aged patients

Drábková

Transplantace stolice a její rizika

Světově renomovaný časopis *New England Journal of Medicine* předkládá dvě klinické - téměř nečekané - kazuistiky pacientů, kterým byla v rámci rozsáhlé klinické studie transplantována stolice s cílem obnovy mikrobiot ve střevě. V souvislosti s transplantací ale pacienti akvirovali **E. coli s ESBL pozitivitou**. Rozvinula se bakteriémie, kterou jeden z pacientů nepřežil. Analogické transplantace čítají nyní v USA ročně více než 10 000 pacientů při rezistentní střevní dysbióze a při nepříznivé změně střevního mikrobiomu.

Historie uvádí transplantaci stolice v Číně již ve 4. století, kdy čínský lékař GeHong její pomocí léčil průjmky a intoxikace.

Metoda se užívala pro vojáky při průjmu v období I. světové války jako „žlutá polévka“.

V roce 2018 byla schválena v USA pro dospělé pacienty s průjmem, vyvolaným rezistentním *Clostridium difficile*. V průběhu schválení na úrovni FDA nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky a/nebo komplikace s postupem spojené.

Situace se však změnila – ve čtyřech případech byla popsána Gram- negativní bakteriémie po transplantaci stolice (dále FMT). Společně se komplikovala s ventilátorovou pneumonií, Crohnovou chorobou, toxickým megakolon a s aspirační pneumonií.

K přesné identifikaci patogenů byla u dvou pacientů s bakteriemiemi *E. coli* použita dále určující genomická metoda a ve dvou případech svědčila o jednom a též dárce.

FMT se podává v kapslích per os. U uvedených pacientů byly jejich šarže připraveny a zmrazeny v listopadu 2018. Jejich výroba o rok předcházela novele směrnice, které nově doplňovala povinné testování na ESBL pozitivní kmeny, proviry a na lidský lymfotropní virus. Nebylo, bohužel, ale nárokováno doplňující přešetření již předtím vyrobených kapslí.

Kazuistiky

*Pacient 1 byl 69letý muž s cirhózou jater po hepatitidě C; trpěl rezistentní jaterní encefalopatií. Obtíže začaly 17. den po užití poslední z 15 kapslí, podávaných po dobu tří týdnů, a to horečkou a kašlem. Potvrdila se pneumonie; vyvolavatelem byl patogen *Escherichia coli*. Stav reagoval příznivě na meropenem a pacient přežil.*

Pacient 2 byl 73letý muž na terapii myelodysplastického syndromu. Kapsle pro FMT užíval po léčbě kmenovými buňkami a po farmakologické imunosupresi, které byly indikovány k prevenci pozdní rejekce. Den před zahájením FMT mu byl profylakticky podán cefpodoxim. Pět dnů po zahájení FMT poklesl velmi významně počet leukocytů. Antibiotikum bylo změněno na cefepim, byla zahájena umělá plicní ventilace; pacient zemřel po dvou dnech na nevládnutelnou sepsi.

Rozbor a hodnocení

Obě balení kapslí pro FMT byla původem od téhož dárce – nositele ESBL pozitivních patogenů. Kultivace stolice obou léčených pacientů nebyly před finální výrobou a intervencí kompletně otestovány.

Od téhož dárce dostalo balení kapslí k FMT celkem 32 pacientů; z nich se jich šest účastnilo klinické studie, zaměřené na rizika metody. Ti byli poté otestováni na ESBL pozitivitu a pět z nich bylo druhotně pozitivních. Sedm pacientů bylo léčeno pro průjmy a kolitidu, vyvolanou *Clostridium difficile*.

V širším pohledu stojí intenzivní medicína a mikrobiologie před novým úkolem – učinit i nově zaváděné metody v klinické medicíně bezpečnými, zejména u křehkých pacientů.

Navíc se v širší míře ovlivní při FMT i celková mikrobiální a epidemiologická situace dalším přenosem a rozšiřováním v rozsahu až celých nemocnic, zařízení následné péče atd. s pokračujícím a dále

narůstajícím rizikem depot rezistentních až agresivních a obtížně léčitelných kmenů a jimi vyvolaných druhotných infekcí.

Pokud je stolice dárce příznivá pro příjemce, vytvoří příjemce postupně nový mikrobiom, napodobující dárcovský.

FDA předepsala podstatně přísnější prověrky; dárcovství stolice je léčebný výkon a je nejčastěji podávána křehkým pacientům – příjemcům. Vyžaduje obdobné prověřování a sledování. Nejenže ovlivní jejich střevní mikrobiom, ale současně proniknou nová mikrobiota ischemicky-šokově handicapovanou střevní stěnou do oběhu s rizikem vývoje systémových i orgánových závažných zánětlivých komplikací.

FMT je třeba posuzovat jako zásadní postup mezi dárce a příjemcem a musí splňovat požadavky kladené na obdobné transplantační postupy, jako je např. krevní transfuze.

Nelze pro danou metodu přijmout pravidlo „one size fits all“ – stolice a střevní mikrobiom jsou osídleny komplexní směsí nejen mikrobů, ale i virů, cytokinů, metabolitů. FMT nelze svěřit pouze obchodnímu sektoru s nepříliš propracovanými postupy, kritérii a parametry.

Preskríning je v současné době již přesně předepsán:

- nadále vylučuje: dárce – kuřáky, jedince s BMI > 30 a ty, kteří nejsou schopni – ochotni pravidelného dárcovství
- vyžaduje splnit vstupní prohlídku včetně cíleného interview
- vyžaduje zhodnocení nazálního a fekálního skríníngu
- musí vyloučit kmeny s antibiotickou rezistencí a se serologicky prokazatelnými toxiny

LEWIS, R. Fecal Transplant Transmits Fatal Drug-Resistant *E coli* Infection. *Medscape* [online]. 2019, October, 31 [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://www.medscape.com/viewarticle/920649>

Klíčová slova: Transplantace stolice; Rizika; Komplikace; Kolibacilární infekce, Klostridiové infekce
Key words: Fecal transplantation; Risks; Complications; E coli infections, Clostridium difficile infections

Drábková

Pro širší rozhled – Ad informandum

Advanced European Bioethics Course: Suffering, death and palliative care Evropský kurz bioetiky o utrpení, smrti a paliativní péči pro pokročilé a specialisty

Jitka Rusová

Evropský kurz bioetiky pro pokročilé a pro odborníky 2019, věnovaný utrpení, smrti a paliativní péči se konal 19. – 22. března 2019 v Radboud University Medical Center v Nijmegen v Holandsku. Pozornost byla věnována mnoha zajímavým tématům, z nichž bych ráda ve své přehledné zprávě zmínila následující:

Introduction into palliative care (Úvod do tématu paliativní medicíny a paliativní péče)

- Kris Vissers

- Paliativní péče jako „sprosté“ slovo. Diskuse byla o tom, že slovo paliativní je pro některé lidi „sprosté“ slovo a v diskusi se zvažovalo, zda název změnit místo paliativní péče například na podpůrná péče, vedeno (nejen) v Holandsku... ale závěrem zmíněné diskuse (naštěstí) bylo, že název by měl zůstat, ale měla by se zlepšit osvěta.
- Časná implementace paliativní péče u vybraných skupin pacientů – zmíněny byly výzkumy prokazující zlepšení kvality života při časně implementaci paliativní péče např. *Temel a kol. 2010* – Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer dostupné z: <http://sites.tufts.edu/imlib/wp-content/blogs.dir/1976/files/2014/05/Early-Palliative-Care-for-Lung-Ca-NEJM-2010-363-733.pdf>
- nebo *Kelley a Morrison 2015* Palliative Care for the Seriously Ill dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1404684>)
- a zároveň obtíže, kterým paliatři v Holandsku čelí při prosazování této myšlenky
- Surprise Question (SQ) – řeč byla o SQ, což je poměrně sporný indikátor k odhalení pacientů, kteří mohou profitovat z paliativní péče, zmiňovaný lékaři i u nás. *White a kol. 2017* publikovali na **téma přesnosti SQ** přehledovou práci v BMC Medicine, dostupné z: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0907-4>)
- Advance care planning – zajímavý poznatek se týká přístupu holandských zdravotníků k pacientům s CHOPN, kdy indikací k zahájení rozhovorů o plánech specializované péče v dalším období je **druhá akutní** hospitalizace v souvislosti s CHOPN.

Assisted dying and palliative care: two antagonistic practices or two sides of the same coin? (Asistované umírání, podpora v umírání a paliativní péče: Dva antagonistické postupy nebo dvě stránky téže mince?) - Luc Deliens

- Různé cesty k umožnění („legalizaci“) provádění eutanázie / asistované sebevraždy v různých zemích (v Belgii a Nizozemí projednáváno parlamentem, v Kanadě rozhodnutí Nejvyššího soudu)
- Postup, jak začlenit principy a zásady eutanázie do konceptu paliativní péče v Holandsku a Belgii (zdá se, že to bylo enormně snadné, navzdory rozporu mezi eutanázií a základní filosofií paliativní péče)

Autonomy and Dependence (Autonomie a závislost) - Gert Olthuis

- Etika péče: <https://www.iep.utm.edu/care-eth>
- Professional loving care – Annelies van Heijst – nové paradigma profesionální laskavé a empatické péče
- **Vulnerabilita (zranitelnost):** Gert Olthuis to nezmiňoval, ale ráda bych podotkla, že se jedná o jeden z etických principů uvedených v Barcelonské deklaraci – zajímavý pohled na vulnerabilitu ve smyslu dostupnosti a kvality paliativní péče v Africe... a dále pak kniha Henka ten Have (2016) *Vulnerability: Challenging Bioethics*
- **Do jaké míry má člověk k dispozici svůj vlastní život?** Podání pohledem různých autorů – Kant (kategorický imperativ), Mill (negative freedom - negativní osobní svoboda), Sartre (positive freedom – pozitivní osobní svoboda), Toronto (interdependence – vzájemná závislost), zmíněno bylo i dílo holandského protestantského teologa Fritse De Lange (without care there is no autonomy – bez péče není autonomie) a holandské antropoložky, etnografky a filosofky Annemarie Mol (dělá skvělý kvalitativní výzkum – napsala např. *Care in practice* a *Logic of care*)
- **Logic of care x Logic of choice** – Gert Olthuis provedl srovnání obou přístupů
„**Nepečující instituce**“ – varovné příznaky a jak vytvořit „pečující“ instituci – opíral se hlavně o Joan Tronto (*Tronto, 2010*) *Creating Caring Institutions: Politics, Plurality, and Purpose* (dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17496535.2010.484259>)

Autonomy and beneficence in terminal illness – parallel session

(Autonomie a beneficence v terminálních fázích chorob a onemocnění – souběžná sekce)

- Diskuse nad kazuistikou vedená ve skupinách: skvěle vybraná kazuistika demonstrující konflikt mezi autonomií a beneficencí a různé pohledy na autonomii i beneficenci
- Měli jsme příležitost vidět, jak v Nijmegen pojmají práci etického konzultanta; další příležitostí byla rozprava nad kazuistikou s použitím **Nijmegen method of moral deliberation** (morálního promyšlení a rozvahy), viz níže v textu zprávy

Scientific research in palliative care: ethical issues (Vědecký výzkum v paliativní péči: etické zásady) - Ghislaine van Thiel

- Zamyšlení nad tím, proč je tak obtížné provádět výzkum v paliativní péči a nad jevem zvaným „gatekeeping“ (např. článek *Ewing a kol. 2004*): *Recruiting patients into a primary care based*

study of palliative care: why is it so difficult? Dostupný z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15332423>

- Layers of vulnerability – vrstevnatost a vrstvy zranitelnosti: zajímavý pohled je na zranitelnost s ohledem na etické normy týkající se pravidel výzkumu za účasti lidských subjektů

Suffering (Utrpení) - Jelle van Gorp

Utrpení – obraz utrpení ve sdělovacích prostředcích

- Hermeneutický a fenomenologický pohled na utrpení
- The nature of suffering and the goals of medicine od E. J. Cassella
- Emmanuel Levinas – etika odpovědnosti k druhému

Film: 'Choosing to Die' – názory na film

<https://www.csfd.cz/film/300931-terry-pratchett-choosing-to-die/prehled/>

V příběhu Terryho Pratchetta je vidět i vyšetření smluvní lékařkou Dignitas a poučení, že je potřeba vypít podávaný „koktejl“ takzvaně na ex, neboť sipping by vedl ke spánku před vypitím adekvátního množství navozujícího smrt (chuť je prý příšerná, bývá to zajídáno čokoládou a pro Thea Boera je to jasná známka toho, že lidé podstupující asistovanou sebevraždu jasně vědí, co dělají)... byl tam patrný i určitý nátlak, když se lékařka ptala pacienta (zde ale spíše klienta), zda to určitě chce, protože pokud si není jistý, musel by odjet zpět do Anglie... Poukázáno bylo na to, že mnoho cizinců musí dojet do Švýcarska a na to musejí mít dost sil, proto podstupují celý proces nikoliv v hodině dvanácté, ale třeba už o půle, nebo ve čtvrt... Později (v diskusi s Theem Boerem) také padlo, že Švýcarsko aktuálně zvažuje zákaz provádění asistované sebevraždy u cizinců. Terry Pratchett zachytil smrt, která nepůsobila vůbec příjemně, a řekněme esteticky. Přínos filmu s Terryem Pratchettem byl spatřován především v jeho vyústění, které hrozilo skončit tak, jak jsme předpokládali, tedy podstoupením asistované sebevraždy, kterou si ale hlavní protagonista, na základě toho, co vidí, nakonec rozmyslí. Film tedy nepůsobí prvoplánově jako „reklama na smrt“.

Physician assisted dying (Umírání doprovázené lékařem) - Marianne Dees

Marianne Dees je GP – praktická všeobecná lékařka a SCEN physician (**akronym SCEN** – Support and Consultation Euthanasia Netherlands – lékař poskytující nezávislý názor na splnění zákonných kritérií při posuzování žádostí o eutanázii / asistovanou sebevraždu). Hovořila o svém vztahu k problematice, o své doktorské práci, jak se dostala k tomu, co dělá, o své matce, která žádala o eutanázii a také o proměnách **definice eutanázie** v historii a současnosti, o rozhodování na konci života a **argumentech pro / proti eutanázii**.

Euthanasia in the Netherlands: What are the lessons to be learnt? (Eutanázie v Nizozemí: Co bychom se měli naučit?) - Theo Boer

- Theo Boer (filosof, teolog a etik) je (resp. byl) členem komise, která posuzuje, zda provedená eutanázie byla v souladu se zákonem... podle jeho názoru by eutanázie nebyla bez teologů možná.
- Nezahrnutá kritéria – Theo Boer hovořil o kritériích, která nenajdeme v nizozemském zákoně o eutanázii, ale on byl je tam rád doplnil
- **Eutanázie vs. asistovaná sebevražda** – Očekávalo se, že lidé budou mít větší zájem o asistovanou sebevraždu než o eutanázii, ale to se nepotvrdilo
- **Completed life** – v současnosti se v Holandsku hojně diskutuje změna zákona a umožnění eutanázie lidem, kteří jsou „unavení“ životem / věří – jsou nezvratně přesvědčeni, že mají odžito (podle výsledku voleb, které se konaly v době kurzu, se ale projevuje, že návrh zatím neprojde)
- Fascinující byla diskuse kolem přednášky, za kterou vděčíme hlavně lékařkám ze Slovinska - diskutována byla farmaka a jejich dávkování v procesu eutanázie / asistované sebevraždy a možné selhání asistované sebevraždy. V Holandsku obsahuje souhlas s asistovanou sebevraždou také souhlas s eutanázií. Pokud člověk po asistované sebevraždě do určitého času nezemře (řeč byla o půl hodině), je provedena eutanázie a proto bývá i na asistovanou sebevraždu zajištěn žilní vstup. Marianne Dees zmínila, že mnoho praktických lékařů neumí spolehlivý žilní vstup zajistit, takže k žadatelům jezdí vyškolení profesionální pracovníci Zdravotnické záchranné služby.
- Řeč byla také o tom, jak lékaři po provedení eutanázie a jejím nahlášení čelí otázkám od komise a hovořila i o reakcích některých z nich – „tak když je to takto, tak to příště nenahlásím...“, ale **odpověď na otázku ohledně trestů za nehlášení provedené eutanázie jsem nedostala...**

Palliative sedation (Sedace v paliativní medicíně a péči) - Jeroen Hasselaar, Kees Besse

- Rozdělení paliativní sedace na lehkou – při vědomí - přerušovanou a hlubokou - kontinuální
- Otázka zajištění hydratace u pacientů v paliativní sedaci (zde je podstatné rozdělení paliativní sedace - viz výše)
- Otázka poskytnutí paliativní sedace u pacientů, kteří nejsou v terminálním stádiu (nelze zahrnout do definice), a u pacientů, kteří neposkytli souhlas
- Otázka poskytnutí paliativní sedace z důvodu existenciálního utrpení

Parallel sessions / souběžné sekce - Case discussion using the Nijmegen method of ethical deliberation (Diskuse ke kazuistice aplikace Nijmegenské metody etické rozvahy)

Stručné představení zásad a reality Nijmegen method of ethical deliberation (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14620460>) a aplikace na kazuistice – byla pro mne velmi silný zážitek. Jednalo se o postup ukončování a ukončení intenzivní péče u třináctileté onkologické pacientky **proti vůli rodičů** ... Díky přítomnosti lékařů z různých zemí to bylo velmi zajímavé, byla to skvělá ukázka toho, jak tyto diskuse v praxi vypadají a v podání některých zúčastněných šlo i o zajímavou ukázkou paternalismu.

