

**Európska spoločnosť anestéziológie
Komisia pre európske vzdelávanie v anestéziológii**

**Slovenské centrum CEEA
I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny
UPJŠ LF a UNLP Košice**

Slovenská spoločnosť anestéziológie a intenzívnej medicíny

**NOVINKY V ANESTÉZIOLÓGII,
ALGEZIOLÓGII
A INTENZÍVNEJ MEDICÍNE 2017**



3. postgraduálny kurz CEEA

Košice 29. 11. - 1. 12. 2017

Európska spoločnosť anestéziológie
Committee for European Education in Anaesthesiology

Slovenské centrum CEEA
I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny UPJŠ LF a UNLP Košice
Slovenská spoločnosť anestéziológie a intenzívnej medicíny

Novinky v anestéziológii, algeziológii a intenzívnej medicíne 2017

Zborník z 3. kurzu CEEA, Košice 29. 11. - 1. 12. 2017

Usporiadateľ zborníka: MUDr. Štefan Trenkler, PhD.
Odborný posudok: MUDr. Judita Capková, PhD.

Jazyková a grafická úprava: MUDr. Monika Grochová, PhD., MUDr. Štefan Trenkler, PhD.

Vydal: Pavol Šidelský – Akcent print, Prešov

ISBN: 978-8089295-81-4

Obsah

| | |
|---|-----|
| 1. Endokrinná odpoveď organizmu na kritické ochorenie MUDr. A. Turčan | 7 |
| 2. Septický šok MUDr. R. Kula, PhD. | 21 |
| 3. Antibiotiká v intenzívnej medicíne doc. MUDr. M. Nikš, CSc. | 29 |
| 4. Blood management system 1 prof. Dr. K. Zacharowski, MD, PhD. | 47 |
| 5. Blood management system 2 prof. Dr. K. Zacharowski, MD, PhD. | 55 |
| 6. Krvácanie a hemostáza MUDr. B. Kalnášová | 59 |
| 7. Hemoragický šok MUDr. M. Paulíny, PhD., MUDr. M. Berešík | 69 |
| 8. Polytrauma, damage control MUDr. E. Kušíková | 77 |
| 9. Poranenia hlavy a chrbtice MUDr. J. Capková, PhD. | 87 |
| 10. Poranenia hrudníka, brucha, panvy MUDr. I. Krupa | 93 |
| 11. Popáleniny MUDr. P. Lengyel, PhD. | 105 |
| 12. Parenterálna a enterálna výživa doc. MUDr. J. Firment, PhD., MUDr. V. Hudák | 113 |
| 13. Manažment akútneho renálneho zlyhania MUDr. Ľ. Romanová, PhD. | 137 |
| 14. Eliminačné metódy MUDr. J. Rosenberger, PhD. a kol. | 153 |
| 15. Akútna pankreatitída MUDr. R. Koyš | 159 |
| 16. Diabetes mellitus a anestézia MUDr. Š. Trenkler, PhD. | 171 |
| 17. Soubory laboratorných markerů v IM doc. MUDr. J. Drábková, CSc. | 193 |
| 18. Sofistikovaná intenzivní medicína budoucnosti doc. MUDr. J. Drábková, CSc. | 201 |
| 19. Poruchy vody a elektrolytov MUDr. V. Kollárik | 209 |
| 20. Acidobázická rovnováha MUDr. V. Kollárik, MUDr. J. Kozánek | 223 |

Zoznam autorov

MUDr. Judita Capková, PhD.

I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Rastislavova 43 a Univerzita P. J. Šafárika, Lekárska fakulta, pracovisko Trieda SNP 1, 041 90 Košice
judita.capkova@upjs.sk

Doc. MUDr. Jarmila Drábková, CSc.

Oddělení NIP a DIOP Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84/1, 15000 Praha, Motol
jarmila.drabkova@fnmotol.cz

Doc. MUDr. Jozef Firment, PhD.

I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Rastislavova 43 a Univerzita P. J. Šafárika, Lekárska fakulta, pracovisko Trieda SNP 1, 041 90 Košice
jozef.firment@upjs.sk

MUDr. Blanka Kalnášová

I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Rastislavova 43 a Univerzita P. J. Šafárika, Lekárska fakulta, pracovisko Trieda SNP 1, 041 90 Košice
blanka.kalnasova@gmail.com

MUDr. Vladimír Kollárik

II. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Slovenská zdravotnícka univerzita, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica
kollarik@zoznam.sk

MUDr. Richard Koyš

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Univerzita Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Kollárova 2, 036 59 Martin
koy.s.richard@gmail.com

MUDr. Ivan Krupa

Oddelenie anestéziológie a intenzívnej medicíny, Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Rastislavova 43, 040 01 Košice
igor.krupa@arim.cz

MUDr. Roman Kula, CSc.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, FN Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava-Poruba, Česká republika
roman.kula@fno.cz

MUDr. Eva Kušíková

II. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Slovenská zdravotnícka univerzita, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, nám. L. Svobodu 1, 975 17 Banská Bystrica
eva.kusikova@gmail.com

MUDr. Peter Lengyel, PhD.

Klinika popálenín, plastickej a rekonštrukčnej chirurgie, Nemocnica Košice-Šaca a.s.
1.súkromná nemocnica, Lúčna 57, 040 15 Košice-Šaca
peter.lengyel@nemocnicasaca.sk

Doc. MUDr. Milan Nikš, CSc.

Národné referenčné centrum pre sledovanie rezistencie na antibiotiká, Úrad verejného
zdravotníctva Slovenskej republiky, Trnavská cesta 52, 821 02 Bratislava
milan.niks@uvzsr.sk

MUDr. Matúš Pauliny, PhD.

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Slovenská zdravotnícka univerzita, Univerzitná
nemocnica Bratislava, Nemocnica akad. L. Dérera Limbová 12, 833 05 Bratislava
mpauliny@gmail.com

MUDr. Ľubomíra Romanová, PhD.

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Fakulta zdravotníckych odborov Prešovskej
univerzity a Fakultná nemocnica s poliklinikou J.A. Reimana, Hollého 14, 080 01 Prešov
romanova@fnsppresov.sk

MUDr. Jaroslav Rosenberger, PhD.

Nefrologické a dialyzačné centrum Fresenius Košice, Trieda SNP 1, 040 01 Košice
rosenberger.jaroslav@gmail.com

MUDr. Štefan Trenkler, PhD.

I. klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Univerzita P.J. Šafárika, Lekárska fakulta,
Trieda SNP 1, 041 90 Košice a OAIM Nemocnica Krompachy s.r.o., Banícka štvrť, 053 42
Krompachy
stefan.trenkler@upjs.sk

MUDr. Anton Turčan

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Fakultná nemocnica s poliklinikou
J.A. Reimana, Hollého 14, 080 01 Prešov
turcan@fnsppresov.sk

Prof. Kai Zacharowski, MD., PhD.

Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine & Pain Therapy, University Hospital
Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany
kai.zacharowski@kgu.de

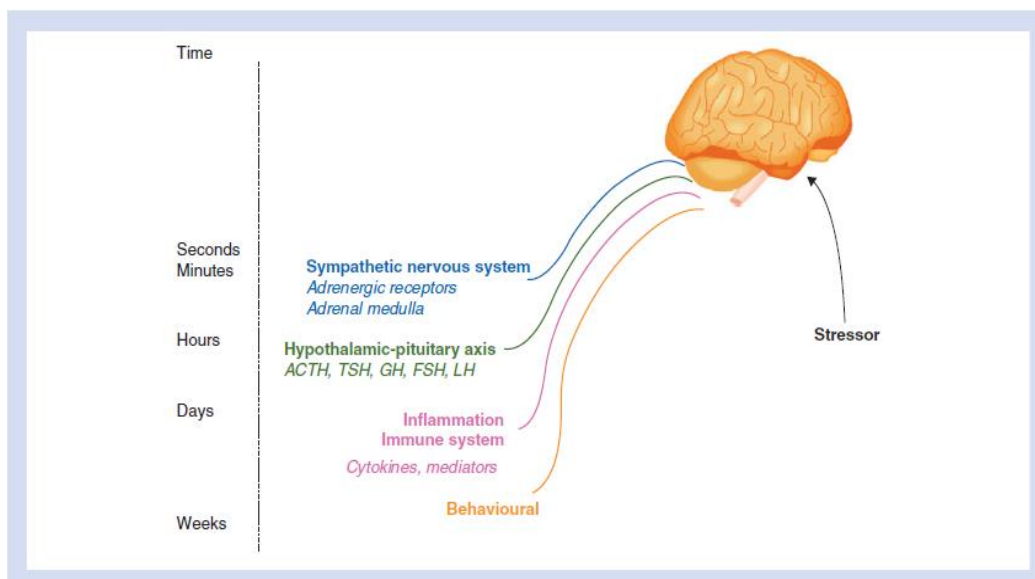
Endokrinná odpoveď organizmu na kritické ochorenie

Anton Turčan

Trauma, šok, infekcia alebo chirurgický zákrok sú sprevádzané významným metabolickým stresom a zmenami v činnosti **neuroendokrinného** a **imunitného systému**. Stres definoval v minulom storočí rakúsko-uhorský rodák, lekár Hans (maď. János) Selye, pôsobiaci v kanadskom Montreale, ako uniformnú, nešpecifickú celkovú odpoveď organizmu na inzulť (stresor). Slovo stres pochádza z lat. strictus, znamenajúceho utiahnutý, utlačený.