A philosophical perspective on death (Filozofické pohledy na vlastní smrt) - Menno de Bree

Přednáška měla název “How to think about your own death” a Menno de Bree během velmi krátké chvíle prošel různými pohledy na smrt v díle mnoha filosofů

Cultural issues in death and dying (Kulturní aspekty smrti a umírání) - Maria van den Muijsenbergh

- Maria je všeobecná, praktická lékařka (Holandsko) s velmi zajímavým přístupem a postoji k některým situacím – např. zda přiložit obličejovou kyslíkovou masku u umírajícího pacienta, když jeho Cheyne-Stokesovo dýchání vyvolává distress u jeho přítomných a účastných blízkých... (vyvolalo to negativní reakci lékařky ze Slovinska a připomnělo mi to diskusi nad předstíranou resuscitací vedenou v *Am J Bioeth* v roce 2011). V každém případě vzácným způsobem přemýšlí nad kulturními odlišnostmi v chápání nemoci, se zkušenostmi s léčbou a péčí a klade důležité otázky (např. Co si myslíte o mém doporučení/radě?)
- Jazyková bariéra – doporučení vždy použít oficiálního tlumočníka; jmenovány byly nevýhody využití osob blízkých k překladu a popsány cesty, jak je možné některé věci komunikovat (někdy i beze slov) a jak je důležité si ověřovat, že si rozumíme, a to i v případě, že mluvíme stejným jazykem
- Poskytování informací: přednášející mnoho svých vět začínali slovy „Mladí lékaři v Holandsku jsou přesvědčení / si myslí...“ (např. si myslí, že musí vždy a za všech okolností sdělit pacientovi plnou pravdu atd.) a následně to zpochybnili
- **Advance care planning:** Kazuisticky a prakticky se věnovala tématu výživy a hydratace u pacientů v terminálním stádiu. Přednášející uvedla příklad, kdy rodina trvala na výživě u umírající pacientky, neboť v jejich pojetí neměla pacientka sílu, protože nejedla. V pojetí Marie neměla chuť k jídlu a sílu, protože umírala... Diskuse se soustředila na nalezení komunikačního východiska a vzájemného pochopení kolem nastalé situace a konfliktu, na způsoby, jak se z těchto situací vymanit; dále diskutovala i na téma prevozů umírajících pacientů do nemocnice.

Kurz se konal v nádherných prostorách domu Huize Heyendaal; diskuse byla podnětná a s přispěním účastníků z mnoha zemí světa (různé osobnosti, různé profese, různé zvyklosti i zákony v jednotlivých zemích). Od jednoho z nich jsem získala odkaz na velmi zajímavé video týkající paliativní péče - <http://www.pasemeco.nl/over/nieuws/kennisclip-palliatieve-zorg-voor-studenten-geneeskunde>.

Video má sloužit jako úvod do paliativní péče pro studenty zdravotnických oborů, fascinující na něm je však to, jak ukazuje **zažitý stereotyp v chápání spirituální péče**. Tvůrci původně v úvodu videa představili spirituální péči pomocí náboženských symbolů. Po připomínkách byly doplněny také symboly připomínající využití **spirituální péče i u ateistů**. Na konci videa je však spirituální péče opět reprezentována pouze obrázkem kněze. Je na tom krásně vidět, jak jsou některé stereotypy hluboko v nás.

Další účastnice (pracující jako sestra v Itálii) se dotazovala na zapojení a role sester v procesu eutanazie. Reakce přednášejícího byla rozpačitá, poněkud v tom smyslu, že sestry jsou v pracovním

prostoru „kolem“, ale provedení je na lékaři a může se v něm aktivně účastnit pouze lékař. Pro zvědavé zájemce bych ráda doplnila, že existují výzkumy, které se touto problematikou zabírají; příkladem může být výzkum Nurses' views on their involvement in euthanasia: a qualitative study in Flanders (Belgium) dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2565778/> (Casterlé a kol. 2006)

A na závěr příznivá zpráva:

Budoucí kurz SUFFERING, DEATH AND PALLIATIVE CARE proběhne v Radboud University Medical Center Nijmegen v termínu od 24. do 27. března 2020. Klíčovým řečníkem bude dr. Els van Wijngaarden (University of Humanistic Studies, Utrecht) s tématem „completed life“.

Příspěvek vychází ze zprávy z účasti na uvedeném kurzu a sepsané v březnu 2019.

TEMEL, Jennifer S., Joseph A. GREER, Alona MUZIKANSKY, et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [online]. 2010, **363**(8), 733-742 [cit. 2019-12-02]. DOI: 10.1056/NEJMoa1000678. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1000678>

CAMPION, Edward W., Amy S. KELLEY a R. Sean MORRISON. Palliative Care for the Seriously Ill. *New England Journal of Medicine* [online]. 2015, **373**(8), 747-755 [cit. 2019-12-02]. DOI: 10.1056/NEJMra1404684. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1404684>

WHITE, Nicola, Nuriye KUPELI, Victoria VICKERSTAFF a Patrick STONE. How accurate is the ‘Surprise Question’ at identifying patients at the end of life? A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* [online]. 2017, **15**(1) [cit. 2019-12-02]. DOI: 10.1186/s12916-017-0907-4. ISSN 1741-7015. Dostupné z: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0907-4>

TRONTO, Joan C. Creating Caring Institutions: Politics, Plurality, and Purpose. *Ethics and Social Welfare* [online]. 2010, **4**(2), 158-171 [cit. 2019-12-02]. DOI: 10.1080/17496535.2010.484259. ISSN 1749-6535. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17496535.2010.484259>

EWING, Gail, Margaret ROGERS, Stephen BARCLAY, Janet MCCABE, Anna MARTIN a Chris TODD. Recruiting patients into a primary care based study of palliative care: why is it so difficult? *Palliative Medicine* [online]. 2016, **18**(5), 452-459 [cit. 2019-12-02]. DOI: 10.1191/0269216304pm905oa. ISSN 0269-2163. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0269216304pm905oa>

STEINKAMP, Norbert a Bert GORDIJN. Ethical case deliberation on the ward. A comparison of four methods. *Medicine, Health Care and Philosophy* [online]. 2003, **6**(3), 235-246 [cit. 2019-12-02]. DOI: 10.1023/A:1025928617468. ISSN 13867423. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1023/A:1025928617468>

DIERCKX DE CASTERLE, B. Nurses' views on their involvement in euthanasia: a qualitative study in Flanders (Belgium). *Journal of Medical Ethics* [online]. 2006, **32**(4), 187-192 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1136/jme.2005.011783. ISSN 0306-6800. Dostupné z: <http://jme.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jme.2005.011783>

Klíčová slova: Bioetika, Eutanázie, Asistovaná sebevražda; Paliativní péče

Key words: Bioethics, Euthanasia; Assisted suicide; Palliative care

Sebevražednost mezi anesteziology – lékaři i lékařkami a anesteziologickými sestrami- anestetistkami.

Uvedené statistické údaje se sledují v mnoha zemích a hledají se mnohostranné možnosti, jak je příznivě ovlivnit.

Rizikovými faktory jsou pracovní konflikty a šikana; genderově vedou ženy; výskyt se zvyšuje pokračujícím stárnutím, při již existujících psychických a psychiatrických poruchách, u nesezdaných párů.

Tématu se věnovala ASA (American Society of Anesthesiologists) již v roce 2003. **Anesteziologie jako oborová profese tehdy vedla ve výskytu suicidality svou nepříznivou statistikou;** na opačném konci byl naopak nejnižší výskyt sebevražd u ambulantních dětských lékařek.

Nejrizikovějšími kandidáty byli neženatí a nevdané, s anamnézou závislosti na dostupných drogách a rizikových farmakách, často užívaných pro postupy v anesteziologii, dále vlastnictví osobní střelné zbraně.

Akutním podnětem byl zejména **nepříjemný zážitek v práci** – vztahový v pracovním týmu i odborný při výkonu povolání a trvale nepříznivé pracovní podmínky.

Za charakteristické opakované až **chronické nátlakové podmínky** se považuje stresový ráz anesteziologie i opakované přezkušování, riziko osočování se strany pacientů i příslušníků jejich rodiny - rodin a postupující dehonestace lékařského stavu i odborné komunity.

Akutním vyvolávajícím podnětem může být i nepravidelný životní režim a disrupce cirkadiánní rytmicity, dané častými a náročnými nočními službami a dlouhými pracovními směny.

Chronická deprese a výkyvy nálady mohou při dostupnosti anesteziologických farmak s jejich až thanatogenní potencí náhle eskalovat do sebevražedného aktu.

Anesteziologové bez genderového rozdílu ale hledají včasnou pomoc při vzniku a progresi rizika většinou velmi vzácně. Důvodem jsou tři bariéry: obava ze stigmatizace a negativních reakcí okolí a nadřízených, averze k profesionálním diagnostickým postupům a v rizikových okamžicích i nedostatek pochopení a podpory. Obávají se rovněž nedůvěry operatérů i pacientů, ztráty respektu na pracovišti a v exponovaném anesteziologickém týmu, ztráty licence pro výkon dané specializace. Pouze 64 % lékařů – kolegů ale poukáže včas na varovné známky frustrace, deprese a závislosti, zvýšené únavy rizikového kolegy. Většina z nich je totiž přesvědčena, že to nepatří do jejich zodpovědnosti a že by se tím vyčlenili ze soudržného profesionálního týmu.

Snahy o účinnou a včasnou prevenci se inspirovaly zkušenostmi a opatřeními v armádě (USAF) z 90. let minulého století po válce v „Zálivu“. Vznikly soubory diagnostických varovných známek. Zahájilo

se hledání systému odborné pomoci. Již úvodní účinná opatření vedla v průběhu prvních šesti let ke 33% relativnímu poklesu sebevražd, náhlých úmrtí, vražd i domácího násilí. Zaměřily se i na rezidenty v zácvičku v anesteziologii a na poradenství pro jejich rodiny. Poukázalo se především na **převládající známky postupující deprese**.

Téma se rozšířilo postupně i na anesteziologické sestry – sestry-anestetistky se stresem a depresí, se **známkami vyhoření**, které se vyskytovaly až u 7 % sester na velkých akademických anesteziologických pracovištích.

Postupně se rozvinul a prosadil trend systémové a systematické psychologické, emoční i somatické pohody (tzv. **well-being**) pro sestry i lékaře v oboru. Vyzvala je k tomu i speciální doporučení odborné společnosti ASA a WMA (World Medical Association).

Mezi velmi významné nepříznivé vyvolavatele a stresory se zařadila v celonárodním komplexním programu zejména témata: náročná perioperační doba a péče, smrt svěřeného, ošetřovaného pacienta, výskyt nežádoucích účinků, odborné chyby a omyly.

Mezi **doporučená opatření** se zařadily **rutinní i akutní odborná zdravotní péče, prevence únavy a dostupnost odborné mentální – psychologické zdravotní péče i nárok na vhodné pracovní prostředí**.

FITZSIMONS, M. Suicide Among Anesthesiologists. Risk Identification and Interventions. *ANESTHESIOLOGY Annual meeting website*, October 19-23 Orlando; <https://asahq.org/meetings/annual-meeting-2019>.

Klíčová slova: Sebevražednost lékařů/lékařek v anesteziologii

Key words: Suicidality of anesthesiologists

Drábková

Pravidelné užívání marihuany mění potřebu i účinky anestezie

Rekreační užívání marihuany – konopí je v současné době legální v 11 státech USA a řada dalších US států legalizovala její užití pro medicínské indikace. Pravidelní uživatelé konopí modifikovali svou toleranci na klinicky užívané látky k celkové anestezii a k analgosedaci. Zjištěné interakce se staly podnětem k cílenému výzkumu změn.

Studie

Časopis *Journal of the American Osteopathic Association* (*Twardowski et al., 2019*) uveřejnil retrospektivní studii na téma interakce anestezie při endoskopiích u vyšetřovaných, kteří neužívají nebo naopak pravidelně rekreačně užívají marihuanu – konopí.

Bylo možno očekávat, že klinicky budou pacienti, zvyklí na marihuanu, vyžadovat vyšší dávky farmak k navození a vedení celkové anestezie, což může nepříznivě ovlivnit pooperační období snadnějším výskytem útlumu spontánního dýchání.

Ve státě Colorado, kde je rekreační užívání konopí legální od roku 2012, bylo zkontrolováno a zpětně prověřeno v unicentrické studii 250 chorobopisů pacientů s endoskopickým vyšetřením v celkové anestezii. Cílem bylo zjistit a porovnat dávkování u uživatelů marihuany oproti naivním pacientům.

Výsledky a závěry

Uživatelé marihuany: průměrná spotřeba 125,93 mikrog fentanylu; 9,15 mg midazolamu a 44,81 mg propofolu

Naivní pacienti: průměrná spotřeba 109,91 mikrog fentanylu, 7,61 mg midazolamu a 13,83 mg propofolu. Zvýšení dávky představovalo pro fentanyl 14 %, pro midazolam 19,6 % a 220,5 % pro propofol u uživatelů marihuany oproti naivním pacientům.

V **anesteziologické anamnéze** je z toho důvodu nutné k dosavadním cíleným dotazům připojit i otázku na rekreační a/nebo léčebné užívání konopí. Ve státě Colorado jsou takto cílené otázky pravidelně pokládány od roku 2015.

Celá problematika interakcí je dosud málo studována, ale při legálním rekreačním užívání marihuany již není pacienty zamlčováno; lze získat početné a to věrohodné informace. Údaje jsou důležité, protože $t_{1/2}$ tetrahydrokanabinolu (THC) – hlavní aktivní složky konopí – je 5 – 13 dnů s eliminačním $t_{1/2}$ až 25 dnů.

O receptorech, zčásti společných pro kanabinoidy, opioidy a benzodiazepiny se stále spekuluje. Předpokládá se, že jejich vzájemné vztahy se chronickým ovlivňováním konopím změní.

V Austrálii byly již v roce 2009 uveřejněny výsledky studie na velmi podobné téma. Nitrožilní dávky propofolu v úvodu do celkové anestezie v souboru 30 psů – uživatelů konopí a u 30 naivních psů při užití laryngeální masky potvrdily zvýšenou potřebu propofolu u uživatelů konopí.

Marihuana byla bohužel v mnoha státech již zlegalizována a její užívání je prakticky masové. Nicméně před legalizací nebyly, bohužel, možné a to i rizikové interakce zodpovědně otestovány a ověřeny.

SALEH, N. Regular Marijuana Use Changes Anesthesia Needs. *General Surgery News* [online]. 2019, October, 23 [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://www.generalsurgerynews.com/Web-Only/Article/10-19/Regular-Marijuana-Use-Changes-Anesthesia-Needs/56339>

TWARDOWSKI, Mark A., Margaret M. LINK a Nicole M. TWARDOWSKI. Effects of Cannabis Use on Sedation Requirements for Endoscopic Procedures. *The Journal of the American Osteopathic Association* [online]. 2019, **119**(5), 307-311 [cit. 2019-12-02]. DOI: 10.7556/jaoa.2019.052. ISSN 0098-6151. Dostupné z: <http://jaoa.org/article.aspx?doi=10.7556/jaoa.2019.052>

Klíčová slova: Marihuana; Perioperační období; Interakce v anesteziologii

Key words: Marijuana; Perioperative period; Interactions in anaesthesiology

Drábková

Konec života v evropské intenzivní péči

V intenzivní péči se na evropských jednotkách intenzivní nemocniční péče často volí postupy **nezahájení** nebo **ukončení / odnětí** plné intenzivní péče s přechodem na **paliativní intenzivní péči**. Podmínkou a indikací je dále neřešitelná a fatální kauzální diagnóza. Cílem je zajistit komfortní péči, analgezii, popř. analgosedaci a empatickou lidskost a důstojnost v dalším preterminálním a terminálním průběhu.

V posledních přibližně 10 letech se uvedená lékařská rozhodnutí a postupy přijaly v Evropě i formou zákonů. Vytvořila se metodická doporučení (tzv. guidelines) a vytvořila se i náležitá, tomu odpovídající atmosféra na pracovištích intenzivní medicíny a intenzivní péče.

Postupy jsou zčásti odlišné oproti minulosti. Větší důraz se klade na společně sdílené zásady a kritéria v rozhodování. Zvýšila se i podpora autonomie pacienta, jeho rozhodnutí a přání, určení pro dobu budoucí, podpora pro lékařsky asistovanou sebevraždu – pomoc v procesu umírání (Medical Aid in Dying – MAID) a vyžadování eutanazie.

V letech 1999 byla na 37 ICU v evropských zemích provedena studie ETHICUS-1. Její výsledky po velkých dotazníkových akcích svědčily o klinické realitě, že frekvence nezahájení marné léčby se pohybovala v různých evropských zemích v širokém pásmu 16 – 70 %.

Frekvence odnětí marné léčby, neúspěšně podporující přežití, byla sdílena na ICU mezi 5 – 69 %, opět v různých evropských zemích.

Aktivní zkrácení procesu umírání bylo přijato v 0 – 19 %. Neodkladná resuscitace byla indikována a zahájena pouze v 5 – 48 % uvedených klinických případů.

ETHICUS- 2 studie se zaměřila na zjištění vývojových trendů v pohledech na dané procesy, rozhodování a postupy. Porovnála období 1999 - 2000 s obdobím 2015 – 2016. Byla provedena na 22 evropských ICU. Každá z nich si vyčlenila kontinuální šestiměsíční období. Do souboru posuzovaných pacientů/ pacientek zařadila všechny pacienty, kteří v daném časovém intervalu zemřeli s nenasazením nebo odnětím zásadní podpůrné terapie životně důležitých a soustavně selhávajících funkcí mezi zářím 2015 a říjnem 2016. Všichni pacienti byli sledováni do úmrtí nebo po dobu dvou měsíců po rozhodnutí o omezení dosavadní léčby a postupů.

Výsledky a zhodnocení

Výsledky byly rozřazeny do 5 kategorií:

- Nezahájení
- Odnětí
- Aktivní zkrácení procesu umírání
- Nezahájení prognosticky zcela neúspěšné neodkladné kardiopulmonální resuscitace
- Smrt mozku

Ke zpracování a statistickému zhodnocení bylo do konečného souboru zařazeno 13 625 pacientů. Z jejich počtu 13,1 % zemřelo s omezením čistě iatragenního prodlužování života; 2007 pacientů bylo ze studie z let 1999 -2000.

Pacienti ze studie 2015 – 2016 byli starší než pacienti z předchozí studie. Frekvence omezení postupů byla v letech 2015 – 2016 v porovnání s předchozí studií vyšší.

Vyšší byl i počet nezahájení nebo ukončení marné podpory, pouze prodlužující terminální stav.

Obdobný trend se zjistil i pro indikaci zahájení neodkladné kardiopulmonální resuscitace v případě selhání dýchání a srdeční činnosti, krevního oběhu a pro diagnostický průkaz smrti mozku.

Rozdíl mezi oběma studiemi v pohledu rozhodování lékařů byl zhodnocen **jako poměrně významný posun – shift, i když nebyl ve všech zemích statisticky významně srovnatelný.**

SPRUNG, Charles L., Bara RICOU, Christiane S. HARTOG, et al. Changes in End-of-Life Practices in European Intensive Care Units From 1999 to 2016. *JAMA* [online]. 2019, **322**(17), 1692-1704 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1001/jama.2019.14608. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2752581>

Klíčová slova: ETHICUS – 1; ETHICUS -2; Rozhodování v konečné fázi života; Změny v postupech intenzivní medicíny a péče; Situace EOL v Evropě

Key words: ETHICUS-1; ETHICUS – 2; End-of-life decisions; Changes of practices in intensive medicine and intensive care; EOL situation in Europe

Drábková

Zajímavosti z historie a budoucnosti oboru

Obohatí virtuální realita intenzivní medicínu a péči?

Virtuální realitu (dále VR) lze definovat jako soubor technických systémů a postupů lidských jedinců, určený pro **vstup do syntetických světů, generovaných počítači**. Pracuje s reálným časem s umělým vnořením se do světa fyzických i emočních nazírání různých senzací – vizuálních, sluchových i haptických.

Má poměrně dlouhou historii, v počátcích zcela mimo rámec medicíny, a to od roku 1938, kdy byl termín virtuální realita použit poprvé. Článek rozebírá poměrně podrobně a popisně celou historii virtuální reality v jejích různých tematických podobách.

V medicíně zahájili *Eccleston et al.* virtuální realitu s tématem změny percepce bolesti a s možností její kognitivní modulace. Ve výzkumu i v aplikačním použití pokračovali poté *Bantick et al.* v roce 2001. Tehdy již technicky použili možnosti fMRI, aby objektivně zobrazili neurokognitivní změny; uplatnili výsledky studií v kognitivní behaviorální terapii v psychiatrii a v adiktologii, v léčbě bolesti a úzkostnosti, v paliativní medicíně, v léčbě parkinsoniků, v praktické výuce operatérů, v lokoregionální a neuroaxiální anestezii, v analgosedaci a v celkové anestezii. Metoda virtuální reality se uplatnila i ke zvládnutí průlomové bolesti.

V roce 2019 se VR jako vhodná a snadno použitelná metoda aktivně promítla a vsunula i do intenzivní medicíny a intenzivní péče. Jejím cílem bylo zpříjemnit pacientům prožívání intenzivní léčby ve speciálním prostředí. To ale pacienti / pacientky do té doby většinou vnímali jako subjektivně nepříjemné z pohledu postupů i z pohledu vnímání prostředí jako hrozivého až nepřátelského.

Tyto jejich dojmy a prožitky samy o sobě byly schopny navodit kognitivní dysfunkci až delirium dokonce u 31 % pacientů (*Aruguman 2017*), přispět k vývoji syndromu postintenzivní péče v 17 – 43 % (*Needham et al. 2013*), popř. posttraumatické stresové poruchy u 13 – 40 % pacientů (*Rigny et al. 2019*).

Technicky byly využity TV obrazovky a sensory pro reaktivní pohyby pacientů (*Turon et al. 2017*) se slibně příznivými výsledky – s mentální relaxací a s pocitem komfortního prostředí.

Virtuální realita může napomoci k toleranci umělé plicní ventilace u intubovaných i u tracheostomovaných pacientů, k pozitivnímu přijímání neinvazivní plicní ventilace. Podporuje fyzickou aktivizaci pacienta, je prevencí vývoje sarkopenie a ICU svalové slabosti; má anxiolytický a analgetický účín. Podporuje přesvědčení pacienta o dalším příznivém vývoji jeho zdravotního stavu a o možné obnově kondice.

VR headset a programy by měly patřit spolu se standardizovanými protokoly a časovým rozvrhem do léčebného a ošetrovatelského režimu na JIP lůžku a do výuky oborových odborných dovedností.

Mají různé indikace a cíle v prevenci i v léčbě:

- Neurokognitivní: delirium, anxieta, agitovanost
- Fyzické: nauzea, zvracení, práce se zdravotnickými pomůckami, prevence nežádoucích příhod, jako jsou iatrogenní traumata nebo náhodné pády atd.

Ve vybavení má VR zrakové i sluchové vlastní stimuly a uvedení pacienti s aktuálním programem VR vyžadují z toho důvodu izolaci od okolí a jeho rušného provozu. Rizika vzniku zkřížených infekcí sice existují, ale lze je vyřešit.

Systémy i náměty VR jsou určeny k dennímu užití. Vyžadují cílené klinické studie, objektivní sledování a ohodnocení jejich účinnosti, zavedení i prosazení mezi běžně užívané metody intenzivní medicíny a péče – nepochybně mají budoucnost.

BEAUCOTE, V. a O. CLOVET at al. Virtual Reality in the Intensive Care Unit: State of Play and Future Prospects. *ICU Management & Practice* [online]. 2019, 19(3), 178-179 [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: https://healthmanagement.org/uploads/article_attachment/icu-v19-i3-victorbeaucote-olivierclovet-virtualrealityintheintensivecareunitstateof-playandfutureprospects.pdf

Klíčová slova: Virtuální realita v intenzivní péči

Key words: Virtual reality in intensive care

Drábková

Brexit by mohl mít pro zdravotnictví ve Velké Británii dalekosáhlé důsledky

Brexit ovlivní celou britskou společnost ve všech odvětvích denního života, v perspektivách, integracích a kooperacích.

Změny se s velkým časovým dosahem i rozsahem projeví i v britském zdravotnictví: v profesích a v počtech zdravotníků i v jeho navazujících pomáhajících a komplementárních oborech. Zasáhnou pacienti, výzkum, farmaceutický průmysl, zdravotní politiku i infekční choroby a onemocnění včetně epidemiologie.

Není pravda, že brexitem ušetřené peníze, dosud odesílané do Evropské unie, by mohla Velká Británie vyčlenit do zdravotnictví, protože v časovém souběhu nastoupí celková ekonomická recese. Odhadem se sníží výdaje na zdravotní péči na jednoho občana o 135 liber ročně a značně se omezí dnešní výdaje NHS.

- **Odborné zdravotnické a farmaceutické časopisy:** Zástupci vydávaných odborných periodik *British Medical Journal* a *Nature* se kategoricky zastali setrvání v Evropské unii. Časopisy by totiž velmi ztratily na svém renomé a významu pro lékaře, výzkumníky i pro farmaceutický průmysl, kde dosud měly celosvětový vliv a své velmi významné zastoupení.
- **Zdravotnický personál:** Až 11 % lékařů- specialistů, nyní pracujících ve Velké Británii z celkového počtu přibližně 30 000 lékařů, přišlo do Velké Británie z jiných zemí, nejčastěji ze zemí Evropské unie. Odhadem se po brexitu pro tamní lékaře zhorší délka a rozvržení

pracovní doby, což je velmi diskutabilní z pohledu bezpečnosti pacientů a náležitého poskytování lékařské péče.

- **Hrozby eboly a H1N1 chřipky** se na hranicích vymaní ze spolehlivé kontroly a mohou významně změnit epidemiologickou situaci. Bude třeba zcela nově formulovat zákonodárství, které je dosud platné zejména pro infekční choroby a onemocnění v souladu s Evropskou unií.
- **Výzkum a výuka** dosud profitovaly na společném zázemí s USA a s Kanadou, což se významně omezí a ztíží; až 62 % výzkumu porobíhá totiž v mezinárodní spolupráci a s požadovanými velkými datovými soubory. Významných úspěchů se proto dosáhlo zejména v onkologii jako globálnímu tématu pro EU. Brexit významně – a to negativně ovlivní získávání mezinárodních grantů. S časovým odstupem bude třeba v budoucnosti sjednávat nové individuální podpory a smlouvy pro tuto tématickou oblast.
- **Fondy a stipendia na studium:** Na univerzity ve Velké Británii je přijímáno až 125 000 studentů, pocházejících ze zemí EU v rámci speciálních podpůrných fondů a stipendií – v budoucnosti tyto možnosti odpadnou.

Časové období pro vyrovnání všech uvedených nepříznivých změn je s největší pravděpodobností minimálně 10 let. Při současném tempu celosvětového vývoje bude výpadek zásadní.

- **Farmaceutický průmysl** pozbude možnosti přeshraniční spolupráce ve výzkumu a vývoji. Budoucí vztah k EMA (European Medicines Agency) - analogický FDA (Food and Drug Agency v USA) se sídlem v Londýně je pro budoucnost velmi diskutabilní, Přitom EMA provádí až ve 30 % schvalování léčiv s posuzování jejich účinnosti a bezpečnosti.
- Pokud Velká Británie vystoupí z trhu EU, bude se nová realita velmi významně dotýkat **trhu biotechnologií** – což představuje až 3 % globálního trhu a 27 % podílu na trhu EU.
- Nezanedbatelné je téma a **povinnost očkování** proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám, pro něž dosud platí jednotné postupy a kontroly.

RYTINA, S. Brexit's Effect on Healthcare Could Be Far-reaching. *Medscape* [online]. 2016, June, 16 [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://www.medscape.com/viewarticle/865463>

Klíčová slova: Brexit – zdravotnictví; Farmaceutický průmysl a brexit

Key words: Brexit – healthcare; Pharmaceutical industry and brexit

Drábková

Současná medicínskoprávní témata v anesteziologii a v intenzivní péči

Anetická péče při chronickém vegetativním stavu

Medicínskoprávní témata uvádějí v současné době rozporuplné případy kazuistickou formou a předkládají je k diskusím a k poučení, jakým „nástrahám“ je třeba se v klinické praxi a rozhodování vyhnout a jak se jich vyvarovat.

V Newark Beth Israel Medical Center byl ředitel transplantačního programu srdce postaven mimo službu – odešel na příkázanou dovolenou a jeho případ je stále řešen.

Podle dosavadních vyjádření měl doporučit svému týmu – zdravotnímu personálu, aby udržoval pacienta Derryho Younga v jeho chronickém vegetativním stavu po operaci srdce, při níž utrpěl těžké poškození mozku. Jeho požadavek zněl nediskutovat s rodinou pacienta o možnosti překlady do péče v hospicovém zařízení, ale poskytovat mu plnou léčebnou podporu do uplynutí jednoho roku od výkonu, a to od září 2018. V dané době pacient nikdy po výkonu nenabyl vědomí. Uvedený roční termín je totiž vykazovaným pro statistiku úspěšnosti transplantačního programu v daném centru. Téma bylo medializováno.

Transplantační program srdce probíhá v centru dále bez omezení a změn.

CHEN, Caroline. Doctor Who Advocated “Unethical” Care of Vegetative Patient Is Placed on Leave.

ProPublica [online]. 2019, October, 11 [cit. 2019-11-29]. Dostupné z:

<https://www.propublica.org/article/doctor-who-advocated-unethical-care-of-vegetative-patient-is-placed-on-leave>

Klíčová slova: Neetická péče; Chronický vegetativní stav; Program transplantace srdce

Key words: Unethical care; Chronic vegetative state; Heart transplant program

Drábková

Právní rizika neodkladné resuscitace

Téma se věnuje kontraverzím, konfliktním situacím a zejména právním důsledkům, které mohou vzniknout při a po neodkladné resuscitaci – KPR prováděné nebo naopak nezahájené laickými svědky náhlé příhody – OHCA (out-of-hospital cardiac arrest) – náhlé srdeční zástavy, vzniklé mimo nemocnici – v terénu – na veřejném prostranství.

Legislativně je více postižitelné a také je postihováno prodlení v zahájení KPR, dokonce nezahájení KPR při její zcela jednoznačné indikaci. Tyto případy se vyskytují až 50 x častěji než při vzniku komplikací spojených nicméně při včas a náležitě zahájené a prováděné KPR.

Vcelku jsou tyto případy vzácné – v přehledu uplynulých 30 let byly souzeny podle záznamů ve zdravotnické dokumentaci pouze tři případy, jak vyplývá z materiálů studie z Gainesville (University of Florida, USA).

Případy se týkaly formálně nevyčvičených laiků – svědků a byly rozhodnuty v jejich prospěch.

Nicméně **platí zásada**: Pokus se svědek necítí schopen provádět správnou KPR se srdeční masáží, má ihned vyzvat k zahájení KPR patřičnou osobu z nejbližšího okolí a sám se nabídnout k pomoci této patřičně vycvičené osobě – záchránci.

K častějším případům však náleží oddálené, opožděné poskytnutí první pomoci, pozdní zahájení KPR nebo nečinnost.

Osobní nasazení v okamžitém zahájení KPR je i v legislativně řešených případech určitou právní ochranou napadeného, obžalovaného jedince, a to ve smyslu záchrany života. Všech 50 států USA má takto formulované, přijaté a vyhlášené zákony.

Soudní případy z let 1989 – 2019 dosáhly počtu 170 případů ze 37 geograficky různorodých států USA.

- Tři případy – poškození baterie kardiostimulátoru při KPR – nepřímé srdeční masáži
- 167 případů nezahájení KPR nebo pozdního zahájení KPR

V 82 případech byli svědci – záchránci vyškolení – paramedici, sestry, lékaři a další zdravotničtí profesionálové. Ve 39 % případů bylo soudně rozhodnuto ve prospěch trénovaného svědka – záchránce.

- V 88 případech se jednalo o nevyškolené svědky – záchránce; z nich 12 osob bylo laickými svědky. V 76 případech byli obchodníci, pracovníky školy. Ve 49 % byli soudně obhájeni.