Metabolickú odpoveď na stres predstavuje neuroendokrinná a imunitná zložka. Novšie štúdie poukazujú na to, že dôležitú úlohu zohrávajú taktiež **hormóny** uvoľňované z tukového tkaniva (adipokíny) a gastrointestinálneho traktu (GIT). Existujú podstatné rozdiely medzi endokrinnou odpoveďou v akútnej a chronickej fáze kritického ochorenia. Moderná intenzívna medicína, ktorá je schopná rozsiahlou podporou orgánových funkcií prekonať predtým nezvratné akútne stavy, so sebou prináša nové situácie, tzv. **protrahovaný kritický stav**, na ktorý organizmus nebol evolučne pripravený (Ševčík, 2014). Endokrinné intervencie v akútnej fáze kritického ochorenia doteraz nevedli k úspechu v zmysle zníženia mortality.

Akútna fáza kritického ochorenia, charakterizovaná aktiváciou sympatického nervového systému (SNS) a nadobličiek, je fázou adaptívnou, a teda žiaducou, zameranou na prežitie potenciálne letálneho inzulťu. **Chronická fáza** kritického ochorenia, klinicky charakterizovaná rozvojom multiorgánovej dysfunkcie, perzistujúcim katabolickým stavom („wasting syndrome“) a náchylnosťou k nozokomiálnym infekciám, je v porovnaní s akútnou fázou spojená s úplne odlišným a pravdepodobne nežiaducim endokrinným profilom. Poskytuje teda priestor na rôzne terapeutické intervencie, ktoré budú spomenuté v jednotlivých podkapitolách.



Obrázok 1. Metabolická odpoveď na stresor, zohľadňujúca časový faktor. Najprv sa aktivuje SNS, neskôr os hypotalamus-hypofýza. Napokon dochádza k zmene imunitnej odpovede a behaviorálnym zmenám (prevzaté Preiser, 2014)

Neuroendokrinná zložka stresovej odpovede je riadená z hypotalamu – nucleus paraventricularis a z locus coeruleus uloženého v ponsse. Stresor prostredníctvom stimulácie receptorov aferentných nervových vlákien aktivuje CNS a odpoveďou je aktivácia SNS, hypotalamo-hypofýzárnej osi a neskôr zápalových, imunitných a behaviorálnych zmien. Organizmus dokáže

vnímať množstvo najrozličnejších stresorov, napr. poškodenie periférnych tkanív pri traume aktivuje aferentné nervy cez nociceptory a mechanoreceptory, hypoxémia a hyperkapnia dráždi chemoreceptory, hypovolémia aktivuje baroreceptory a prozápalové mediátory aktivujú mikroglia mozgu.

Tabuľka 1. Hormonálne zmeny počas akútnej a chronickej fázy stresu u kriticky chorých (upravené podľa Ševčík, 2014)

| | Hladina v akútnej fáze (krv) | Účinok v akútnej fáze | Koncentrácia v chron. fáze (krv) | Účinok v chronickej fáze |
|--|--|--|----------------------------------|--|
| Kortizol | ↑ | produkcia substrátov potlačenie anabolizmu podpora hemodynamiky útln zápalovej odpovede | ↑ ale ACTH znížené | podpora imunosupresie? |
| GH | ↑, ↑periférna rezistencia | lipolýza antiinzulínový účinok proteolýza | relatívne ↓ | Wasting syndrome |
| Prolaktín | ↑ | stimulácia imunity? | ↓ | imunosupresia? |
| TSH, T₃, T₄ | T ₃ ↓ TSH, T ₄ ↑ ↔ | úspora energie | všetky ↓ | Wasting syndrome |
| Testosterón | ↓ | potlačenie anabolizmu | ↓ | hypogonadizmus |
| Estrogén | ↑ | antioxidačný účinok hyperkoagulačný stav | | |
| katecholamíny | ↑ | podpora kontraktility ↑frekvencie srdca centralizácia obehu podpora T _{H2} bunkovej odpovede | pravdepod. ↓ | škodlivý? |
| Vazopresín (ADH) | ↑ | vazopresorický účinok centralizácia obehu zadržiavanie vody | ↓ | hypotenzia hyperosmolalita hypovolémia |

Najrýchlejšiu kontrolu vnútorných orgánov vykonáva SNS cez aktiváciu **adrenergných receptorov**. Po akomkoľvek strese dochádza v akútnej fáze k uvoľňovaniu noradrenalínu z postgangliových nervových zakončení SNS, ktorým predchádza aktivácia nikotínových receptorov acetylcholínom na pregangliových zakončeníach SNS. Z drene nadobličiek, ktorá predstavuje modifikované sympatikové ganglion, sa okamžite do krvi uvoľňujú **endogénne katecholamíny**: v najväčšej miere adrenalín (85 %), menej noradrenalín (15 %) a v stopových množstvách dopamín (www.med.unich.edu). Zvýšená produkcia katecholamínov v akútnej fáze zvyšuje srdcovú frekvenciu a kontraktilitu a vedie k vazokonstrikcii v niektorých tkanivách (koža, svaly, splanchnická oblasť). Cieľom týchto mechanizmov je udržanie perfúzie životne dôležitých orgánov (mozog, srdce, pľúca). Katecholamíny ovplyvňujú cez β₂-receptory imunitnú odpoveď (imunomodulačný účinok): útln T_{H1} (získaná bunková imunita) a podpora T_{H2} bunkovej odpovede (podpora premeny B-lymfocytov na plazmatické bunky tvoriace špecifické protilátky) (Elenkov, 2000). V chronickej fáze je nadmerná aktivita SNS škodlivá, preto sa skúša aplikácia beta-blokátorov, najmä u septických pacientov a pacientov s popáleninami

(De Montmoline, 2009). Beta-blokátory stimulujú T_{H1} - a potláčajú T_{H2} -bunkovú odpoveď, zabraňujú proteolýze a tým zlepšujú funkciu orgánov a znižujú stratu svalovej hmoty.

V akútnej fáze stresovej reakcie efekt endogénnych katecholamínov výrazne podporuje **vazopresin** (antidiuretický hormón, ADH). Syntetizuje sa v hypotalame a ukladá v neurohypofýze. Hlavným stimulom k jeho sekrécii je hyperosmolarita plazmy, hypotenzia a hypovolémia. Účinkuje cez vazopresinové receptory V_1 (vazokonstrikčný účinok) a V_2 (reabsorpcia vody v distálnom tubule a zberných kanálikoch nefrónu). V prípade pretrvávajúceho septického šoku sa jeho hladina nápadne znižuje a dochádza k vyčerpaniu jeho zásob v neurohypofýze (Ševčík, 2014). Je preto indikovaný pri refraktérnej hypotenzii sprevádzajúcej septický šok (Dellinger, 2008).

Aktiváciou **hypotalamo-hypofyzárnej osi** dochádza počas *akútnej fázy* stresu k uvoľneniu nielen adrenokortikotropného hormónu (ACTH), ale aj ostatných hormónov predného laloka hypofýzy: tyreotropného (TSH), rastového (GH), folikuly-stimulujúceho (FSH) a luteinizačného (LH). Hladiny hormónov vylučovaných z periférnych endokrinných žliaz sú však v krvi znížené, s výnimkou kortizolu. Predpokladanou príčinou tohto stavu je inaktivácia hormónov na periférii. Počas *chronickej fázy* kritického ochorenia je plazmatická hladina jednak stimulačných hormónov adenohipofýzy, jednak hormónov periférnych endokrinných žliaz znížená. Rezistencia tkanív na účinky GH, inzulínu a hormónov štítnej žľazy perzistuje (Ševčík, 2014). Táto alterácia hormonálnej odpovede podstatne ovplyvňuje energetickú potrebu organizmu a metabolizmus proteínov a tukov. ACTH vedie k stimulácii kôry nadobličky a tvorbe glukokortikoidov. Nedostatočná odpoveď kôry nadobličiek alebo nedostatočný periférny účinok glukokortikoidov alebo kombinácia oboch uvedených faktorov sa pri kritických ochoreniach v súčasnosti označuje termínom **critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI)**. Ide obvykle o *reverzibilný* funkčný stav navodený pôsobením prozápalových mediátorov. Môže však byť i permanentný ako následok štrukturálneho poškodenia tkaniva nadobličiek (hemoragická nekróza kôry nadobličiek u meningokokovej sepsy, tzv. Waterhouseov-Friderichsenov syndróm). Podrobne o dysfunkcii hormonálnej odpovede sprostredkovanej hypotalamo-hypofyzárnou osou bude diskutované nižšie.