Pokuty a výlohy k úhradě byly uloženy pro nezahájení KPR nebo pro pozdní zahájení KPR.

- 1 x pro bolest a utrpení
- 1x se jednalo o případ s poškozením baterie u pacienta v domě s pečovatelskou službou
- U pacienta s DNR vlastním rozhodnutím pro dobu budoucí byl pacient resuscitován a úspěšně zresuscitován a přežil ještě po dobu 23 dnů.

STILES, S. Fears of Legal Risk From Bystander CPR Are Overblown. *Medscape* [online]. 2019, November, 11 [cit. 2019-11-29]. Dostupné z: <https://www.medscape.com/viewarticle/921081>

Klíčová slova: KPR svědky – právní rizika

Key words: CPR from bystanders - legal risks

Drábková

Brusel 2019 – Aktuální problematika intenzivní péče a urgentní medicíny – 2.

Antonín Kazda

Následující text pokračuje v referování o vybraných kapitolách v Bruselu vydané „Modré knihy“: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019. O první části textů z této publikace bylo již v RVARIM referováno.

První dvě práce tematicky souvisejí. Jedna pojednává o problematice endoteliálního kapilárního glykokalyxu, jehož poškození v kritických stavech je příčinou snížení efektu koloidních roztoků na náplň oběhového systému. V návaznosti je další práce o albuminu ukazující na současný stav jeho indikací v kritických stavech a na jeho další pozitivní vlastnosti kromě vlastního působení jako koloidu.

Další dvě práce jsou věnovány hodnocení funkce ledvin v kritických stavech. První z nich upozorňuje na problematiku řady vlivů na metabolismus urey a kreatininu a na jejich hodnoty v tělesných tekutinách. Druhá upozorňuje na faktory ovlivňující tyto dva parametry v perioperačním období, kdy je pro diagnostiku akutního traumatu ledvin nutné komplexní hodnocení dalších klinických parametrů, orgánových funkcí i nových markerů renální dysfunkce.

Poslední práce je věnována komplexnímu přehledu znalostí o metabolismu železa v kritických stavech a rizikům, která provázejí dysbalance jeho metabolismu, ať již ve smyslu nadbytku nebo nedostupnosti železa.

Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg, 2019. ISBN 978-3-030-06066-4.

Resuscitation fluid choices to preserve the endothelial glycocalyx (259-276) - E. M. Milford, M. C. Reade

Úvod

Přes celá desetiletí preklinického i klinického výzkumu je stále mnoho nejistot, co se týče účinnosti na expanzi kolujícího objemu různých tekutin používaných při resuscitaci kriticky nemocných. Nové poznatky o vaskulární permeabilitě jsou slibné z hlediska přístupu k resuscitaci tekutinami a ke zlepšení jejich účinnosti. Centrem nových koncepcí je endotheliální glykokalyx. Poznatky o něm vedly k revizi klasického Starlingova principu. Nová koncepce lépe vysvětluje pozorované přesuny tekutin endotheliální bariérou.

Tento **nový model endotheliální permeability** vysvětluje v širších souvislostech rozdíly v predikovaném (1:3 až 1:5) proti zjišťovanému (1:1,3 až 1:1,4) poměru množství koloidů ke krystaloidům potřebných k dosaženému obdobných hemodynamických cílů v klinických

pokusech. Model také vysvětluje, proč infuze izo-onkotické koloidní tekutiny nelikviduje existující intersticiální edém a v některých situacích může dokonce vést k menší expanzi objemu a většímu edému tkání než infuze krystaloidů u kriticky nemocných. Efekt infundovaných tekutin na expanzi objemu se liší také v závislosti na množství infuzí, stupni vazokonstrikce, integritě endotheliálního glykokalyxu a stavu objemu.

Poškození endotheliálního glykokalyxu je označováno jako shedding („ztrácení“). Dochází k němu u řady kritických stavů, vč. sepse a těžkých traumat a závažnost tohoto poškození je ve vztahu k tíži prognózy. Je pravděpodobné, i když zatím ještě neprokázané, že ochrana a zotavení glykokalyxu zlepší prognózu. Ve výzkumu je několik farmakoterapií, zatím v preklinické fázi a bez závěrů, které by umožňovaly jejich užití v klinické praxi. Ale rostou již důkazy, že tekutiny obecně užívané k resuscitaci chrání a restauroují endotheliální glykokalyx, ale liší se ve schopnostech toho dosáhnout. Je proto významné, aby klinici při výběru resuscitačních tekutin pro jednotlivé nemocné, uvažovali i jiné než onkotické vlastnosti daných roztoků, včetně schopnosti chránit a opravovat endotheliální glykokalyx.

Endotheliální glykokalyx

Je tvořen základní sítí proteoglykanů, především transmembránově vázaným syndekanem a membránově vázaným glypikanem. K nim je vázáno 5 typů glykosoaminoglykanových postranních řetězců, které tvoří především heparen sulfát, chondroitin sulfát a méně hyaluronan.

Endotheliální glykokalyx je **klíčovým regulátorem funkce endothelu**. Má úlohu v regulaci vaskulární permeability, je integrován do interakcí buněk cévních stěn, reologie krve, mechanotransdukce zánětu, koagulace a fibrinolýzy. Křehká konstrukce a malé rozměry činí endotheliální glykokalyx těžko definovatelným a kvantifikovatelným. Experimentálně může být vizualizován více technologiemi, vč. elektronové mikroskopie, imunohistochemickým barvením a dalšími postupy. Jde o invazivní techniky, nevhodné pro opakované měření. Pro klinické účely byly široce hodnoceny jeho katabolické produkty v plazmě či séru, ale zatím jsou tyto postupy v běžné klinické praxi nepoužitelné. Klinický význam zvýšených hodnot těchto katabolitů není zatím vyhodnocen. Nejčastěji byl takto měřen **syndekan 1 (SDC-1)**, ale i **heparen sulfát, chondroitin sulfát a hyaluronan**. Poškození glykokalyxu, např. při sepsi nebo traumatu je spojováno s nepříznivou prognózou. Není uzavřeno, zda toto zjištění je jen markerem tíže onemocnění nebo přímo přispívá k horší prognóze. Mezi mediátory, které vedou k poškození endotheliálního glykokalyxu patří TNF alfa, reaktivní kyslíkové druhy, heparanáza, hypoperfuze, hyperglykémie, bakteriální toxiny a růstové faktory. Společnou cestou pro různé vlivy vedoucí k poškození glykokalyxu je aktivace proteáz, které štěpí složky endotheliálního glykokalyxu od povrchu buněk.

Úloha v regulaci vaskulární permeability: revize Starlingova principu

Pohyb tekutiny endothelem byl donedávna vysvětlován podle klasického Starlingova principu. Ten popisuje míru filtrace jako funkci dvou opačně působících sil: hydrostatického tlaku a osmotického tlaku na cévní stěnu. V době, kdy Starling uveřejnil svoji teorii (1896) byl jeho model konsistentní s experimentálními daty té doby. V poslední době ale moderní technologie umožnily pozorovat řadu protikladů v klasickém přístupu. Není venózní reabsorpce tekutin, míra transkapilárního průtoku je

nižší, než bylo předpovídáno a intersticiální koncentrace bílkovin má minimální vliv na průtok tekutin.

Tyto poznatky vedly ke **čtyřem velkým modifikacím Starlingova modelu**, přičemž endotheliální glykokalyx je ve středu těchto modifikací.

1. **Žádná absorpce ve „steady state“.** Žádné absorpční pravidlo nevysvětluje proč i.v. podání izo- či hyper-onkotických roztoků neovlivní existující intersticiální edém.
2. **Prostor pod glykokalyxem.** Starlingova teorie předpokládá, že onkotický tlak v intersticiu (OTi) je podstatně nižší než onkotický tlak v kapiláře (OTc). To není správné. Intersticiem obsahuje bílkoviny díky fyziologické extravazaci plazmatických bílkovin, asi jejich průchodem ve venulárních segmentech kapilár, což vede k tomu, že hodnota OTi se blíží hodnotě OTc. Mezi endokalyxem a endotheliálními buňkami kapilár je malá bezproteinová vrstvička tekutiny. Přes ní se pasážují tekutiny do intersticiálního prostoru.
3. **Endotheliální glykokalyx jako determinant hydraulické vodivosti.** Glykokalyx má zásadní význam pro snadnost, s jakou voda prochází cévní stěnou. Místo původního Starlingova modelu, který pracoval s rozdílem mezi lumenálním a intersticiálním osmotickým tlakem, počítá revidovaný model s rozdílem mezi lumenálním a subglykokalyxovým osmotickým tlakem (tj. ve výše zmíněné bezproteinové vrstvičce).
4. **Modifikovaný Starlingův model a míra filtrace.** Při poškození endotheliálního glykokalyxu je míra vnější filtrace z kapiláry zvýšena a účinnost infundovaných tekutin na expanzi plazmy klesá. Zdálo by se, že v této souvislosti zůstanou koloidní roztoky v cévním prostoru déle než krystaloidy, ale nemusí to nastat. Koloidní částice se mohou volně pasážovat do intersticia.

Tekutiny, které chrání glykokalyx

Předchozí diskuze byla zaměřena na rozdíly v resuscitačním efektu **krystaloidů a koloidů** v závislosti na stavu endotheliálního glykokalyxu. Bylo formulováno fyziologické zdůvodnění, proč není důvod jednoznačně preferovat jednu z těchto skupin podávaných tekutin. V hemoragickém šoku resuscitace tekutinami s vyšším podílem plazmy má nižší mortalitu než s krystaloidy. Možné vysvětlení: chrání lépe endotheliální glykokalyx.

Dosud nejsou klinické pokusy sledující, zda úprava nebo ochrana glykokalyxu ovlivňuje prognózu. Logické důvody jeho ochrany jsou založeny na preklinickém pozorování in vitro a na datech in vivo. Z těchto dat vyplývá, že úprava glykokalyxu může zlepšit systémovou zánětlivou odpověď, koagulopatii a reakci na volumoterapii při těžké sepsi a velkém traumatu. Není známý časový prostor potřebný pro úpravu glykokalyxu, Data z kryšího modelu a z kultury lidských endotheliálních buněk ale prokazují, že po zastavení poškozujících podnětů je třeba 5-7 dní k návratu glykokalyxu do normálního stavu. Roste poznání, že obecně užívané resuscitační tekutiny se liší vlastnostmi k ochraně a úpravě glykokalyxu.

Albumin

Prostředí s nízkým obsahem bílkovin bylo rozpoznáno již před delší dobou jako příčina rychlého odbourávání glykokalyxu. Při **stejném intravazálním osmotickém tlaku je podání plazmy nebo albuminu efektivnější než podání syntetických koloidů** (jako je hydroxyetyl škrob – HES).

Týká se to ochrany a obnovy glykokalyxu, snížení cévní permeability a omezení adheze destiček a leukocytů v preklinických studiích. Imunochemické barvení i elektronová mikroskopie prokázaly, že prostředí s nízkými bílkoviny vede k úplné absenci glykokalyxu. Ochranný efekt bílkovin může být způsoben na bílkoviny vázanou substancí, která inhibuje štěpení glykokalyxu. Takovým inhibítorem je **lipidový mediátor sfingosin 1-fosfát (SIP)**. V pokusech in vitro zabraňuje poškozování glykokalyxu a tento je současně obnovován mobilizací svých nitrobuněčných složek. Hlavním zdrojem SIP jsou erytrocyty a trombocyty. Plazmatické bílkoviny především „high-density lipoprotein“ (HDL) a albumin usnadňují uvolnění SIP z jeho zdrojů. V nepřítomnosti albuminu je uvolňováno z erytrocytů jen minimum SIP. Ve zvířecích studiích, i když výsledky nejsou jednoznačné, vedla v modelu u krvácejících myší čerstvě zmražená plazma k snížení vaskulární permeability a v krysím modelu upravila infuze albuminu a čerstvě zmražené plazmy vaskulární permeabilitu.

Čerstvě zmražená plazma

Čerstvě zmražená plazma (dále FFP, fresh frozen plasma) ovlivňuje příznivě poškození glykokalyxu. V buněčných kulturách i na zvířecích modelech s poškozením glykokalyxu zmírňuje jeho úbytek a s ním spojené zvýšení vaskulární permeability a leukocytární adhezi. Na zvířecích modelech hemoragického šoku zmírňuje poškození plic a zánětlivé změny ve střevech.

U 33 kritických nemocných, kteří nekrváceli, bylo podáno 12 ml/kg FFP. Krevní hladiny SDC-1 se významně snížily, což ukazuje, že FFP působila příznivě proti úbytku glykokalyxu. Pozitivní efekt FFP začíná do jedné hodiny po podání. Dochází nejen k redukci úbytku glykokalyxu, ale také k jeho tvorbě. Hemoragický šok snižuje expresi SDC-1 mRNA, ta klesá i při resuscitaci krystaloidy. FFP tuto expresi naopak zvyšuje.

Vlastní **mechanismus působení FFP na glykokalyx není zatím jasný**. Stejně tak se neví, zda se u albuminu z FFP jedná o stejný mediátor pozitivního působení. Při vlivu FFP je uvažováno SIP i další mediátory, které by blokadou proteázy brzdily její vliv na úbytek glykokalyxu. Může se uplatňovat i současný vliv více složek plazmy. Protektivní efekt FFP výrazně klesá, když je po rozmrazení skladována 5 dní v ledničce při 4° C. Je-li při traumatickém krvácení podána FFP co nejdříve, klesá časná mortalita. Dříve byl k podávání FFP zdrženlivý přístup daný riziky následných komplikací, např. akutního poškození plic nebo alergických reakcí. Nedávné randomizované klinické pokusy ale prokazují bezpečnost této terapie s nově upravovanými přípravky FFP.

Erytrocyty

Erytrocytární masa by teoreticky mohla mít ochranný vliv na glykokalyx, protože erytrocyty jsou následovány trombocyty, hlavním zdrojem SIP v organismu. Nicméně, i když byly jejich transfuze systematicky sledovány, **protektivní vliv na endotheliální glykokalyx nebyl zjištěn**.

Trombocyty

Je zvýšeně prokazováno, že **transfuze trombocytů podaná časně v hemoragickém šoku zlepšuje prognózu** nemocných. V nedávné randomizované klinické studii byla 261 nemocným při resuscitaci

společně s erymasou podána nebo nepodána transfuze trombocytů. U nemocných s touto léčbou byla významně nižší mortalita do 24 hodin (5,8 % proti 16,9 %) i do 30 dní (9,5 % proti 20,2 %). Tento nálezn je v souhlasu s dřívějšími observačními studii zvýšení poměru podané plazmy a destiček k množství erymasy. Zlepšuje se prognóza u traumatických, krvácejících nemocných.

Snížení mortality po transfuzi trombocytů je považováno za projev zlepšení hemostázy. Je ale možné, že se na tomto efektu podílí i ochranné endotheliální působení trombocytů. Trombocyty uvolňují cytokiny a růstové faktory, které chrání integritu mezibuněčného spojení, a tím udržují nízkou vaskulární permeabilitu. Jsou i zdrojem SIP, který chrání endotheliální glykokalyx. Vztah transfuze trombocytů – endotheliální glykokalyx nebyl zatím specificky studován. Schopnost trombocytů chránit vaskulární permeabilitu ovlivňuje jejich zpracování a skladování.

Krystaloidy a umělé koloidy

Krystaloidy nemají schopnost upravovat funkce glykokalyxu. Ochranný efekt HES, zjišťovaný v preklinických studiích, nebyl v klinických studiích prokázán.

Závěry

Do nedávné doby byly teoretické přednosti různých typů resuscitačních tekutin posuzovány podle dnes zastaralé teorie vaskulární permeability. Koloidní roztoky byly považovány za nadřazené krystaloidním díky jejich teoretické vyšší retenci v intravaskulárním prostoru. Klinická data ale neprokazovala v kritických stavech příznivější efekt některých typů tekutin proti jiným. Teprve revize Starlingovy rovnice umožňuje chápat proč, když je u kriticky nemocných poškozen endotheliální glykokalyx a je nízký hydrostatický tlak, mají krystaloidní i koloidní roztoky podobný vliv na volumovou expanzi i intersticiální edémy. Podané koloidy jsou pak akumulovány v intersticiálním prostoru.