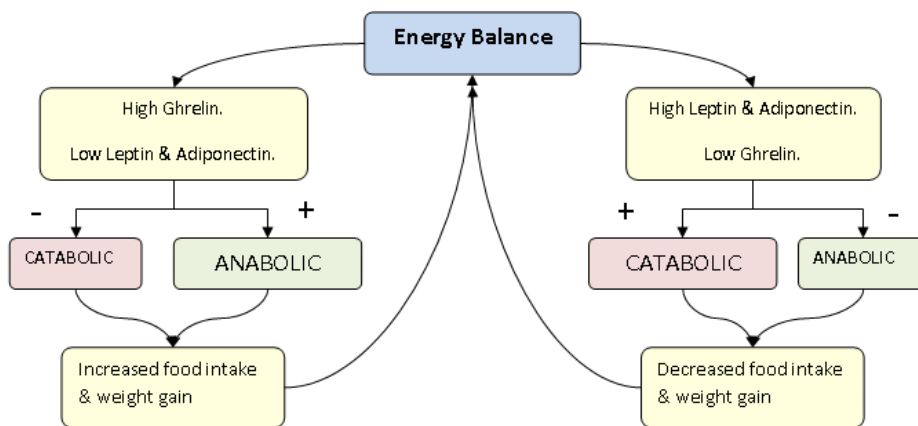
Adipokíny (leptín, rezistín a adiponektín), hormóny produkované tukovým tkanivom, pravdepodobne prispievajú k definitívnej odpovedi na stresor. V súčasnosti sa zisťuje ich úloha v metabolizme pri septických stavoch. **Leptín** (hormón sýtosti) štrukturálne a funkčne pripomína IL-6 (prozápalový cytokín) a jeho zvýšené hladiny v krvi sú spojené so zvýšeným počtom leukocytov (Mabuchi, 2005). Leptín inhibuje os hypotalamus-hypofýza-nadobličky a zohráva úlohu v modifikácii hormonálnej odpovede na stres. Leptín spolu s adiponektínom a ghrelínom (pozri nižšie) sa podieľajú na vytváraní energetickej rovnováhy organizmu (pozri obr. 2). **Rezistín** je hormón objavený v r. 2001 a pomenovanie získal vďaka skutočnosti, že po injekcii laboratórnym zvieratám viedol k vzniku inzulínovej rezistencie (Steppan, 2001). Neskôr boli objavené jeho ďalšie účinky: zvyšuje hladinu prozápalových cytokínov (pozri nižšie) a podieľa sa pravdepodobne aj na regulácii príjmu a výdaja energie. Hladina cirkulujúceho **adiponektínu** sa zvyšuje pri hladovaní organizmu. Adiponektín spolu s leptínom zvyšujú citlivosť tkanív na inzulín (pôsobia proti inzulínovej rezistencii). Adiponektín znižuje glukoneogézu a podporuje β -oxidáciu mastných kyselín. Poznanie účinkov týchto hormónov umožňuje ich terapeutické použitie v štúdiách.

Podstatnú úlohu v stresovej odpovedi zohrávajú aj hormóny produkované v GITE. V strese sa zistila významne znížená hladina cirkulujúceho **ghrelínu** (názov vznikol od gh–growth hormone a rely–odvodený) (Preiser, 2014). Ghrelín sa vylučuje, ak je žalúdok prázdny a vedie k vyhľadávaniu a príjmu potravy; naopak v prípade plného žalúdka cirkulujúce hladiny ghrelínu klesajú a tým klesá aj pocit hladu a príjem potravy. Hormón ghrelín má v zvieracích štúdiách anabolický potenciál a zisťuje sa jeho terapeutické využitie u kriticky chorých pacientov (Preiser, 2014). Hladiny **cholecystokinínu** a **peptidu YY** sú v strese zvýšené. Tieto hormonálne zmeny sú zodpovedné za anorexiu (nechutenstvo), ktorá je častým symptómom stresovej odpovede. Zistilo sa, že cholecystokinín funguje v mozgu ako mediátor hlavne v limbickom systéme a pôsobí anxi- a panikogénne. Peptid YY, okrem spomínaného anorek-

tického účinku, znižuje motilitu žalúdka a zvyšuje absorpciu vody a iónov z hrubého čreva. Pre objasnenie metabolických vplyvov adipokínov a hormónov GITu sú však jednoznačne potrebné ďalšie odborné štúdie.

Na stres reaguje **imunitný systém** prostredníctvom vrodenej aj získanej imunitnej odpovede. Získaná imunitná odpoveď je sprostredkovaná bunkami a humorálnou zložkou, ktorú predstavuje tvorba protilátok a cytokínov. **Prozápalové cytokíny** TNF α (kachektín), IL-1 a IL-6 zohrávajú veľmi podstatnú úlohu pri metabolických zmenách indukovaných sepsou. Prostredníctvom týchto cytokínov dochádza k rozvoju klinických prejavov sepsy: horúčke, malátnosti, nechutenstvu, chudnutiu, proteolýze a lipolýze. Nový koncept imunologickej odpovede na závažné poškodenie organizmu (infekčné aj neinfekčné) hovorí, že včasná genomická odpoveď leukocytov je simultánne prozápalová (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) aj protizápalová (compensatory anti-inflammatory response – CARS) (Preiser, 2014).

Do stresovej odpovede patrí aj **oxidatívny stres** definovaný ako nerovnováha medzi tvorbou reaktívnych foriem kyslíka (ROS – reactive oxygen species) a antioxidačnými procesmi. Oxidatívny stres je podporený akútnym zápalom, ischémiou/reperfúziou, hypo- aj hyperoxiou. Oxidačný stres zintenzívňuje zápalovú odpoveď a tá podporuje tvorbu ROS, čím sa bludný kruh uzatvára. ROS poškadzujú štrukturálne proteíny, lipidy, sacharidy a samotnú DNA, ktorá následne vyžaduje reparáciu. Mnoho štúdií dokázalo, že miera oxidatívneho stresu počas šoku, v postresuscitačnom období alebo počas ARDS je priamo úmerná závažnosti stavu (Motoyama 2003, de Vega 2002).



Obrázok 2. Príjem a výdaj energie je regulovaný prostredníctvom hormónov leptínu, adiponektínu (znížený príjem potravy a katabolizmus, strata hmotnosti) a ghrelínu (zvýšený príjem potravy, naštartovanie anabolických procesov, priberanie) (zdroj: www.commons.wikimedia.org.)

Dysfunkcia osi hypotalamus-hypofýza-štítna žľaza (tyreotropnej osi)

Počas *akútnej fázy* stresovej odpovede klesá koncentrácia trijódtyronínu (T_3) a stúpa koncentrácia reverzného trijódtyronínu (rT_3). Tento stav sa označuje ako **syndróm nízkeho T_3** (tiež tzv. **euthyroid-sick syndrome**, syndróm netyroidálneho ochorenia). Ide pravdepodobne o dôsledok inaktívácie T_3 v periférnych tkanivách (pečeň) prostredníctvom zvýšenej aktivity dejodínázy III a zníženej aktivity dejodínázy I (účinky dejodínáz popisuje tabuľka 2). Na patogenéze syndrómu nízkeho T_3 v strese sa podieľa nedostatočný prísun živín v dôsledku hladovania, hypoxia a aktivácia prozápalových cytokínov. Podstatnú úlohu pri syndróme nízkeho T_3 zohráva zníženie koncentrácie transportných proteínov pre T_3 a tyroxín (T_4) (thyroxin binding globuline-TBG, transthyretínu a albumínu) a inhibícia väzby na tieto proteíny spôsobená zvýšenou koncentráciou voľných mastných kyselín a bilirubínu. Syndróm nízkeho T_3 je adaptívnou zmenou na hladovanie. Vedie k zníženiu energetickej potreby organizmu. Aktivácia dejodi-

názy III zvyšuje baktericídny potenciál neutrofilných granulocytov (Boonen, 2014). Syndrómu nízkeho T_3 je možné zabrániť včasnou parenterálnou výživou, avšak výsledný stav pacientov sa nezlepší. Terapeutické pokusy o normalizáciu T_3 v akútnej fáze kritického ochorenia nevedli k zlepšeniu prežívania pacientov, preto substitučná liečba hormónmi štítnej žľazy nie je počas akútnej fázy kritického ochorenia indikovaná.

Tabuľka 2. Dejodínázy a ich funkcia (upravené podľa Silbernagl, 2010)

| Typ | Tkanivá, v ktorých sa nachádza | Funkcia |
|----------------|---|--|
| Dejodínáza I | Pečeň a obličky | Aktivuje aj deaktivuje T_4 |
| Dejodínáza II | Srdce, kostrové svaly, CNS, tukové tkanivo, štítina žľaza, hypofýza | Hlavný aktivujúci enzým (premena T_4 na účinný T_3) |
| Dejodínáza III | Fetus, placenta, mozog s výnimkou hypofýzy | Hlavný inaktivujúci enzým (premena T_4 na neúčinný rT_3) |

Čo sa týka koncentrácií TSH a T_4 , dokázalo sa, že v bezprostrednom pooperačnom období je ich koncentrácia mierne zvýšená. Následne sa koncentrácie TSH a T_4 vracajú do „normy“, avšak typicky nočný vzostup TSH chýba (strata cirkadiánnej variability).

V *chronickej fáze* je situácia v tyreotropnej osi odlišná. Hladina T_3 a T_4 je znížená. Hladina TSH je znížená alebo na dolnej hranici normy a z hypofýzy sa secernuje bez typickej pulzatility. Situácia klinicky pripomína centrálnu hypotyreózu. Zistilo sa, že je to dôsledok nízkeho uvoľňovania tyreoliberínu (TRH – chemicky tripeptid Glu-His-Pro) z nucleus paraventricularis hypotalami. Za znížené uvoľňovanie TRH môže byť zodpovedná zvýšená hladina kortizolu a dopamínu, lokálne zvýšenie aktivity dejodínázy II (hlavný aktivujúci enzým, pozri tab. 2) – zvýši sa lokálna koncentrácia T_3 a tým sa utlmí sekrécia TRH. V chronickej fáze bolo v štúdiách zistené, že organizmus sa na chronicky zníženú koncentráciu tyroidálnych hormónov prispôsobí zvýšením aktivity dejodínázy a počtu receptorov pre tyroidálne hormóny v periférnych tkanivách. Vo fáze zotavovania sa hladina hormónov štítnej žľazy u prežívajúcich pacientov postupne normalizuje. U pacientov, ktorí zomrú, pretrváva znížená hladina T_3 a T_4 (Boonen, 2014). Keďže príčinou nízkej hladiny tyroidálnych hormónov v chronickej fáze je znížená koncentrácia TRH, skúšalo sa, či aplikácia tohto tripeptidu nezlepší výsledný stav kriticky chorých pacientov. Infúzia TRH vedie k zvýšeniu hladín T_3 a T_4 , ale aj nechcenému zvýšeniu inaktívneho rT_3 . Ak sa podal TRH spolu s rastovým hormónom (GH), nežiaduci efekt zvýšenej inaktívácie T_3 sa podarilo zastaviť (van den Berghe, 2003). Je to dôsledok GH sprostredkovaného útľmu aktivity dejodínázy III. Negatívna spätná väzba hormónov štítnej žľazy na tyreotropné bunky hypofýzy zostáva aj pri infúzii TRH zachovaná. Efekt podávania TRH v chronickej fáze kritického ochorenia nebol zatiaľ overený v klinických štúdiách.

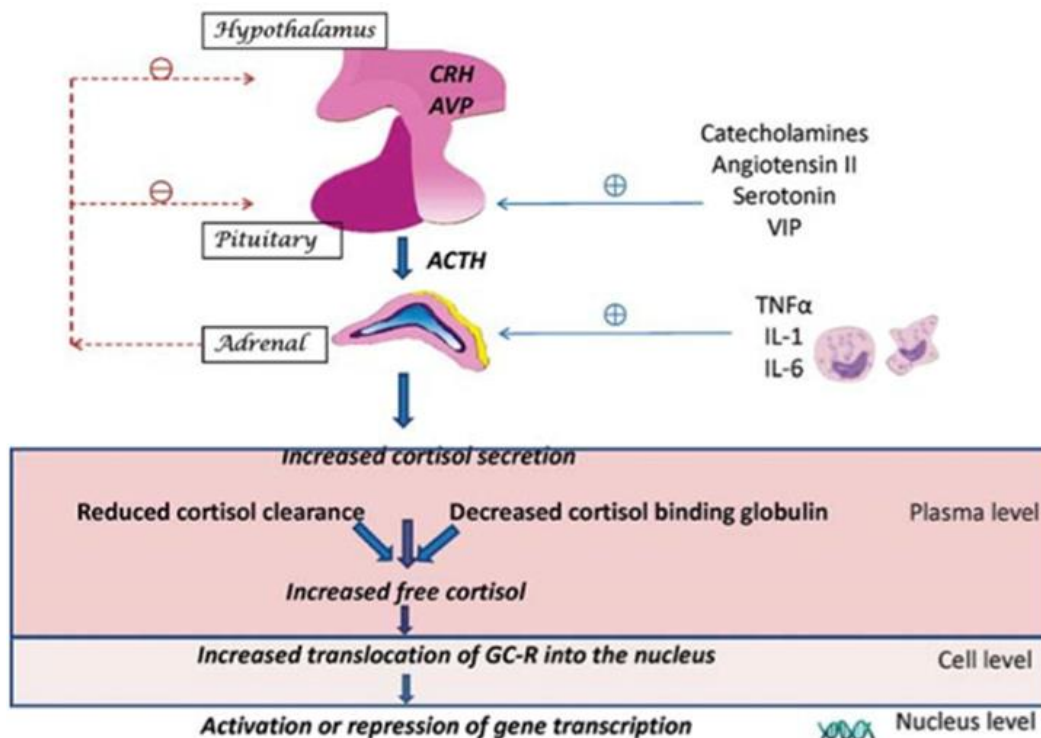
Diagnostika hypotyreózy počas fázy kritického ochorenia je náročná. Normálne i nízke hodnoty TSH nevylučujú primárnu hypotyreózu (problém v tvorbe hormónov v samotnej štítnej žľaze). TSH môžu iatrogénne znížiť: jódové dezinfekčné prostriedky, jódové kontrastné látky, podávanie kortikoidov, dopamínu, somatostatínu či amiodarónu. Nízke hodnoty T_3 a T_4 sú charakteristické pre chronickú fázu kritického ochorenia a ťažko sa odlišujú od ťažkej primárnej hypotyreózy. Pre primárnu hypotyreózu svedčí vysoký pomer T_3/T_4 , nízka väzbová schopnosť pre hormóny štítnej žľazy a nízke koncentrácie rT_3 v sére. Vysoké hladiny T_3 a T_4 v sére počas kritického ochorenia sú tak nezvyčajné, že vždy svedčia o hypertyreóze. Pri primárnej hypertyreóze je navyše znížená hodnota TSH, tá však u pacienta s prebiehajúcim kritickým ochorením nemá pre vyššie uvedené fakty diagnostickú hodnotu.

Substitúcia hormónov štítnej žľazy počas priebehu kritického ochorenia je kontroverzná. Ak pacient pred kritickým ochorením užíval substitučnú dávku T_4 pre primárnu hypotyreózu, je vhodné pokračovať v tejto substitučnej liečbe aj počas hospitalizácie na oddelení intenzívnej medicíny. V prípade myxedémovej kómy sa odporúča náhradnú liečbu aplikovať parenterál-

nou cestou. V prípade normálnej funkcie štítnej žľazy pred kritickým ochorením je kontroverzné začať so substitúciou tyroidálnych hormónov. Neexistuje žiaden konsenzus, čo sa týka typu náhrady hormónu a času začatia substituenej terapie. Viacero endokrinológov odporúča začať po diagnostike hypotyreózy vysokou parenterálnou nasycovacou dávkou 300 - 500 μg T_4 s cieľom čo najrýchlejšie dosiahnuť aspoň 50 % normálnej hodnoty T_4 v krvi. Nasleduje udržiavacia dávka T_4 50 - 100 μg i. v. denne až pokiaľ nie je možná perorálna substitúcia (Boonen, 2014). Niektorí autori odporúčajú podávať T_4 spolu s T_3 . Experimentálny protokol na liečbu hormónmi štítnej žľazy počas protrahovaného kritického stavu je bolus 100 - 200 μg T_4 i.v. každých 24 hodín. K uvedenej dávke sa môže pridať T_3 v dávke 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ideálnej telesnej hmotnosti vo forme kontinuálnej infúzie počas 24 hodín. Cieľom je dosiahnuť dolnú hranicu fyziologických hodnôt hormónov štítnej žľazy. Ak sa stav pacienta začne zlepšovať, je potrebné túto liečbu postupnou redukciou dávky vysadiť (Boonen, 2014).