MILFORD, E. M. a M. C. READE. Resuscitation Fluid Choices to Preserve the Endothelial Glycocalyx. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2019, 2019-03-28, s. 259-276 [cit. 2019-11-29]. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. DOI: 10.1007/978-3-030-06067-1_20. ISBN 978-3-030-06066-4. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-06067-1_20

Should albumin be the colloid of choice for fluid resuscitation in hypovolemic patient? (277-292) - J. Montomoli, A. Donati, C. Ica

Úvod

Zajištění péče o hemodynamiku je velký terapeutický úkol v kritické péči a v urgentní medicíně. Při resuscitaci je stabilizace hemodynamiky a podání tekutin život zachraňující terapie, která musí začít co nejdříve. Je nutno zvolit správnou dávku, rychlost i vhodný typ tekutin. Tyto pilíře terapie tekutinami nejsou dosud podepřeny dostatečnými důkazy. Souhlas s výběrem vhodné tekutiny vhodnému nemocnému je stále předmětem debat. Po restrikci podávání hydroxyetyl škrobu (HES) v roce 2013 **dominují dnes krystaloidy při resuscitaci hypovolemie**, ačkoli nedávno byla prokázána vyšší mortalita u kriticky nemocných léčených infuzí 0,9 % NaCl.

Mezi koloidními roztoky je albumin v klinické praxi nejvíce užíván a v nedávných letech bylo jeho podávání podporováno hlavně u septických nemocných. Albumin je hlavní složkou plazmatického onkotického tlaku. Současná praxe v kritické péči je zaměřena na doplnění albuminu na fyziologické hodnoty místo na sledování normalizace hemodynamiky při hypovolemii. Kromě užití albuminu k expanzi plazmy jeho **struktura umožňuje další funkce tzv. ne-onkotické nebo pleiotropní**. Mezi ně patří vazba a transport endogenních i exogenních substancí, antioxidační funkce, aktivity imunomodulační a protizánětlivé, podíl na acidobazické regulaci a stabilizace endothelu. Historický pokrok v znalostech o albuminu je spojen se vstupem USA do 2. světové války. Harvardské laboratoře zahájily tehdy výrobu albuminu pro klinické užití. V současnosti jsou hlavními klinickými indikacemi pro podání albuminu léčení a prevence komplikací spojených s extrémní hypovolémií při jaterní cirhóze a při resuscitaci kriticky nemocných, zvláště v případech, kdy krystaloidy nebo umělé koloidy jsou kontraindikovány nebo neefektivní.

Účelem tohoto sdělení je diskuze o podávání albuminu jako koloidu při léčení hypovolemie a jeho srovnání s dalšími typy tekutin.

Hypovolemie a hemodynamické zdůvodnění její léčby

Hypovolemie je situace definovaná jako snížení intravazálního objemu, který efektivně perfunduje tkáň a obvykle je nazýván efektivní kolující objem. Tato situace nastává buď při absolutním snížení kolujícího objemu po krvácení nebo při ztrátě plazmy (extravazací do intersticia, trávicím traktem, kůží, ledvinami). Další možností je neadekvátní distribuce krve mezi centrálním a periferním kompartmentem (žilní dilatace). Výskyt hypovolemie je buď akutní nebo se vyvíjí postupně. **Snížení efektivního kolujícího objemu** vede k poklesu žilního návratu, srdečního výdeje a krevního tlaku. Všechny tyto situace **aktivují odpověď sympatiku**, která je pomáhá upravovat a upřednostňuje průtok krve vitálními orgány. Dochází ale k tachykardii, stoupá diastolický krevní tlak, je tachypnoe a zhoršené zpětné plnění kapilár.

Hypovolemický šok

V kritických stavech je šok většinou způsoben poklesem efektivního krevního průtoku a dodávky kyslíku do tkání. Proto je definován jako **šok oběhový**. S přihlédnutím k patofyziologickým mechanismům, které vedou k hemodynamickému obrazu šoku, jsou identifikovány čtyři možné typy příčin: **hypovolemický, kardiogenní, obstrukční a distribuční**. Také **hemodiluci** lze považovat za důvod dalšího typu šoku. Dlouhou dobu byl považován pokles systolického TK < 90 mmHg za základní příznak šoku. V posledních letech se diagnóza šoku posunuje směrem k systémovým a orgánově specifickým známkám hypoxie tkání. **Laktatémie >2 mmol/l** je významným markerem hemodynamického šoku. Ale je citována práce, která zjistila, že již hodnoty 1,5-2,0 mmol/l jsou spojeny s vyšší mortalitou. Dalšími příspěvky k diagnóze šoku jsou „okna“ informující o změněné perfuzi tkání. Jedná se o nálezy kožní (skvrnitá kůže, zpětné plnění kapilár > 2 s), ledviny (oligurie > 0,5 ml/h) a změny mentálního stavu (GCS < 1,5). Všechny uvedené orgánové příznaky jsou projevem zhoršení mikrocirkulace. Monitorování sublinguální mikrocirkulace je slibné, objektivní „okno“ v hodnocení mikrocirkulace při hypovolemii. Vybavení k tomuto měření není stále běžné v rutinní klinické praxi, ale bylo užíváno v širokém spektru výzkumu. Jeho výsledky jsou přínosné, snad v příštích letech lze očekávat, že měření **sublinguální mikrocirkulace** se stane klinickou praxí.

Resuscitace tekutinami

Terapeutické přístupy k hypovolemickému šoku jsou platné od roku 1969, je to tzv. **VIP (ventilace, infuze, pumpa)**. Nedávno se ale koncepce terapie tekutinami rozšířila s přihlédnutím ke klinickému průběhu oběhového šoku o přesnější přístupy k podávání tekutin rozdělenému do čtyř fází: **resuscitace, optimalizace, stabilizace, omezování tekutin**. Resuscitaci tekutinami nutno zahájit co nejdříve a užitím vhodné tekutiny by měla umožnit stabilizaci intravazálního objemu, neměla by mít škodlivý vliv na endothel, neměla by se akumulovat ve tkáních. Žádná takové fyziologická resuscitační tekutina neexistuje. Výběr tekutinové terapie naopak má svoje rizika. Další možné problémy nutno uvažovat s ohledem na resuscitační fázi, na cíl, kterého chceme dosáhnout, na optimální dávku, trvání infuze. Pomocí dynamických proměnných je třeba sledovat odpověď na infuzi (srdeční výdej, srdeční funkce) a vyhnout se hemodiluci a předávkování tekutin.

Roztoky tekutin jsou kvalifikovány jako **koloidy a krystaloidy**. Podle klasického Starlingova modelu má být výhodou koloidních roztoků snížené množství tekutin potřebných ke zlepšení hemodynamiky a systémové perfuze tím, že se zvýší onkotický tlak.

Nicméně pokusy s modelovou kinetikou objemu neprokázaly žádné nebo jen malé výhody koloidů ve stavech s poklesem kapilárního tlaku při hypovolémii nebo sepsi. Nicméně, když byly cílem hemodynamické parametry během resuscitace u septických nemocných, bylo nutné podat podstatně nižší objemy koloidů než krystaloidů. Biologické vysvětlení je v aktivní úloze, kterou má endothel a vrstva glykokalyxu na regulaci kapilární propustnosti. Avšak přetrvávající systémový zánět i trvale vysoké dávkování infuzí mění kapilární propustnost a může určovat její zvýšení a pokračování v akumulaci tekutin.

Albumin v séru: onkotické a ne-onkotické vlastnosti

Ačkoliv je albumin často považován jako intravazální protein, je jeho větší podíl v prostoru intersticiálním - 20 g/l, celkové množství kolem 160 g. Jeho část je vázána na tkáň, a proto nepoužitelná v oběhu. Albumin v plazmě – koncentrace asi 45 g/l, celkové intravazální množství kolem 120 g. Prochází kapilární stěnou, transkapilární únik asi 5 %/h, cirkulační poločas 16 h. Od syntézy do degradace uplyne 28-36 dní, jedna molekula albuminu projde oběhem asi 15 000 x. Albumin není v játrech skladován, nejsou rezervy pro rychlé uvolnění v případě potřeby. Fyziologicky jen 20-30 hepatocytů produkuje albumin a jeho syntéza v případě potřeby může být zvýšena o 200-300 %. **Albuminémie může klesat během stresu, traumat, či sepse z důvodů redistribuce z intravazálního prostoru a pro vystupňovaný katabolismus.**

Onkotický tlak a albumin. Albumin tvoří přibližně 80 % plazmatického onkotického tlaku, který zároveň syntézu albuminu stimuluje. Významný podíl na onkotickém tlaku je dán molekulovou hmotností albuminu 66,5 kDa, která je méně než polovinou této hmotnosti u gamma-globulinů (160 kDa). Osmotická aktivita albuminu je proto 2,3x vyšší než globulinů. Při fyziologickém pH má albumin vysoce negativní náboj. Ten drží v jeho poli ionty Na, aniž je váže. I to se podílí na osmotické aktivitě albuminu (Gibbs-Donanův efekt). Protože je albumin predominantní protein v intersticiálním prostoru, přispívá i zde ke koloidně osmotickému tlaku. Proto je koloidně osmotický gradient mezi oběma stranami kapilární membrány více významný pro přesun tekutiny mezi plazmou a intersticiem než jen samotná koncentrace albuminu v plazmě. Navíc je diference

onkotických tlaků mezi oběma prostory zajištěna malou nebílkovinnou vrstvou pod povrchem glykokalyxu. Poznání tohoto faktu nahrazuje dnes klasickou Starlingovu rovnici. Jen malé množství tekutiny vstupuje zpět z intersticia do oběhu malými vhodnými otvory, většina se do intravazálního prostoru dostává lymfatickým systémem. Roztoky 5% nebo 20% albuminu používané v klinické praxi přesahují asi 1,2x - 5,0x jeho fyziologickou koncentraci v plazmě. Všechny umělé koloidní roztoky mají koncentraci nižší než 20% albumin. HES a želatiny (ne dextran) přispívají méně k onkotickému tlaku plazmy. Želatiny a dextran mají nižší molekulovou hmotnost.

Neonkotické vlastnosti albuminu. Během poslední dekády došlo k většímu pochopení struktury a funkce albuminu. Ten má mimo podílu na onkotickém tlaku další multifunkční vlastnosti: **imunitní regulace, stabilizace endothelu** a jeho molekula se uplatňuje intracelulárně při modifikaci několika klíčových patofyziologických mechanismů. Jedna z nejdůležitějších funkcí uplatňujících se při resuscitaci tekutinami je jeho schopnost **vazby na endothel cestou glykokalyxu**. Může zvýšit jeho stabilitu, zabránit degradaci, změnit permeabilitu této vrstvy pro makromolekuly a další soluty a konečně snižovat cévní permeabilitu. Naopak, systémový zánět a oxidativní stres u kriticky nemocných vyvolávají dysfunkci endothelu. Albumin se také uplatňuje jako antioxidant, přispívá k redukci oxidativního poškození při zánětu, interferuje s adhezí neutrofilů a stabilizuje endothel. Zatím nejsou dobře objasněny jeho vlastnosti antikoagulační a antitrombotické (jsou zřejmě dány jeho schopnostmi vázat NO, neutralizovat faktor Xa a inhibicí faktorů aktivujících destičky. Není důkaz o riziku krvácení po infuzi albuminu. Na rozdíl od albuminu, mají krystaloidy i tendenci indukovat mírnou hyperkoagulaci (při 10 % - 30 % hemodiluci). Po HES je popsána tendence ke krvácení a v kritických stavech jsou často přítomny koagulační poruchy. To vše vyznívá v prospěch pozitivního efektu albuminu na hemostázu.

Historie terapie tekutinami v posledních dekadách

Pád albuminu. Přes vývoj syntetických plazmaexpanderů (dextranů, želatin a škrobů) si albumin udržel své místo jako plazmaexpander volby do devadesátých let. Byla ceněna jeho bezpečnost nebyl kontaminován patogeny. Toto postavení bylo zpochybněno v roce 1998 metaanalýzou (Cochrane), která upozornila na 6 % zvýšení mortality při zpětném hodnocení podávání albuminu za období 43 let. Užití albuminu pak dramaticky kleslo, např. ve Spojeném království o 40-45 %. Následovaly metaanalýzy dalších klinických studií, hodnotících moderní přípravky albuminu, ty metaanalýzy Cochrane nepotvrdily. V roce 2004 rozsáhlá australská studie porovnála 4 % albumin a fyziologický roztok na rozsáhlé populaci kriticky nemocných, nebyl rozdíl ve frekvenci mortality. Užití albuminu se opět zvýšilo, i když ne na původní rozsah. Od konce devadesátých let na pozici albuminu tlačily lacinější syntetické koloidy, zvláště třetí generace HES. Mezitím se ale blížila další výrazná změna v historii terapie tekutinami.

Kritika HES a hemodynamika. V období 2008-2012 byly publikovány výsledky pěti randomizovaných klinických studií hodnotících užití koloidů a krystaloidů u kriticky nemocných. Z těchto pěti pokusů tři prokázaly, že HES je spojen s horší prognózou a zvýšenou potřebou náhrady renálních funkcí (RRT). Ve skupině HES byla mortalita vyšší než ve skupině s krystaloidy ve dvou studiích. Ve skupině HES se ve dvou studiích zvýšilo riziko krvácení, byla významně vyšší potřeba krevních produktů než při podání krystaloidů. V roce 2013 bylo organizacemi EMA a FDA varováno před užíváním HES v klinické praxi.

Ale v říjnu 2018 bylo publikováno na základě hodnocení klinické studie CRYSTAL, ve které byly koloidy (HES, želatina, albumin) porovnány s krystaloidy u nemocných v hypovolemickém šoku. Ve skupinách s koloidy bylo nutno podat významně méně tekutin, nemocní více přeživali a nebylo vyšší riziko poškození renálních funkcí ve srovnání s krystaloidy. U nemocných, kteří dostávali HES, byla devadesátidenní mortalita významně nižší než ve skupině s krystaloidy. Proto EMA revidovala původní nedoporučení HES pro resuscitaci při těžké hypovolemii. Vyžadovala i nadále monitorování renálních funkcí. I přes tento změněný názor na koloidy, užití HES zůstalo v Evropě podstatně nižší než před rokem 2013; v Asii jsou indikace HES mnohem častější. I v současné době je debata, jaké typy tekutin užít při resuscitaci stále otevřená. Stále je hodnocen nejen vliv na kolující objem, ale i celá řada dalších parametrů, jako centrální žilní tlak, střední arteriální tlak, koncentrace laktátu a srdeční frekvence. Data z 84 JIP v 17 zemích prokázala, že mezi léty 2007-2014 se zvýšilo užívání krystaloidů ze 43 % na 72 %. Ve stejném období kleslo užívání koloidů z 62 % na 31 %. Mezi koloidními roztoky se zastoupení albuminu zvýšilo z 38 % na 87 % a naopak indikace HES klesla z 35 % na 26 % a želatiny ze 7 % na 5 %. Tento vývoj vedl k otevřenému dopisu Evropských anesteziologických společností, které argumentovaly s doporučením za udržení užívání HES při léčení hypovolemie. Do těchto úvah navíc zasahují závěry randomizovaného klinického pokusu o škodlivých efektech běžného roztoku 0,9% NaCl.

Běžné indikace pro užití albuminu v klinických podmínkách

Albumin je v klinické praxi užíván v různých indikacích, i když jeho účinnost není vždy podložena důkazy. Oblast, ve které mezinárodní pokyny doporučují albumin, je hepatologie, v níž jeho účinnost byla dokumentována randomizovanými klinickými pokusy a metaanalýzami. Hlavní indikací je cirhóza, kdy je suplementovaný albumin ceněným expandérem při hypovolemii. Uplatňuje se např. při oběhové dysfunkci po paracentéze nebo při renálním selhání indukovaném bakteriální peritonitidou. Albumin je také indikován spolu s vasokonstriktory při léčení hepatorenálního syndromu. Užívá se např. protokol s podáním 40 g lidského albuminu během 2 týdnů a potom stejné dávky 1x týdně.

Kromě hepatologie není žádná oblast terapie, kde by byl albumin tak silně doporučován.

V intenzivní péči byl užíván více desetiletí při resuscitaci tekutinami v akutních klinických situacích s hypoproteinémií. V „Surviving Sepsis Campaign“ je slabé doporučení albuminu v kombinaci s krystaloidy při počáteční resuscitaci a následném intravazálním doplnění objemu u nemocných v sepsi a septickém šoku, pokud vyžadují podstatná množství krystaloidů. Metaanalýzy nepodpořily podání albuminu při popáleninách s hypoalbuminémií. Studie zabývající se indikacemi albuminu prokazují, že albumin je infundován v situacích neověřených klinickými důkazy s frekvencí 40 % až více než 90 %.

Důkaz účinnosti podání albuminu při léčení hypovolemie

Bylo publikováno několik metaanalýz týkajících se podávání albuminu kriticky nemocným od doby, kdy v roce 1998 Cochrane metaanalýza referovala o vyšší mortalitě po léčbě albuminem. Obecné závěry jsou, s výjimkou traumat mozku, že roztoky albuminu jsou v podstatě bezpečné a mají pozitivní potenciál u nemocných s těžkou sepsí. Autoři referují o dosavadních studiích a snaží se hodnotit hypotetické výhody podávání albuminu při resuscitaci. Je hodnoceno celkem 6 klinických pokusů a vzájemně jsou srovnávány vždy dva typy infuzní terapie: SAFE – albumin

a fyziologický roztok; ALBIOS – albumin a krystaloidy; CRISTAL – koloidy a krystaloidy; FIRST – hydroxyetyl škrob a Ringer acetát; VISEP – HES a Ringer laktát; CHEST – HES a fyziologický roztok. Jsou pouze čtyři randomizované klinické studie sledující podání albuminu a iontových roztoků kriticky nemocným. Mezi nimi jsou na prvních místech uváděny dvě výše jmenované studie SAFE a CRISTAL. Další dvě, z nichž jedna je výše uvedená studie ALBIOS, měly za primární cíl korekci nízkých hladin albuminu. Mezi studiemi je bohužel nedostatek vzájemně srovnatelných dat, ať už jde o hemodynamiku, heterogenitu, zařazení nemocných do pokusu i rozdíly v populaci nemocných.

V porovnání s krystaloidy by měl albumin mít vyšší efekt na expanzi kolujícího objemu. Poměr shodného vlivu na tento objem se ale mezi podaným množstvím albuminu a krystaloidů lišil méně, než se očekávalo. Ve studii SAFE za první 4 dny byl 1:1,4 a ve studii ALBIOS za prvních 7 dní 1:1. Zjištěné rozdíly mezi oběma studiemi mohou být ve vztahu k stupni zhoršení kapilární permeability. Také v další dosud nejmenované studii CRYSTMAS sledující hemodynamický efekt 6% HES ve srovnání s 0,9% NaCl byl tento poměr v těžké sepsi 1:1,2 pro úpravu objemu nutnou k dosažení hemodynamické stability.

Podle další studie z roku 2018 byla třicetidenní mortalita nemocných v sepsi léčených bilancovanými roztoky krystaloidů 25,2 % proti mortalitě nemocných léčených 0,9% NaCl, která byla 29,4 % (OR 0,80; 95 % CI: 0,67-0,97). Škodlivý efekt izotonického roztoku NaCl byl zjištěn i v pokusu SAFE. Ve studii ALBIOS z roku 2014 nebyl rozdíl v mortalitě mezi nemocnými léčenými albuminem a krystaloidy, ale v podskupině hodnotící pouze nemocné v septickém šoku byla mortalita do 28 dní ve skupině s albuminem nižší (RR 0,87; 95 % CI:0,77-0,99). Konečně je citována studie u kardiochirurgických nemocných, kde bylo zjištěno na dávce závislé riziko AKI (acute kidney injury) po podání albuminu a nikoli po 6% HES.

Závěr

Zatím je **nedostatek znalostí o nejlepší strategii podávání albuminu**: zda bolus proti kontinuální infuzi, zda vysoká nebo nižší míra infuze, jaká má být optimální koncentrace albuminu, ani zda optimálním cílem je hemodynamika nebo koncentrace v séru.

Problematika komerčních roztoků albuminu

Běžně dostupné roztoky albuminu jsou vyráběny různými technikami, užívají se různé stabilizátory, mají různou kapacitu iontů kovů, antioxidační vlastnosti, náboj, kapacitu vázat léky atd. Jen málo údajů je o složení různých roztoků albumina zda a jaký vliv může mít toto složení na klinický efekt. Navíc zdůvodnění podání albuminu není pouze ve vazbě na jeho onkotické vlastnosti, ale přesto FDA nevyžaduje dodnes žádná další data o klinické účinnosti albuminových produktů.

Nejistoty: pro výrobu albuminu jsou užívány různé metody a to může být spojeno s nežádoucími vlivy přípravku, může to mít různé vlivy na jeho degradaci a vlastnosti. Velké a klinicky významné rozdíly mezi roztoky albuminu byly zjištěny v oxidačním stavu u komerčních přípravků ve srovnání s albuminem od zdravých jedinců.

Závěry

Přípravky albuminu mohou být z teoretického hlediska uvažovány jako tekutiny výběru při léčení hypovolémie u kriticky nemocných. Výhody albuminu jako expanderu plazmy v porovnání

s krystaloidy zřejmě korelují s permeabilitou kapilár. Tato přednost albuminu je maximální u zdravých jedinců, ale klesá v závislosti na tíži onemocnění. Současné poznatky nepotvrzují jasnou nadřazenost albuminu proti dalším koloidům. Jsou hlášeny podobné objemy koloidů a krystaloidů potřebné k úpravě hypovolemie. Analýzy komerčních roztoků přinesly pochybnosti o kapacitě albuminu uplatnit další pleiotropní funkce prospěšné zejména v sepsi. Ze studie vyplývá potřeba budoucích studií s vhodným výběrem hypovolemických nemocných a s limitováním podávání tekutin před randomizací. Před resuscitací tekutinami je nutno stanovit hemodynamické cíle a kritéria umožňující posoudit i prospěch z neonkotických vlastností albuminu.

MONTOMOLI, J., A. DONATI a C. INCE. Should Albumin be the Colloid of Choice for Fluid Resuscitation in Hypovolemic Patients? In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2019, 2019-03-28, s. 277-292 [cit. 2019-11-29]. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. DOI: 10.1007/978-3-030-06067-1_21. ISBN 978-3-030-06066-4. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-06067-1_21

Diagnostic implications of creatinine and urea metabolism in critical illness (327-337) - R. W. Haines, J. R. Prowle

Úvod

Na změnách koncentrace kreatininu jsou založena diagnostická kritéria akutního traumatu ledvin (acute kidney injury – AKI), zatímco urea je obecně užívána jako marker dehydratace a potenciální indikátor náhradní terapie ledvin (renal replacement therapy – RRT). Tradiční interpretace hodnot těchto biomarkerů renálních funkcí je podrobována komplexní kritice v souvislosti se studiem změn metabolismu jak urey, tak kreatininu v kritických stavech. Uplatňuje se řada vlivů na jejich interpretaci. Podrobnější pochopení změn obou těchto parametrů v akutních stavech i u přežívajících kritickou péčí, je nutné pro správnou diagnózu, léčebné strategie i výzkum AKI.

Metabolismus kreatininu a urey ve zdraví

Vyšetřování kreatininu v moči i v krvi po roce 1900 vedlo k poznání spojení mezi metabolismem bílkovin a kreatininem. Ten vzniká denní téměř konstantní neenzymatickou konverzí kreatinu nebo hydrolýzou fosfokreatinu ve svalu. Muž vážící 70 kg má průměrně v těle 120 g kreatinu, z něhož jsou 2 g/den metabolizovány na kreatinin a vylučovány ledvinami. Kreatin je pak doplňován jednak dietou, jednak biosyntézou. Z kreatinu v reakci s kreatinkinázou vznikající fosfokreatin doplňuje trifosfát (ATP) ve tkáních s vysokými energetickými požadavky, tj. v kosterních svalech a v mozku. Játra jsou základní místo produkce kreatinu, ale tento proces závisí na předchozích metabolických cestách v ledvinách. Tam vzniká guanidinoacetát, substrát pro vlastní syntézu kreatinu. Ten je po transportu krví vychytáván v játrech a užit pro tvorbu kreatinu.

Malá molekula kreatininu (113 Da) je volně filtrována glomerulem a vylučována do moči. Je i malá tubulární sekrece. Extrarenální vylučování a degradace kreatininu ve zdraví jsou zanedbatelné, ale při pokročilém renálním selhání při zvýšení kreatininu se uplatňuje i bakteriální aktivita, která mění kreatinin na kreatin a některé degradační produkty a může se objevit i omezené vylučování GIT trávicím traktem. Při poklesu glomerulární filtrace (GFR) se samozřejmě kreatinin hromadí. K plnému pochopení změn kreatininémie je nutno rozumět i **kinetice jak vylučování, tak i tvorby kreatininu.**

1. Více než 90 % kreatininu je vylučováno glomeruly a jeho vylučování je závislé na vztahu mezi GFR a koncentrací v plazmě.
2. Ve vyrovnaném vztahu, tj. při konstantní kreatininémii se míra jeho vylučování rovná míře jeho produkce.

Cyklus močoviny popsali H. Krebs a K. Henseleit v roce 1932. Primárním účelem tohoto cyklu, je odstranění toxického amoniaku, který vzniká, když při metabolismu bílkovin jsou deaminovány aminokyseliny. Urea je dobře rozpustná, netoxická a vylučovaná ledvinami. Malý podíl urey je hydrolyzován ve střevě ureázou bakterií. Zpracování bílkovin je samozřejmě základní i pro tvorbu nových aminokyselin a mimo jiné i kreatinu. Urea navíc má základní význam v renálním dřevném osmotickém gradientu. Syntéza urey ovlivňuje i acidobazickou rovnováhu odstraněním bikarbonátových iontů a amoniaku. Syntéza urey je vázána na játra.

Syntéza močoviny v kritických stavech

Její míra je dána koncentrací prekurzorů močoviny, tj. aminokyselin. Zvýšení volných aminokyselin, ať již z degradace bílkovin nebo jejich exogenního přívodu, vede ke zvýšení ureagenese. Svalová proteolýza a katabolismus bílkovin je časný obecný proces u kriticky nemocných. Glukagon, kortizol a katecholaminy spolu s inzulínouresistencí jsou klíčovými momenty katabolismu bílkovin. **Zvýšená ureogeneza u kriticky nemocných v sepsi a s traumaty je výsledkem zvýšené utilizace aminokyselin jako zdrojů energie v játrech.** Ureogenéza byla studována u kriticky nemocných během jak akutní fáze, tak jejího přechodu do fáze chronické. Studie zkoumaly význam hodnot urey ve vztahu k fenotypu přetrvávající kritické nemoci a známek zánětu. Prokázaly, že zvýšená produkce močoviny je významným markerem této ničivé metabolické fáze. Stoupá počet dat o horší prognóze kriticky nemocných s vyšší ureogenezou, zvláště u nemocných, kteří přežívají, ale vyžadují delší kritickou péči. Jako příklady jsou citovány studie u pankreatitid, starších osob přijatých na JIP, nebo při dekompenzovaném srdečním selhání.

Syntéza kreatininu v kritických stavech

Biosyntéza kreatinu a fosfokreatinu v kritické nemoci je určující pro množství kreatininu uvolňovaného do krve při jejich katabolizování. A naopak ztráta libové/ netukové tělesné hmoty vede k poklesu tvorby kreatininu, protože kosterní sval je primární rezerva kreatinu. Klinici pokračují v interpretaci změn kreatininémie podle scénáře klasické tvorby kreatininu, např. při použití výpočtu KDIGO, tj. kritérií pro diagnózu AKI. Základem určení tvorby kreatininu byly studie zjišťující jeho vylučování u zdravých lidí, které je nižší u žen než u mužů a s věkem klesá. Výzkum ale prokázal, že tvorba kreatininu není konstantní. Např. nesprávná klasifikace AKI po srdeční zástavě nemůže být plně vysvětlena jenom vlivem počáteční resuscitace tekutinami na kreatininémii. Vznikla hypotéza, že i metabolické změny ve tvorbě kreatininu mají vliv na změny jeho hladin, a tím i na interpretaci kreatininémie u kriticky nemocných. Tuto koncepci potvrzuje více pokusů na zvířatech. Např. k vyloučení vlivu AKI a sledování vlivu extrarenálních faktorů na generaci kreatininu byly studovány myši po oboustranné nefrektomii. Nejpomalejší zvýšení kreatininémie měly myši se sepsi a opačná situace byla při modelech ischemie/reperfuze. Mechanismus produkce kreatininu byl také sledován u myši v sepsi s patologickými biomarkery poškození jater. Byla u nich zjištěna snížená produkce kreatininu v játrech. Také pokles mikrocirkulační perfuze vedl ke sníženému uvolňování kreatininu z jater.

Snížená produkce kreatininu byla prokázána i u anurických kriticky nemocných pacientů při kontinuální venovenózní hemodialýze, u nemocných s akutním selháním ledvin a kriticky indisponovaných dospělých. Protichůdné názory na zvýšení vylučování kreatininu svědčící pro jeho zvýšenou tvorbu byly popsány u dětských traumat mozku. Zvýšená kreatininurie je vysvětlována začátkem hyperkatabolismu provázeným zpočátku zvýšenou tvorbou kreatininu při svalových ztrátách, která ale později klesá. Toto vysvětlení spoléhá na vyšší pool kreatininu uvolněného v akutním stavu, pro který ale neexistují důkazy. Alternativně může být vyšší kreatininurie vysvětlena glomerulární hyperfiltrací zjišťovanou v časných stadiích kritické nemoci, zvláště po traumatech.

Kreatin a fosfokreatin v kritických stavech

Definice metabolických fenotypů kriticky nemocných a porozumění vlivu bioenergetických změn je nezbytné pro intervenci proti škodlivým vlivům a následkům kritické nemoci na devastaci kosterního svalstva. Konverze fosfokreatinu na kreatin a uvolnění ATP ve tkáních s vysokou metabolickou aktivitou je klíčový biochemický proces v těle. Poruchy fosfokreatinu zjištěné ve svalových biopsiích septických a traumatických zvířat jsou často spojeny se zhoršením funkcí vitálních orgánů, včetně svalů a ledvin. U kriticky nemocných pacientů byly zjištěny silné vazby mezi sníženou dostupností fosfokreatinu, kreatinu a ATP při devastaci kosterního svalstva. Pokles těchto metabolitů a současné snížení tvorby kreatininu není jen ve vztahu ke ztrátě svalu. Strategie jak zlepšit situaci a udržet množství vysoce energetických fosfátů při sepsi musí být důležitým cílem příštích výzkumů.

Poměr urea: kreatinin u kritických stavů

Historicky je tento poměr využíván k rozeznání mezi „pre-renálním selháním“ a „akutní tubulární nekrózou“ a slouží k následné strategii resuscitace tekutinami. Tento přístup nerespektuje možné změny v produkci obou metabolitů. Zlepšené pochopení patofyziologie AKI u kriticky nemocných, zvláště septických, kde nebyl prokázán snížený průtok ledvinami, zpochybňuje použití uvedeného poměru při dělení subtypů AKI. Také jiná studie potvrdila slabost této koncepce a prokázala významně vyšší riziko AKI při zvýšení poměru urea:kreatinin. Toto zvýšení bylo tradičně považováno jako lépe na léčení reagující „pre-renální selhání“. Uvedený poměr je navržen jako marker katabolismu bílkovin ve vztahu ke zvýšené ureagenéze a současném poklesu kreatininu pro ztrátu svalové hmoty. Tato interpretace je založena na diferenciaci produkce více než na diferenciaci vylučování. I když tento přístup hodnotí poměr urea:kreatinin pomocí neurohormonálních studií katabolismu v kritických stavech, nelze zapomenout, že i změny renálních funkcí se mohou významně na výsledné hodnotě podílet.

Limity kreatininu při diagnóze AKI

Změny v kreatininémii definují podle dohodnutých kritérií AKI, ale mají významná omezení v interpretaci hodnot kreatininu u kriticky nemocných. Užití kreatininémie jako indikátoru změn GFR závisí na tom, zda bylo dosaženo nového stabilizovaného stavu jeho koncentrace. Po změně GFR doba nutná k dosažení tohoto stavu závisí nejen na změně GFR, ale také na vzniku kreatininu. Při těžkém akutním AKI může trvat řadu dnů než je dosaženo nového stabilizovaného stavu. Až do té doby, pokud je vznik kreatininu omezen, může kreatininémie podceňovat renální dysfunkci. Takové stavy jsou při snížení svalové hmoty, snížení příjmu kreatinu dietou i omezení jaterní syntézy

kreatinu. Toto ovlivnění kreatininémie vede k tomu, že může falešně nadhodnotit renální funkce při vzniku AKI i jejich zlepšení při odeznívání AKI. Snížení tvorby kreatininu je ve vztahu k délce a tíži onemocnění a uplatňuje se zejména u těžších stavů.