Dysfunkcia osi hypotalamus-hypofýza-nadobličky (adrenokortikotropnej osi)

Kortizol je jedným zo základných stresových hormónov. V štúdiách sa zistilo, že jeho príliš vysoké alebo príliš nízke hladiny u pacientov s ťažkým stresom sú spojené s vyššou mortalitou. Pri strese sa z hypotalamu uvoľňujú kortikoliberín (CRH) a vazopresín. CRH stimuluje hypofýzu k tvorbe ACTH, ktorý účinkuje na kôru nadobličky a vedie k zvýšenej produkcii glukokortikoidov (kortizolu). Zvýšené hladiny kortizolu zastavujú anabolické procesy a ich katabolické účinky vedú k príprave substrátov (najmä glukózy – odtiaľ názov glukokortikoidy, pozn. autora) pre vitálne dôležité orgány. Kortizol taktiež zvyšuje citlivosť tkanív na katecholamíny a angiotenzín II, čím potencuje vazokonstrikčný účinok týchto látok. Protizápalový účinok kortizolu má za úlohu chrániť organizmus pred škodlivými účinkami nadmernej aktivity imunitného systému.



Obrázok 3. Faktory ovplyvňujúce tvorbu a účinok glukokortikoidov v strese. Na úrovni centrálnej tvorby ACTH podporujú katecholamíny, angiotenzín II, serotonín, VIP. Nadobličku priamo stimulujú prozápalové cytokíny (TNF α , IL-1, IL-6). Výrazný vplyv má zníženie odbúravania kortizolu v plazme a zmeny na celulárnej úrovni, ktoré vedú k jeho zvýšenému účinku (zdroj: Levy-Shraga, 2013)

Udáva sa, že počas *akútnej fázy* stresovej odpovede je hladina sérového **kortizolu** niekoľkonásobne zvýšená v dôsledku jeho zvýšenej tvorby v kôre nadobličiek. V období prijatia pacienta na oddelenie intenzívnej medicíny (ICU) je však ACTH nízky. Možných vysvetlení tejto skutočnosti je hneď niekoľko. Jedno spočíva v tom, že úvodný vzostup tesne po inzulte sa nepodarí meraniami na oddelení zachytiť. Taktiež sa hovorí o tzv. „od ACTH nezávislej“ tvorbe kortizolu, ktorá je stimulovaná cytokínmi (pozri obr. 3). Ďalšou možnosťou je, že zníženie periférneho odbúravania kortizolu, a tým jeho pretrvávajúce vysoké hladiny, vedú k supresii tvorby ACTH (negatívna spätná väzba). Aj samotné konštatovanie, že hladina kortizolu je niekoľkonásobne zvýšená, je spochybniteľné. V skutočnosti totiž chýbajú priame dôkazy o zvýšenej produkcii kortizolu v nadobličkách počas kritického ochorenia. Súčasné práce zistili, že hladina sérového kortizolu je v kritickom ochorení iba mierne zvýšená v porovnaní so zdravými pacientmi (Boonen, 2014). Zistilo sa, že hladina kortizolu je zvýšená iba pri kritickom ochorení sprevádzanom silnou zápalovou odpoveďou. Pri všetkých typoch kritického ochorenia je znížené odbúravanie kortizolu v dôsledku zníženej aktivity enzýmov v pečeni a obličkách (A-kruhových reduktáz a 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy typu 2). Ostáva nejasné, čo vedie k zníženej aktivite týchto enzýmov. Údaje naznačujú, že by to v prípade reduktáz mohli byť žľčové kyseliny, ktoré okrem inhibície týchto enzýmov vedú aj k potlačeniu ich génovej expresie (Boonen, 2013). V strese klesá množstvo kortizol-viažuceho globulínu (CBG – cortisol binding globuline), čím je viac kortizolu dostupného vo voľnej, teda biologicky aktívnej forme. Zistilo sa, že hladina kortizolu v strese je viac zvýšená v niektorých orgánoch, a to hlavne v pečeni a obličkách. Lokálny účinok kortizolu je navyše regulovaný expresiou receptora pre glukokortikoidy (pozr obr. 3).

Priemerne u 20 % (v rôznych štúdiách udávaný rozptyl 0 - 70 %) kriticky chorých pacientov sa počas dlhodobej hospitalizácie na ICU rozvíja relatívna insuficiencia kôry nadobličiek označovaná v súčasnosti ako **CIRCI** (critical illness-related corticosteroid insufficiency) (Boonen, 2014). Tento termín zastrešuje jednak nedostatočnú tvorbu glukokortikoidov v kôre nadobličky, jednak ich nedostatočný účinok v cieľových tkanivách.

Diagnostika CIRCI nie je jednoduchá. Jednou z možností je ACTH stimulačný test (tiež synacthenový test – pomenovanie odvodené od syntetického analógu ACTH). Pred a po intravenóznom podaní 250 μ g ACTH sa merajú koncentrácie kortizolu v krvi. Po 60 minútach od podania by sa mala hladina kortizolu zdvojnásobiť. Úskalie ale predstavuje skutočnosť, že kortizolémia u kriticky chorých pacientov je v akútnej fáze stresu zvýšená oproti zdravým pacientom. Otázka teda stojí, o koľko by mala stúpnuť koncentrácia kortizolu v krvi u kriticky chorého pacienta po stimulácii synacthenom. Preto sa v nových odporúčaniach Surviving Sepsis Campaign neodporúča robiť tento test a pacientom, ktorí vyžadujú katecholamínovú podporu obehu, je odporúčané podať denne „stresové množstvo“ 200 - 300 mg hydrokortizónu (HCT) rozdelené do 4 dávok (Dellinger, 2008) počas 5 dní. V chronickej fáze kritického ochorenia by ACTH stimulačný test mohol byť prínosný.

Priame meranie kortizolémie počas kritického ochorenia a udávaná dolná hranica 10 μ g/dl, ktorá je považovaná za smerodajnú pri vyslovení diagnózy relatívnej nadobličkovej insuficiencie, má taktiež sporný diagnostický prínos. O účinku kortizolu rozhoduje podľa vyššie uvedeníh mechanizmov množstvo ďalších faktorov, nielen samotná koncentrácia v krvi (Boonen, 2014).

Terapia kortikosteroidmi. Kortikoidy je potrebné podávať pacientom, ktorí už pred fázou kritického ochorenia trpia primárnou alebo centrálnou nadobličkovou insuficienciou. Jednoznačnou indikáciou aplikácie kortikoidov na oddeleniach intenzívnej medicíny je addisonská kríza. Konvenčná liečba týchto pacientov sa začína intravenóznou bolusovou dávkou 100 mg HCT a následne 50 - 100 mg každých 6 hodín počas prvého dňa, 50 mg každých 6 hodín počas druhého dňa, 25 mg každých 6 hodín počas tretieho dňa. Na udržiavaciu dávku sa prechádza počas 4. - 5. dňa. Výhodnou vlastnosťou HCT oproti iným syntetickým kortikoidom je, že má aj mineralokortikoidný účinok (viď tab. 3). Ak je tento účinok nedostatočný, možno do liečby pridať fludrokortizón.

Tabuľka 3. Porovnanie účinku syntetických kortikosteroidov (Gross, 2009)

| | Ekvivalentná dávka | Protizápalový účinok (relatívne) | Mineralokortikoidný účinok (relatívne) |
|--------------------------------|--------------------|----------------------------------|--|
| Kortizol | 25 mg | 0,8 | 2 |
| Hydrokortizón (HCT) | 20 mg | 1 | 2 |
| Prednizón (Prednison) | 5 mg | 4 | 1 |
| Metylprednizolón (Solu-Medrol) | 4 mg | 5 | 0 |
| Dexametazón (Dexamed) | 0,75 mg | 25 – 30 | 0 |

Kontroverzná je dávka HCT určená na liečbu CIRCI. Je potrebné konštatovať, že dávka 300 mg denne rozhodne nie je nízka. Prevyšuje hladiny kortizolu u pacientov v akútnej fáze stresu až 6-násobne (Boonen, 2014). Tento fakt môže vysvetľovať, prečo veľké multicentrické štúdie nepotvrdili benefit podávania HCT u kriticky chorých septických pacientov (Annane 2002, Sprung 2008). Trvanie liečby kortikosteroidmi pri CIRCI je taktiež kontroverzné. Dlhodobé podávanie uvedených dávok vedie k úbytku beztukovej telesnej hmoty (lean body mass), myopatii kriticky chorých a predĺženému pobytu na oddelení intenzívnej medicíny – problémy s odpájaním, riziko nozokomiálnych infekcií. V budúcich štúdiách je potrebné prehodnotiť dávku kortikoidov a dĺžku potrebnej liečby pri CIRCI. Čo najvčasnejšie znižovanie dávky totiž redukuje ich nežiaduce účinky počas fázy kritického ochorenia.

Dysfunkcia v somatotropnej, laktotropnej a gonadotropnej osi

V *akútnej fáze* kritického ochorenia (hodiny až dni) sa zvyšuje **pulzatilná sekrécia rastového hormónu (GH)** a súčasne sa vyvíja stav periférnej rezistencie k GH, ktorý je sprostredkovaný čiastočne cytokínmi. Uplatňuje sa tak predovšetkým lipolytický a inzulín antagonizujúci (o.i. hyperglykemizujúci) účinok GH, pričom energeticky náročné anabolické deje sú potlačené. V *chronickej fáze* kritického ochorenia je potlačená pulzatilná sekrécia GH s parciálnou reparáciou periférnej rezistencie tkanív k GH. Príčina tohto relatívneho hyposomatotropizmu je pravdepodobne na úrovni hypotalamu (deficit hypotalamického somatoliberínu). Relatívny hyposomatotropizmus prispieva k tzv. „wasting“ syndrómu. „**Wasting**“ syndróm (kachexia) je označenie pre stratu telesnej hmotnosti, atrofiu svalov, únavu, slabosť a výrazné nechutenstvo u niekoho, kto sa aktívne nesnaží schudnúť.

Rastový hormón je potentný anabolický hormón, ktorý má potenciál zmierniť alebo zvrátiť hypermetabolický stav a katabolizmus u kriticky chorých pacientov. U týchto pacientov je vystupňovaná proteolýza viac ako preteosyntéza, výsledkom je negatívna dusíková bilancia. Pacienti v chronickej fáze kritického ochorenia preto trpia svalovou slabosťou, problémami s odpájaním od ventilátora, zhoršeným hojením rán a funkciou imunitného systému. Podávanie GH kriticky chorým pacientom však neprinieslo žiadany úspech, napriek tomu, že viedlo k zvýšeniu IGF-1 (insulin like growth factor – syntetizuje sa v pečeni po stimulácii GH a sprostredkováva jeho periférne účinky) a naštartovaniu proteosyntézy s pozitívnou dusíkovou bilanciou (Presier, 2014). Rastový hormón má mnohé účinky, o niektorých pravdepodobne stále ešte nevieme. Jeho podávanie u kriticky chorých pacientov sa neodporúča. Je ale možné, že u podskupiny kriticky chorých pacientov v chronickej fáze môže byť podávanie GH prínosné (Taylor, 2008).

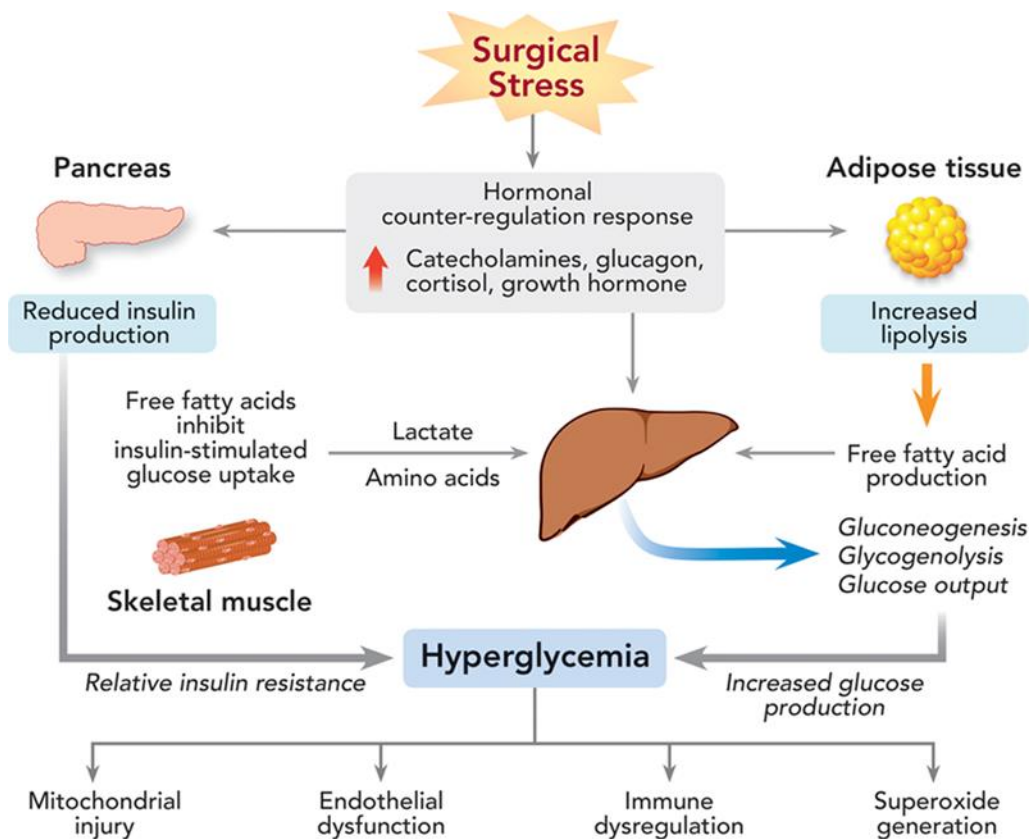
V *akútnej fáze* kritického ochorenia dochádza k prudkému poklesu hladín **testosterónu** do prepubertálnych hodnôt v dôsledku zníženej sekrécie gonadotropínov (FSH a LH) z hypofýzy. Súčasne sa zvyšuje sérová koncentrácia estrogénu v dôsledku zvýšenej aromatizácie v perifér-

ných tkanivách. Klinické dôsledky týchto dramatických zmien nie sú do dnešných čias dostatočne pochopené a preskúmané. V klinických štúdiách podávanie testosterónu kriticky chorým neprinieslo očakávaný prínos, má totiž imunosupresívny a negatívne inotropný účinok. Štúdie s podávaním **estrogénov** u ľudí chýbajú, v zvieracích štúdiách však bol dokázaný (Spratt, 2001). Estrogény majú antioxidačný účinok, zvyšujú hladinu HDL cholesterolu, navodzujú hyper-koagulačný stav, ktorý môže byť výhodný v akútnej fáze.

Prolaktín (PRL) je dobre známy stresový hormón, ktorý má okrem iného dôležitú imunomodulačnú vlastnosť. V akútnej fáze stresu sú jeho hladiny zvýšené, chronický priebeh kritického ochorenia je však sprevádzaný útlmom jeho sekrécie. Nevyjasnenou zostáva otázka, do akej miery sa tento útlm podieľa na stave imunosupresie a náchylnosti k infekciám. Prolaktín nie je dostupný na liečebné účely (van den Berghe, 2003).

Hyperglykemická odpoveď na kritické ochorenie

Pôsobením hormónov vyplavených pri stresovej odpovedi (catecholamíny, glukokortikoidy, STH, glukagón) a zvýšením rezistencie inzulín-dependentných tkanív (sval, tuk, pečeň) na inzulín dochádza v akútnej fáze stresovej odpovede k zvýšeniu glykémie. Stav sa označuje ako **stresová hyperglykémia**. Vzniká pravdepodobne za účelom zvýšenia dostupnosti glukózy pre bunky výlučne metabolizujúce glukózu: mozgové bunky a erytrocyty. Táto žiaduca reakcia má svoje riziká v tom, že pretrvávajúca hyperglykémia vedie k poškodeniu endotelu, mitochondrií, dysregulácii imunitnej odpovede a tvorbe *RoS* (reactive oxygen species) (pozri obr. 4).



Obrázok 4. Stresová hyperglykémia po operácii

V roku 2001 bola publikovaná van den Bergheovej práca o tesnej kontrole glykémie (4,4 - 6,1 mmol/l) u kriticky chorých pacientov po kardiochirurgickej operácii. Pacienti v skupine s tesnou kontrolou glykémie mali signifikantne nižšiu mortalitu a morbiditu. Podobný úspech

van den Bergheová zopakovala pri internistických kriticky chorých pacientoch (van den Berghe, 2003). V týchto štúdiách sa navyše zistilo, že pacienti s tesnou kontrolou glykémie sú rýchlejšie odpojení od ventilátora, majú menej infekčných komplikácií, nižší výskyt neuropatie kriticky chorých a celkovo vyžadujú kratší pobyt na pracovisku intenzívnej medicíny. Problém však nastal, keď sa vykonala veľká multicentrická štúdia NICE-SUGAR (2009) zameraná na tesnú kontrolu glykémie u kriticky chorých pacientov, ktorá nepotvrdila priaznivý vplyv na mortalitu, ba naopak v skupine s tesnou kontrolou glykémie boli pacienti 13-násobne častejšie ohrození hypoglykémiami, čo zvyšovalo ich mortalitu. Pacienti v štúdiu NICE-SUGAR boli rozdelení do dvoch skupín: tesná (4,4 - 5,6 mmol/l) a intermediárna kontrola glykémie (7,8 - 10 mmol/l). Na obhajobu zistení van den Bergheovej je potrebné povedať, že štúdia NICE-SUGAR mala úplne iný dizajn. Kontrolná skupina v prípade van den Bergheovej štúdií bola liečená inzulínom až po vzostupe glykémie nad 12 mmol/l a skupina s tesnou kontrolou glykémie mala hornú hranicu prípustnej glykémie posunutú vyššie do 6,1 mmol/l. V štúdiu NICE-SUGAR absentuje jednotný protokol a spôsob merania glykémii a tiež jednotný spôsob úpravy hypoglykémie. Štúdie naznačujú, že iatrogénna hypoglykémia nie je natoľko závažná, čo sa týka prognózy pacientov, ako hypoglykémia spontánna. K spontánnej hypoglykémii predisponujú pacienti s pečenným zlyhaním, akútnym obličkovým poškodením, septickí pacienti a diabetici.