Cesta k lepší interpretaci kreatininémie

Kreatininémie je atraktivní marker svalové hmoty a je ve vztahu k celkovému množství svalové hmoty. Ztráta svalové hmoty během a po kritické nemoci z těchto důvodů zhoršuje interpretaci kreatininémie a vede k přeceňování GFR. To hrozí právě v kritických stavech kde je častý výskyt AKI. **Cystatin C** je produkován všemi jadernými buňkami a je méně ovlivněn dietními vlivy a svalovou hmotou. Proto má potenciál **zlepšit interpretaci renálních funkcí pomocí kreatininu a uplatnit se jako funkční renální biomarker v kritických stavech**. V populaci kriticky nemocných bylo prokázáno, že medián difference GFR stanovené pomocí clearance kreatininu a pomocí cystatinu C se liší v době propuštění z JIP o 24 ml/min/1,73m². Cystatin C je v lepším vztahu k věku a komorbiditám, k mortalitě krátkodobé i do jednoho roku a může být proto výhodnější metodou monitorace glomerulární filtrace i po kritickém období. V nedávné studii byly cystatin C i kreatinin použity **k vytvoření nového indexu (kreatininémie:cystatin C v séru x 100)**. Byla zjištěna dobrá korelace s hmotou kosterních svalů vypočítanou pomocí počítačové tomografie (CT). Podobná práce použila rovnici vytvořenou koncentrací cystatinu C a kreatininu k výpočtu „body mass“. Také zde byla zjištěna silná korelace s celkovým množstvím svalové hmoty.

Závěr

Poznatky o změnách v metabolismu urey a kreatininu umožňují lépe hodnotit vliv kritické nemoci na orgánové funkce, složení těla a metabolický fenotyp nemocného. Vliv kritické nemoci na změny v tvorbě i clearanci kreatininu je výzvou k lepší interpretaci jeho hodnot v klinickém kontextu. Rozšířené poznatky o vztazích mezi ureagenézou a katabolismem, kreatininem a tělesným složením a poměru urea:kreatinin k mortalitě jsou provázeny i hodnocením nových biomarkerů jako je cystatin C. Jejich zařazení do palety laboratorních vyšetření je vhodným základem pro budoucí výzkum a hodnocení jejich užitečnosti jako markerů renálních funkcí a prediktorů prognózy.

HAINES, R. W. a J. R. PROWLE. Diagnostic Implications of Creatinine and Urea Metabolism in Critical Illness. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2019, 2019-03-28, s. 327-337 [cit. 2019-11-29]. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. DOI: 10.1007/978-3-030-06067-1_25. ISBN 978-3-030-06066-4. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-06067-1_25

Latest developments in perioperative acute kidney injury (355-363) - M. Meersch, A. Zarbock

Úvod

Akutní trauma ledvin (Akute Kidney Injury – AKI) je definováno jako náhlá ztráta renálních funkcí, k níž dochází během hodin až dní. AKI může mít rozsah od subklinických změn až k těžkým, dialýzu vyžadujícím stavům a od reverzibilních k ireverzibilním poškozením. Proto je diagnostickou a terapeutickou výzvou hledání optimálních postupů u nemocných s vysokým rizikem vývoje AKI.

Sepse, rozsáhlé chirurgické výkony a nefrotoxická agens jsou nejčastějšími příčinami AKI, která je často komplikací léčení na JIP. Běžně užívaná KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcome) diagnostická kritéria jsou založena na hodnocení diurézy a kreatininémie. Oba tyto markery mají ale své významné limity v hodnocení, které musí být vždy v klinické praxi uváženy, včetně neschopnosti zajištění časně diagnózy. Přitom je časná identifikace vysoce rizikových nemocných je nezbytná k efektivnímu zahájení preventivních strategií. Nové biomarkery pomáhají odhalit nemocné ve vysokém riziku AKI dříve než dojde ke změnám renálních funkcí. V perioperačním období vznikají další klinické situace, které mohou měnit riziko AKI.

Oligurie

Jestliže trvá oligurie dost dlouho, může být výsledkem akutní tubulární nekrózy nebo AKI. Je ale i řada dalších příčin oligurie. Je to např. nevhodná odpověď na konečné stadium jaterního selhání nebo městnavé srdeční selhání, či hypovolemii. Na často diskutovanou spolehlivost intraoperační diurézy působí také další faktory, jako variabilita hemodynamiky vyvolaná anestetiky nebo změnami hormonálních hladin.

Diagnóza AKI založená na oligurii je častěji spojována s méně závažnou prognózou než diagnóza založená na izolovaném zvýšení kreatininu v séru. Nedávná retrospektivní studie prokázala, že intraoperační oligurie trvající nad 120 minut byla spojena s vývojem AKI. Šance na AKI se významně zvyšovala s trváním oligurie: pro nemocné s oligurií ≥ 300 minut byla OR 12,4 a $p < 0,001$. V jiné práci bylo sledováno 320 žijících dárců jaterní transplantace. AKI diagnostikované na základě oligurie bylo spojeno s nepříznivou prognózou. U těchto nemocných byla naopak tato forma AKI spojena s významně delší hospitalizací na JIP a kratším přežíváním chronického postižení ledvin oproti nemocným s AKI diagnostikovaným na základě zvýšení kreatininu. Tato studie upozorňuje, že diagnóza AKI založená na oligurii nesmí být podceňována, protože i u ní je možná nepříznivá prognóza.

Terapie tekutinami

Podání i.v. krystaloidů v perioperačním období má základní význam pro hydrataci a zvýšení intravazálního objemu. Ale i zde byly zjištěny vztahy mezi typem podaných tekutin a výskytem AKI. Fyziologický roztok (FR) je stále často užíván, ačkoliv má nefyziologicky vyšší koncentraci Na^+ . Navíc při vyšším dávkování vzniká riziko vazokonstrikce v ledvinách s jejich následnou dysfunkcí. U chirurgických nemocných bylo prokázáno, že asi 22 % takto léčených má hyperchloridémii a pokud je výrazná, zvyšuje se i frekvence AKI. Nedávné pokusy vedly k závěrům, že zvýšené dávkování FR je spojeno s vyšším výskytem komplexu komplikací mezi které patří úmrtí, trvalá renální dysfunkce nebo nutnost náhradní léčby renálních funkcí RRT proti nemocným léčeným balancovanými krystaloidními roztoky. V rozporu s tím jsou výsledky randomizovaného kontrolovaného pokusu u 2 278 kriticky nemocných. Ty prokázaly, že nebyl výrazný rozdíl ve frekvenci AKI mezi nemocnými léčenými FR a puřrovanými roztoky.

Závěr:

Dodnes **není jasné, zda bilancované roztoky mají přednost před FR z hlediska rizika AKI.** Navíc může mít významnou úlohu i množství podávaných tekutin. Několik studií prokázalo, že přetížení tekutinami je spojeno s orgánovými otoky, a to může vést ke vzniku AKI nebo zhoršení AKI již

existujícího. Jak hypovolémie, tak i hypervolémie jsou spojeny s vyšší morbiditou a mortalitou. Proto se zdá účelné uvážit peroperačně podání diuretik u hypervolemických stavů. KDIGO doporučuje užití diuretik jen při těžkém předávkování tekutin, a ne v prevenci AKI. Diuretika nemohou být doporučena u nemocných s preexistující renální dysfunkcí.

Bilance tekutin

Efekt peroperační bilance tekutin byl zkoumán ve více klinických pokusech. Základní předpoklad je, že perioperační expanze volumu zlepší hemodynamiku, včetně perfuze ledvin a sníží výskyt AKI. V nedávném pokusu byly sledovány dvě strategie přívodu tekutin v tomto období: liberální s 8-10 ml/kg/h a restriktivní 1-4 ml/kg/h. Byl sledován jejich vliv na diurézu u nemocných s laparoskopickými výkony. Nebyl zjištěn vliv ani na diurézu ani na výskyt AKI. Při laparoskopických výkonech je změněná distribuce intravazálních tekutin a to mohlo ovlivnit výsledky. Jiná studie při abdominální chirurgii prokázala ale, že omezený přívod tekutin spojených s jejich nulovou bilancí, byl spojen s nižší peroperační diurézou a vyšší frekvencí AKI s diagnózou vycházející z hyperkreatinémie. Navíc bylo riziko potřeby RRT významně vyšší ve skupině s restriktivním přívodem proti skupině s přívodem liberálním.

Závěr: AKI s diagnózou založenou na samotné oligurii je stejně významné jako AKI vycházející z kreatinémie. Pufrované roztoky jsou obecně nadřazeny FR. Také množství krystaloidů má základní úlohu při strategii zavodnění, a proto musí být individualizováno podle situace nemocného.

Tabulka 1. Kritéria akutního traumatu ledvin (AKI) podle „The Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Staging Criteria for AKI“.

AKI je definováno při:

- zvýšení kreatinémie $\geq 26,5$ mol/l během 48 hodin nebo
- zvýšení kreatinémie $\geq 1,5$ krát proti výchozí během 7 dnů nebo
- diuréze $< 0,5$ ml/kg/h po dobu 6 hodin

Tab. 1 Stupeň AKI je dán nejvyšší kreatinémií nebo nejnižší oligurií.

Stupeň	Kreatinémie	Objem moči
1.	$\geq 1,5$ - $1,9$ krát proti výchozí nebo zvýšení $> 26,5$ $\mu\text{mol/l}$	$< 0,5$ ml/kg/h po 6-12 h
2.	$\geq 2,0$ - $2,9$ krát proti výchozí	$< 0,5$ ml/kg/h po ≥ 12 h
3.	$\geq 3,0$ krát proti výchozí nebo zvýšení kreatinémie $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$ nebo nutnost RRT nebo	$< 0,3$ ml/kg/h po ≥ 24 h nebo anurie > 12 h

u nemocných <18 let pokles
glomerulární filtrace <35
ml/min/1,73 m²

Tab 2. Rizikové faktory AKI

Neoperační	Perioperační	Další
Ženské pohlaví		
Městnavé srdeční selhání	Hemodynamická nestabilita	
Nutnost mechanické asistence	Kardiopulmonální bypass	Antibiotika (amfotericin, aminoglykosidy, vankomycin)
Chronické onemocnění ledvin	Infekce	Nefrotoxická agens (např. radiokontrastní media)
Insulin dependentní diabetes mellitus	Sepse	Transfúze
Chronická obstrukční plicní choroba	Víceorgánové selhání	Hyperchloremické tekutiny
Věk > 70 let	Rozsáhlé chirurgické výkony	
	Hypervolemie	

Preventivní strategie

Poznání, že je pozdě uvažovat preventivní strategie, když už jsou změněny funkční biomarkery, tj. kreatininémie a výdej moči, vedlo k novému chápání AKI. Několik studií ukázalo, že nové renální biomarkery mohou upozornit na subklinické AKI s poškozením ledvin ještě dříve, než dochází ke ztrátě jejich funkcí. Nicméně efekt těchto biomarkerů se mění v závislosti na populaci nemocných. Např. u dobře definovaného nastavení hodnocení AKI, jako jsou kardiochirurgičtí nemocní, je účinnost těchto markerů velmi dobrá, zatímco v heterogenních populacích s rozličným výskytem AKI je jejich efekt snížen. Byl zaveden koncept „**renální angina**“, který kombinuje kliniku, komorbidity a biomarkery. To významně zlepšilo negativní prediktivní hodnotu biomarkerů. Jsou různá preventivní opatření, která chrání ledviny od akutní ztráty jejich funkcí.

Převentivní zabrána ischemii

Je to jednoduchá a bezpečná intervence chránící orgány. Jde o zabránění přechodným epizodám subletální ischemie a reperfuze traumatické traumatu dříve, než k němu dojde. Typické je např. nafouknutí manžety na paži o více než 50 mmHg než je systolický krevní tlak (nebo obecně nad 200 mmHg) po dobu několika minut. Vzniklá ischemie je následována uvolněním manžety. Tyto cykly jsou opakovány několikrát. Ochranné mechanismy jsou nejasné, ale uvolnění škodlivého molekulárního vlivu a indukce zásady buněčného cyklu jeho uvolňováním má základní úlohu.

Několik pokusů prokázalo protektivní efekt tohoto postupu, zatím co jiné efekt neměly. Různé uspořádání pokusů, jejich ukončení a heterogenita nemocných limitují jejich vzájemné srovnání. Při rozhodování o zařazení těchto postupů nutno uvážit, že některé substance blokují efekt zabránění ischemii a to efekt intervence snižuje (např. protokol). Uvedený postup lze uvážit zejména u vysoce rizikových nemocných, protože je jednoduchý, ekonomický a nekomplikovaný.

Vazby s KDIGO

Podle pokynů KDIGO má být u nemocných **s vysokým rizikem AKI zajištěno více podpůrných opatření**, mezi která patří monitorování kreatininémie, diurézy, neuzítí nefrotoxických agens, užití alternativ radiokontrastních agens, vyloučení hyperglykémie, udržení objemové náplně a perfuzního tlaku, funkční hemodynamické monitorování.

Nedávno byla provedena randomizovaná kontrolní studie ověřující, zda souhrn všech těchto opatření má příznivý vliv na výskyt AKI u kardiochirurgických nemocných. Jako vysoce riziková byla definována nemocní se zvýšenými biomarkery užívanými v predikci výskytu AKI. Vysoce riziková skupina měla AKI v 71,7 %, nízkoriziková jen 21 %. Nemocní s vysokými biomarkery byli randomizováni tak, že u nich byl zajištěn soubor preventivních opatření nebo byli v režimu standardní péče. Nemocní v intervenční skupině měli významně nižší výskyt AKI proti kontrolám. (Absolutní riziko bylo nižší o 16,6 %, CI 5,5 %-27,9 %, $p=0,004$). Další studie se týkala vysoce rizikových nemocných s velkou nitrobřišní chirurgií. Byla u nich zajištěna optimální hydratace při použití stejných doporučení; i zde byl nižší výskyt AKI a délka pobytu na JIP i celkového pobytu v nemocnici.

Většina kliniků věří, že některé přístupy uváděné v doporučeních KDIGO jsou již samozřejmě zajištěny u každého pacienta (např. ochrana před hyperglykemií, nepodávání nefrotoxických agens), v literatuře jsou uváděny jiné skutečnosti. Hyperglykémie je obecnou komplikací v kardiochirurgii, u nediabetiků k ní dochází až v 74 %. Některé z doporučených postupů, jako je funkční hemodynamické monitorování, jsou spojeny s invazivními přístupy a nelze je u každého nemocného z důvodů rizika doporučit.

Závěr

U vysoce rizikových nemocných podstupujících velkou operaci je nutno doporučit pečlivé monitorování metabolismu i renálních funkcí a optimalizace hemodynamiky zajištěná jejím monitorováním s cílem udržet perfuzní tlaky.

Farmakologické možnosti

Bylo analyzováno několik možností, jak chránit ledviny před traumatem. Statiny užívané především k úpravě hypercholesterolemie byly zkoumány z vlivu na možné potlačení frekvence AKI. Žádný pozitivní efekt nebyl ale prokázán. Dále byl sledován dexmedetomidin, vysoce selektivní alfa2 agonista, obecně užívaný na JIP. U zvířat byl zjištěn jeho cytoprotektivní efekt po ischémii ledvin a zmírněná hypoxií indukovaná apoptóza epitelí buněk proximálního tubulu. Nedávná metaanalýza jeho vlivu na prevenci AKI v kardiochirurgii prokázala významně snížený výskyt u léčených proti kontrolám (RR 0,44, 95 % CI 0,26-0,76, $p=0,003$). Dosud jde ale jen o tři randomizované klinické studie s malým počtem nemocných, proto nelze tento postup v prevenci AKI zatím obecně doporučit.

Závěr

AKI představuje nezávislý faktor nepříznivé prognózy.

Je třeba hlídat zvýšení vhodných biomarkerů a oligurii. Pro každého nemocného je doporučeno omezit nefrotoxickou léčbu a vyhnout se hyperglykémii. U rizikových nemocných implementace podpůrných opatření uvedených v doporučeních KDIGO snižuje výskyt AKI a má být zohledněna.