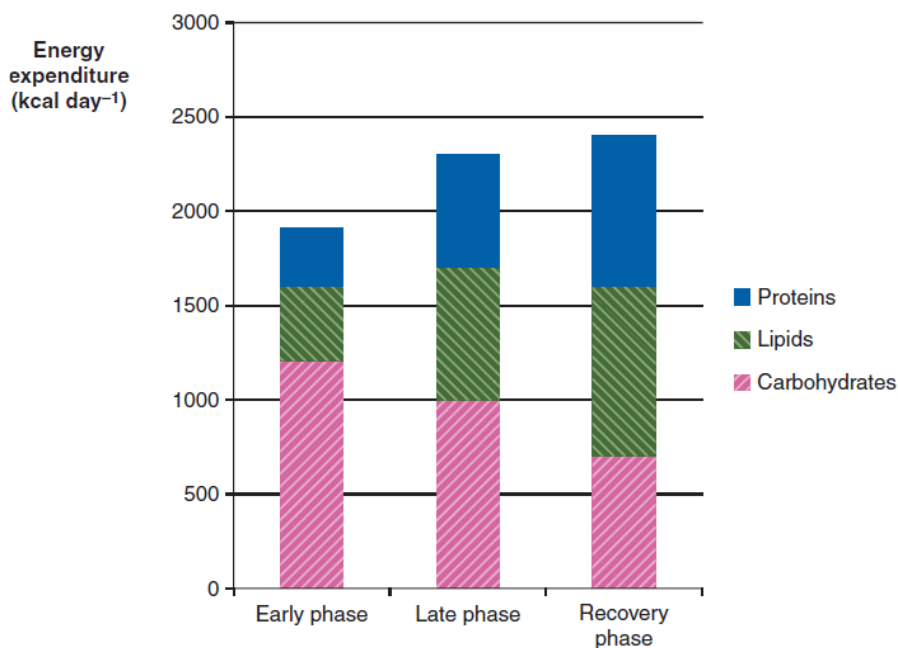
Ako teda liečiť hyperglykémii počas kritického ochorenia? Vzhľadom k tomu, že tesná kontrola glykémie vyžaduje časté monitorovanie a vypracovanú schému podávania inzulínu a vzhľadom k tomu, že v multicentrickej štúdiu NICE-SUGAR pacienti zaradení do skupiny s tesnou kontrolou glykémie trpeli signifikantne vyšším výskytom hypoglykémie, čo sa odzrkadlilo aj vo vyššej mortalite, v súčasnosti uvádzaná horná hranica pre terapeutický zásah je udávaná na úrovni 8 mmol/l. Počas cieľeného udržiavania glykémie sa odporúča často monitorovať glykémii, používať analyzátory krvných plynov (tie sú presnejšie ako glukometry), vyhnúť sa vyšetreniu glykémie z kapilárnej krvi (málo presné). Inzulín je potrebné podávať kontinuálne v samostatnej striekačke a samostatným lúmenom centrálného venózneho katétra. Iba tak sa dá vyhnúť nechceným nerozpoznaným periódam hypoglykémie, ktoré môžu počas intenzívnej inzulínovej liečby zvyšovať mortalitu kriticky chorého pacienta.

Metabolická odpoveď na kritické ochorenie

V *akútnej fáze* kritického ochorenia je **energetická potreba** nižšia ako pred inzulantom, počas neskoršieho obdobia stúpa a prevyšuje hodnoty z obdobia pred pôsobením inzulantu. V *chronickej fáze* kritického ochorenia sa potreba energie odhaduje ťažko, preto je vhodné meranie pomocou nepriamej kalorimetrie. Spotrebu energie ovplyvňujú nielen patofyziologické zmeny počas kritického ochorenia (horúčka, tachykardia, hypotermia, triaška, nepokoj, ale aj terapeutické intervencie (sedácia, β -blokátory, chladenie a i.). Energetickú potrebu počas jednotlivých fáz kritického ochorenia ilustruje obr. 5.

Problematika metabolizmu **sacharidov** je uvedená v kapitole o stresovej hyperglykémii. V akútnej fáze stresovej odpovede je preferovaným energetickým substrátom **glukóza**. Stresová hyperglykémia podmienená nadbytkom hyperglykemizujúcich hormónov a inzulínovou rezistenciou je zrejme zmenou adaptívnou.

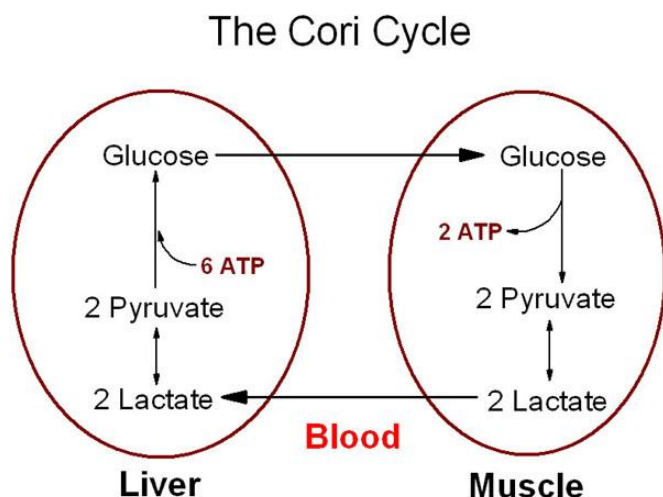
Lipidy nie sú vhodné ako zdroj energie v *akútnej fáze* stresu, pretože ich konverzia na ATP vyžaduje vysokú spotrebu kyslíka a plne funkčné mitochondrie. A tak aj napriek lipolýze v strese nestúpa využitie voľných mastných kyselín ako zdroja energie. Preferovaným zdrojom ostáva glukóza. Lipolýze v strese nemožno zabrániť ani infúziami glukózy ani prívodom exogénnych lipidov. V strese navyše dochádza k peroxidácii lipidov, čo prispieva k multiorgánovej dysfunkcii (Preiser, 2014). V *chronickej fáze* sa ich spotreba zvyšuje a stávajú sa preferovaným energetickým zdrojom. Na to je potrebné myslieť aj pri aplikácii parenterálnej či enterálnej výživy. Dlhodobé hladovanie a následná podvýživa u kriticky chorých pacientov sa podieľa na ich mortalite a morbidite. Kontroverznou ostáva cesta podávania, množstvo a zloženie výživy.



Obrázok 5. Denná potreba energie počas jednotlivých fáz kritického ochorenia. Jednoznačne vidieť, že v akútnej fáze sú najdôležitejším energetickým substrátom sacharidy, a to konkrétne glukóza (viac ako 60 %) (zdroj: Preiser, 2014)

Je dlhodobo známe, že počas *akútnej fázy* kritického ochorenia je dusíková bilancia negatívna. To znamená, že odbúravanie proteínov prevyšuje ich syntézu. Tento stav nie sme schopní zvrátiť ani včasne zahájenou adekvátnou enterálnou či parenterálnou výživou. **Proteíny** svalovej hmoty sa odbúravajú po označení ubiquitínom v proteazómoch a uvoľnené aminokyseliny sú používané jednak na tvorbu glukózy v pečeni v procese nazývanom **glukoneogenéza**, jednak sa z dostupných aminokyselín tvoria zápalové cytokíny, proteíny akútnej fázy a protilátky. V štúdiách sa zistilo, že počas kritického ochorenia v akútnej fáze pacient stratí denne až 5 % beztukovej telesnej hmoty. V dôsledku straty aktívnej svalovej hmoty dochádza k **myopatii kriticky chorých**. Svalová slabosť pacientov, ktorí prekonali kritické ochorenie, pretrváva aj niekoľko rokov po prepustení z nemocnice (Herridge, 2011). Denné prerušenie sedácie a včasná mobilizácia sú nevyhnutné opatrenia na zníženie katabolizmu a naštartovanie anabolických procesov. Podávanie **glutamínu** zlepšuje funkciu imunitného systému, GIT a metabolizmus proteínov, avšak priaznivý vplyv na mortalitu sa vo veľkých štúdiách nepotvrdil. Podávanie imunonutricie (arginín, glutamín) a antioxidantných látok (štúdia REDOX) nepri nieslo výsledky v zmysle zníženia mortality kriticky chorých pacientov (Heyland, 2013).