MEERSCH, M. a A. ZARBOCK. Latest Developments in Perioperative Acute Kidney Injury. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2019, 2019-03-28, s. 355-363 [cit. 2019-11-29]. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. DOI: 10.1007/978-3-030-06067-1_28. ISBN 978-3-030-06066-4. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-06067-1_28

Iron metabolism: an emerging therapeutic target in critical illness (573-584) - E. Litton, J. Lim

Úvod

Železo je nezbytné nejen pro erytropoezu, ale také pro mnoho dalších životních funkcí, včetně syntézy DNA a neurotransmiterů, funkci mitochondrií a vrozenou imunitu. Deficit železa je nejčastější nutriční deficit ve světě a mnoho rizikových faktorů při deficitu železa je také rizikovými faktory pro vývoj kritické nemoci. Deficit železa je zjišťován u kriticky nemocných až ve 40 % v době přijetí na JIP. Kritická nemoc vede k typickým změnám metabolismu železa, které vznikly již během naší evoluce. Tyto změny jsou zprostředkovány polypeptidem **hepcidinem**, který snižuje absorpci a dostupnost železa. Jako reaktanty akutní fáze se zvyšují bílkoviny feritin a laktoferin, které mají větší afinitu k Fe než transferin. Ten je naopak negativním reaktantem akutní fáze. Dochází ke stavu funkčního deficitu železa. Ten může být ochranný po krátkou dobu, protože vede k „**nutriční imunitě**“ proti invadujícím mikrobům, pro které je Fe výživový faktor. Nicméně nedostupností železa pro vitální tělesné procesy se tento funkční deficit železa stává škodlivým. Při dlouhodobém pobytu na JIP může tato situace přispívat ke kognitivním, neuromuskulárním a kardiopulmonálním dysfunkcím. Historicky možnost deficitu železa nebyla u kriticky nemocných zjišťována pro matoucí vliv akutního zánětu na jeho parametry, pro neznalost bezpečného a účinného léčení i pro nejistoty klinického významu jeho změněného metabolismu. Poznatky spojené s objevením **hepcidinu** umožňují poznat změny metabolismu Fe při zánětu a jsou spojeny se slibnými terapeutickými opatřeními při infekcích a funkčním zotavení na JIP. Zjišťované údaje prokazují, že poruchy metabolismu železa mají prognostický význam pro kriticky nemocné. Ale naopak, také vysoká saturace transferinu v séru a koncentrace železa jsou nezávislými prediktory mortality nemocných na JIP. Tyto hodnoty jsou ve vztahu ke zvýšenému riziku infekce a orgánového selhání. Bylo to zjištěno ve studiích nemocných podstupujících transplantaci hematopoetických kmenových buněk a ledvin. Neschopnost udržet homeostázu Fe časně po závažném inzultu může vést k hromadění vysoce reaktivního volného Fe nebo Fe vázaného jinam než na transferin. Zvyšuje se oxidativní stres ve zranitelných orgánech.

Závěr

Dostupná data prokazují, že jak deficit Fe, tak jeho nadbytek mohou být pro kriticky nemocné škodlivé a že posuzování stavu Fe na JIP má uvažovat obě možnosti.

Nedávno byly na trh uvedeny bezpečné a účinné přípravky Fe, umožňující zjišťovat potenciální užitek z této léčby u nemocných na JIP s funkčním deficitem Fe, kdy jeho enterální přívod je neúčinný díky

vlivu hepcidinu. Terapie i.v. Fe byla hodnocena především ve vztahu k erytropoéze. Je prokázáno, že tato léčba výrazně snižuje anemii a potřebu transfuzí, třebaže ovšem současně stoupá riziko infekce!

Ale jsou i další, ne-anemické projevy deficitu Fe, které zhoršují prognózu nemocných na JIP. Projevují se poklesem maximální možné spotřeby kyslíku, svalové vytrvalosti, výkonosti i kognitivity. Jsou zajímavé podobnosti mezi následky patologického metabolismu železa v kritické nemoci a mnoha obecnými a charakteristickými komplikacemi, které jsou spojeny s funkčním zhoršením u nemocných dlouhodobě hospitalizovaných na JIP. Zjišťování úlohy dysmetabolismu železa u nosokomiálních infekcí, i kognitivních, neuromuskulárních a kardiopulmonálních dysfunkcí může otevřít nové terapeutické cíle u nemocných přežívajících kritickou nemoc.

Metabolismus železa v kritické nemoci

Kritická nemoc vyvolává zánětlivou odpověď, která vede k časným a výrazným změnám v metabolismu Fe. Když tyto změny přetrvávají, přispívají ke zhoršené funkci orgánu. Feritin, velké úložiště Fe v buňce a laktoferin (železo vázající glykoprotein) jsou reaktanty akutní fáze uvolňují se v závislosti na tíži odpovědi na zánět. Mají vyšší afinitu vázat železo než transferin (transportér Fe v oběhu). Transferin je naopak negativní reaktant akutní fáze. Výsledkem je hyposiderémie. Tato sestava, tj. **nízký transferin, vysoký feritin a hyposiderémie**, je u více než 75 % kriticky nemocných do 3 dnů po přijetí na JIP. Celkové zásoby železa se stávají odpojenými od kolujícího, použitelného Fe. Změny feritinu a transferinu jsou zahájeny cytokiny a děje se tak díky hepcidinu, který je určující pro trvání a tíži nedostupnosti železa.

Hepcidin je peptid tvořený 25 aminokyselinami, syntetizovaný hlavně hepatocyty. Jeho zvýšená sekrece snižuje absorpci Fe ve střevech i uvolňování Fe při recyklaci hemu makrofágy, zvyšuje ukládání Fe do hepatocytů a snižuje siderémii. Jsou dva základní klinické následky této změny metabolismu Fe.

1. Diagnózu funkčního deficitu Fe nelze spolehlivě vyloučit z hodnot běžně vyšetřovaných parametrů.
2. Přetrvávající dysmetabolismus železa nemá následky jen pro erytropoézu, ale je také ve vztahu k riziku a tíži nosokomiálních infekcí a kognitivních, neuromuskulárních a kardiopulmonálních dysfunkcí spojených s kritickým onemocněním.

Diagnóza deficitu železa

Popsaný dysmetabolismus Fe máte interpretaci hodnot Fe, včetně feritinu a transferinu, užívaných jinak pro diagnózu deficitu Fe. Byly hledány prahové hodnoty těchto markerů usnadňujících posouzení metabolismu Fe. U nemocných s anémií, vyžadujících dlouhodobou dialýzu, je feritin v séru <200 µg/l průkazný pro deficit Fe a lze čekat dobrou odpověď na jeho i.v. podání. Ale také hodnoty feritinu 500-1200 µg/l a saturace transferinu <25 % jsou příslibem zvýšení hemoglobinu v reakce na i.v. přívod Fe. Obchází se hepcidinem vyvolaná blokáce vstřebávání per os podávaného Fe. U kritické nemoci je referováno o omezení erytropoézy u více než ¼ nemocných po přijetí na JIP. Podrobné studie dosud ale chybí. Pokud se ale opačné situace týče, tj. vztahu mezi vyšší saturací transferinu a nepříznivou prognózou, je možné, že standardní měřítka metabolismu Fe jsou většího

významu pro identifikaci nemocných s jeho předávkováním, u kterých by i.v. terapie Fe znamenala větší riziko, než diagnóza jeho funkčního deficitu.

Na rozdíl od toho koncentrace **hepcidinu v séru skýtá zřejmě spolehlivější informace o erytropoéze** z omezení dostupnosti Fe. Při stavech deficitu Fe je u nemocných přijímaných na JIP hepcidin snížen, dokonce i při přítomnosti zánětu. V nedávné studii anemických kriticky nemocných identifikovala hodnota hepcidinu v séru (ne saturace transferinu nebo feritinu) nemocné, u nichž terapie Fe byla efektivní snížením potřeby transfuzí erytrocytů. Tyto nálezy jsou podobné výsledkům studií v onkologii, při kterých hepcidin predikoval odpověď na i.v. terapii Fe u nemocných anemických po chemoterapii.

Doporučení: Je doporučován dvoustupňový postup. Nejdříve jsou pomocí standardních parametrů identifikováni nemocní s rizikem nadbytku Fe nebo s jeho jasným deficitem. U nemocných, u nichž není ani jedna z těchto alternativ jasná, je pak vhodné vyšetřit hepcidin.

Anémie

Anémie je spojena s nepříznivou prognózou a je nejčastější indikací pro transfuzi erytrocytů na JIP. Prevence progresu anémie vyžaduje vícestranné přístupy adaptované ke specifické klinické stavu. Přibližně jeden ze tří nemocných před velkou chirurgickou operací je anemický, což představuje riziko pro perioperační komplikace, vč. infarktu myokardu, iktu a mortality. Je to riziko, které je možno modifikovat. Nedávné mezinárodní doporučení je screening všech nemocných před operací s očekávanou ztrátou krve >500 ml. Náслідně uvážit i.v. podání Fe u nemocných s anémií a s průkazem deficitu Fe, je-li terapie per os neúčinná, netolerovaná nebo operace plánovaná za méně než 6 týdnů. Cochrane revue na podávání Fe před operací ke korekci anémie referuje pouze o 3 malých randomizovaných klinických studiích a nezjistila významný pokles požadavků na transfuze. Bezpečnost a účinnost předoperační terapie Fe je nyní předmětem randomizovaných studií v chirurgii kardiální, břišní a ortopedické. Pro nemocné přijaté na JIP jsou určité pokyny k indikaci i.v. terapie Fe. Metaanalýza o účinnosti vlivu i.v. Fe na úpravu anémie a snížení potřeby transfuzí hodnotila zatím pouze pět poměrně malých studií. Nebyl prokázán významný vliv na úpravu anémie ani na počet indikovaných transfuzí. U pozdější randomizované studie, realizované u 140 nemocných do 48 hodin po přijetí na JIP vedla i.v. terapie k významnému zvýšení hemoglobinu při ukončení hospitalizace (107 g/l proti 100 g/l, $p = 0,002$). Nebyl ale rozdíl v počtu transfuzí, délce pobytu v nemocnici ani v mortalitě. Načasování i.v. terapie po přijetí na JIP může být určující z hlediska prospěchu a rizik. Největší fyziologický stres je časně po přijetí na JIP. Léčení transfuzemi nebo infuzemi katocholaminů zvyšuje rizika nadbytku volného Fe. Omezená schopnost zpracovat exogenní parenterální Fe může tuto situaci zhoršit. Časně zahájené této léčby poskytuje ale naopak čas pro vývoj erythropoetické odpovědi.

Kognitivní dysfunkce

Kognitivní dysfunkce je obecná u nemocných přežívajících kritický stav. Je u nich zjišťována v poměru 1: 4 a často přetrvává i po fyzickém zotavení. Její patofyziologie je multifaktoriální a je charakterizována buď novými deficity jak v poznávání, tak ve výkonnosti nebo zhoršením deficitů, které byly již před kritickým onemocněním.

Fe je nezbytné pro syntézu neurotransmiterů a jejich degradaci i pro mitochondriální funkce mozkové tkáně. Deficit Fe má projevy cerebrální i v chování, které odpovídají dopaminergní dysfunkci. Projevují se nedostatečnou sebekontrolou a omezením motorických funkcí. U dětí i premenopauzálních žen s deficitem Fe je jeho suplementace spojena se zlepšením mentální kvality života i kognitivních funkcí. Studie vlivu i.v. přívodu Fe na kognitivní prognózu nemocných po kritických stavech zatím chybí.

Neuromuskulární dysfunkce

Nervosvalová dysfunkce je častou komplikací déle trvajících akutních onemocnění a postihuje i nemocné na JIP. Snížená schopnost svalové zátěže může po kritickém onemocnění přetrvávat i léta. U jednoho ze tří nemocných s prodlouženým pobytem na JIP je deficit Fe prokazován ještě po šesti měsících. Adekvátní množství Fe v organizmu je pro výkonnost aerobní kapacity nutné i u zdravých.

Kardiopulmonální dysfunkce

Kardiopulmonální dysfunkce Fe je nezbytnou složkou strukturálních bílkovin v kardiomyocytech a nezbytným kofaktorem pro hypoxii indukovatelný faktor (HIF), který je mediátorem kardiopulmonální odpovědi na hypoxii. S tím souvisí význam úlohy Fe pro systolickou srdeční funkci. Deficit Fe je, nezávisle na anemii, spojen se zvýšeným rizikem smrti u nemocných se selháním srdce. Je spolehlivě prokázáno, že i.v. podání Fe nemocným se systolickým srdečním selháním zlepšuje toleranci svalové zátěže, přežívání a kvalitu života. Kritická nemoc může zhoršit využití Fe v myokardu více mechanismy, včetně katecholaminy indukovaného potlačení receptoru transferinu v myokardu. Porušený metabolismus Fe má také nepříznivý vztah ke vzniku plicní arteriální hypertenze. Zda bude mít i.v. suplementace Fe pozitivní vliv na kardiopulmonální problematiku nemocných na JIP musí ověřit další studie.

Infekce

Termín „nutriční imunita“ popisuje změny v metabolismu Fe během infekce, kdy v reakci akutní fáze je omezena dostupnost volného Fe invadujícím mikrobům a plísním. Pro řadu z nich představuje Fe růstový faktor. Také vrozené poruchy metabolismu spojené s přetížením Fe jsou rizikem těžkých infekcí siderofilních bakterií. Přetížení železem navíc zhoršuje složky vrozené imunity: chemotaxi, fagocytózu a funkce lymfocytů a makrofágů. Na vztah terapie Fe k riziku infekce má vliv řada faktorů. Např. podávání Fe per os v endemických oblastech výskytu malarie zvyšuje její riziko tam, kde nejsou zajištěna preventivní opatření proti této infekci a naopak riziko snižuje tam, kde jsou tato opatření užívána. V klinických randomizovaných studiích, sledujících vliv i.v. terapie Fe na rizika infekce včetně u kriticky nemocných, jsou zatím výsledky nejasné.

Studie s i.v. podáváním přípravkem Fe nemocných s chronickým onemocněním ledvin musela být přerušena pro častý výskyt komplikací, vč. infekcí vyžadujících hospitalizaci. U nemocných se srdečním selháním se po i.v. terapii Fe zvýšila funkční kapacita a kvalita života bez rozdílu frekvenci komplikací a infekcí proti kontrolní skupině. Z těchto tak rozdílných výsledků vyplývá nutnost specifického posuzování rizika infekce a přijatelného dávkování i.v. terapie Fe. Pro nemocné na JIP není riziko spojené s touto léčbou jednotné. Může se lišit i v závislosti na délce pobytu na JIP. Indikaci i.v. léčby Fe v kritických stavech dosud omezují nejistoty. Ale podávání laktoferinu p.o. (Fe

vázajícího glykoproteinu) snižuje frekvenci nosokomiálních infekcí u předčasně narozených dětí (zatím 2 studie, další větší nutné). Výše byl diskutován hepcidin. Jako jeho inhibitory působí anémie a hypoxie s výsledným zvýšením volného Fe, dostupného pro mikroby. Pro časnou fázi sepse, kdy není hepcidin ještě dostatečně zvýšen, jsou vyvíjeny agonisté hepcidinu, jejichž podání by mohlo snížit intenzitu infekčního inzultu.

Závěry

Deficit Fe je častý v běžné populaci a pravděpodobně ještě frekventnější mezi nemocnými přijímanými na JIP. Při **kritické nemoci dochází k funkčnímu deficitu Fe**, vážne jeho absorpce a recyklace. Fe se hromadí v hůře dostupné vazbě. Ačkoliv tento proces může být z hlediska krátké imunity proti invadujícím mikrobům prospěšný, má i svá rizika. Perzistující funkční deficit Fe přispívá ke zhoršení orgánových funkcí. Ať už je kritická nemoc zahájena infekcí nebo ne, je funkční deficit často prolongován. Ale také nadbytek Fe při ztrátě homeostatické kontroly jeho metabolismus je rizikový, ukazuje se, že vysoká saturace transferinu časně po přijetí na JIP je prognosticky nepříznivá.

Snížená dostupnost Fe v kritické nemoci je posuzována především v souvislosti s anémií. Její následky jsou mnohem širší a přesahují do více problémů, které vznikají u těch, kteří pobyt na JIP přežívají. Korekce deficitu Fe zlepšuje i kognitivní a kardiopulmonální dysfunkce i aerobní výkonnost, snižuje únavu. Měření hepcidinu může být užitečné pro cílenou i.v. terapii Fe u těch nemocných, u nichž lze z této léčby očekávat prospěch. Pro nemocné s dlouhodobým pobytem na JIP může zhodnocení dysmetabolismu Fe významně pozitivně ovlivnit terapii vedoucí k funkčnímu zotavení z kritické nemoci.

WANG, Y., M. CHAKRABORTY a A. MCLEAN. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Sepsis: What Is New? In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2019, 2019-03-28, s. 537-545 [cit. 2019-11-29]. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. DOI: 10.1007/978-3-030-06067-1_41. ISBN 978-3-030-06066-4. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-06067-1_41

Klíčová slova: Kritická choroba; Železo – metabolismus; AKI; Urea a kreatinin – metabolismus; Albumin; Glykokalyx; Infuzní terapie

Key words: Critical illness; Iron – metabolism; AKI; Urea and creatinine – metabolism; Albumin; Glycocalyx; Infusion therapy

Vážení a milí čtenáři Referátových výběrů z anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, děkujeme vám za vaši přízeň v letošním roce, přejeme krásné Vánoce a úspěšný nový rok 2020.

Těšíme se na brzkou shledanou!

Národní lékařská knihovna