Fyziologická hladina **laktátu** 0,8 - 1,2 mmol/l je výsledkom rovnováhy medzi jeho tvorbou a odbúraním. Denná produkcia laktátu za fyziologických podmienok je 1200 - 1500 mmol/l (Preiser, 2014). V šoku, pri prechode na anaeróbný metabolizmus, jeho produkcia v tkanivách výrazne stúpa. Hlavným orgánom zodpovedným za jeho elimináciu je pečeň (zodpovedá za klírens laktátu na úrovni 70 %). V procese nazývanom Coriho cyklus (pozri obr. 6) sa laktát uvoľnený z hypoxických svalov v pečeni za prítomnosti kyslíka a spotreby 6 molekúl ATP premieňa na glukózu, ktorá slúži ako energetický substrát. Laktát môžu využívať ako zdroj energie aj iné tkanivá okrem pečene. Dokázalo sa, že v septickom a hemoragickom šoku kardiomyocyty využívajú ako zdroj energie práve laktát (Stanley 2005, Levy 2005).



Obrázok 6. Coriho cyklus. Všimnite si, že výsledná energetická bilancia je -4 ATP. Energia vo forme ATP sa získava oxidáciou mastných kyselín v pečeni. (zdroj [www. biochemist01.wordpress.com](http://www.biochemist01.wordpress.com))

Farmaká ovplyvňujúce endokrinnú odpoveď na kritické ochorenie

Cieľom tejto podkapitoly je poukázať na to, že množstvo liečiv, ktoré sú kriticky chorému pacientovi podávané s úplne odlišným cieľom ako ovplyvniť endokrinný systém (vazoaktívne látky, antiarytmiká, antibiotiká atď.), napokon do hormonálnych zmien počas odpovede na stres zasahujú.

Dopamín. Dopamínové receptory majú dôležitú úlohu pri riadení hypotalamo-hypofyzárnych funkcií. Dlhodobá infúzia dopamínu (> 24 hod) môže inhibovať sekréciu hormónov adenohypofýzy a potlačiť predovšetkým pulzatilnú sekréciu GH, TSH a prolaktínu. Napriek tomu, že klinický význam nežiaduceho účinku dopamínu do endokrinného systému je v praxi obtiažne preukázať, jeho ďalšie nežiaduce účinky (proarytmogénny účinok) posúvajú jeho používanie do druhej rady v spektre dostupných katecholamínov (Ševčík, 2014).

Etomidát je uvádzaný ako liek voľby pri úvode do celkovej anestézie a pre bleskovú intubáciu u pacientov s rizikom hemodynamického zrútenia. Jeho obrovskou nevýhodou je však inhibícia adrenálnej steroidogenézy. Etomidát vedie k reverzibilnej, od koncentrácie závislej blokáde 11 β -hydroxylázy, ktorá je kľúčovým enzýmom pre syntézu kortizolu. Farmakologické štúdie ukázali, že tento efekt môže pretrvávať 24 - 48 hodín po podaní jednej dávky. Podanie etomidátu je rovnako spojené s vyšším výskytom nedostatočnej odpovede na synacthenový stimulačný test (pozri vyššie). Výsledky štúdií však nie sú jednotné v preukázaní klinickej relevantnosti tohto účinku, t.j. vplyvu na mortalitu, potrebu vazopresorov, dĺžku pobytu na pracovisku intenzívnej medicíny či dĺžku UPV. Obdobne nejednotné sú i názory odborných autorít, ktoré sa pohybujú od odporúčani úplne vyradiť etomidát z klinickej praxe až po názory nepripúšťajúce klinickú významnosť etomidátom navodenej dočasnej adrenalektómie. Na základe dostupných štúdií je možné konštatovať, že určitej opatrnosti je potreba u septických pacientov, zatiaľ čo u neseptických zostáva etomidát liekom voľby pre bleskovú intubáciu. Pokiaľ sa etomidát u pacientov v septickom šoku podá, je potrebné zvážiť podanie stresovej dávky hydrokortizónu po dobu 48 hodín po jeho aplikácii (Ševčík, 2014).

Amiodarón vďaka bohatému obsahu jódu (37 % hmotnosti; 200 mg amiodarónu prevyšuje odporúčanú dennú dávku jódu 100x) môže podstatne ovplyvniť funkciu štítnej žľazy. Začatie liečby amiodarónom vedie k poklesu hladín T₃ (inhibícia periférnej konverzie T₄ na T₃), ktoré je v čase kompenzované zvýšenými hladinami T₄. Závažnou komplikáciou pri liečbe amiodarónom je tzv. **amiodarónom indukovaná tyreotoxikóza**, ktorá sa môže vyvinúť kedykoľvek v priebehu jeho podávania. Vyskytuje sa s prevalenciou 3 % (epidemiologické údaje

USA). Druhou možnou komplikáciou liečby je **amiodarónom indukovaná hypotyreóza**, ktorej výskyt je omnoho častejší, prevalencia v USA 22 %. Obe formy môžu zriedkavo mať až letálny priebeh (tyreotoxická kríza alebo myxedémová kóma) (Ševčík, 2014).

Tabuľka 3. Rutinne používané lieky na pracoviskách intenzívnej medicíny a ich vplyv na endokrinný systém kriticky chorého pacienta (zdroj: Ševčík, 2014)

| Liečivo | Vplyv na endokrinný systém |
|-------------------------|---|
| dopamín | inhibícia hormónov adenohipofýzy (s výnimkou ACTH); hypoprolaktinémia; potlačenie pulzatilnej sekrécie GH a TSH |
| etomidát | inhibícia syntézy kortizolu |
| ketokonazol | inhibícia syntézy kortizolu |
| rifampicín | zvýšenie metabolizmu kortizolu zvýšenie klírens T ₄ |
| fenytoín | zvýšenie metabolizmu kortizolu |
| amiodarón | stimulácia syntézy tyroidálnych hormónov obmedzenie konverzie T ₄ na T ₃ |
| furosemid | dávky nad 80 mg znižujú hladiny celkového T ₄ |
| β-blokátory | obmedzenie konverzie T ₄ na T ₃ |
| oktreotid | potlačenie sekrécie TSH |
| jódové kontrastné látky | zvýšená syntéza tyroidálnych hormónov |

Zhrnutie

- Nový pohľad na stresovú reakciu počas kritického ochorenia rozdeľuje stresovú odpoveď do dvoch fáz, akútnej a chronickej.
- Hormonálne zmeny počas akútnej fázy sú adaptívne (v danej situácii fyziologické a žiaduce) a zvyčajne nevyžadujú terapeutický zásah.
- Hormonálna nerovnováha v chronickej fáze môže byť maladaptívna; skúšajú sa rôzne terapeutické postupy, ktoré by mohli priniesť zvrät v priebehu kritického ochorenia.
- Podstatnú úlohu v stresovej odpovedi zohráva aj tukové tkanivo nielen ako zásoba energie, ale aj hormonálne aktívne tkanivo tvoriace tzv. adipokíny (adiponektín, leptín, rezistín).
- Významným producentom hormónov počas odpovede organizmu na kritické ochorenie je GIT produkujúci ghrelín, peptid YY, cholecystokinín a mnoho ďalších pôsobkov.
- Čo sa týka tyreotropnej osi, časť akútneho poklesu T₃ je zapríčinená hladovaním, a tak v akútnej fáze je syndróm nízkeho T₃ adaptívnou zmenou. V chronickej fáze sa skúša po diagnostike hypotyreózy suplementácia tyroidálnych hormónov.
- Nový pohľad na aktiváciu adrenokortikotropnej osi v strese spočíva v tom, že hladina kortizolu je síce zvýšená, avšak nie až do takej miery, ako sa v minulosti predpokladalo. Za zvýšený účinok kortizolu v strese môže pravdepodobne jeho znížená eliminácia, zvýšenie voľnej formy a vyšší účinok na úrovni tkanív. Na označenie nedostatočnej odpovede nadobličiek na stres, v minulosti označovanej ako relatívna nadobličková insuficiencia, sa odporúča používať termín CIRCI. Zdá sa, že tzv. nízka (stresová) dávka glukokortikoidov (200 - 300 mg HCT denne) môže byť v skutočnosti za vyššie uvedených okolností vysoká.
- Podávanie GH kriticky chorým pacientom sa neodporúča, avšak je možné, že časť týchto pacientov v chronickej fáze by mohla profitovať z jeho suplementácie. Neodporúča sa ani aplikácia testosterónu z obavy pred imunosupresívnymi a kardiodepresívnymi účinkami.
- Vazopresín je indikovaný na zvládnutie katecholamín-refraktérnej hypotenzie pri septickom šoku v dávke 0,01 - 0,03 IU/min kontinuálne i.v.

- V chronickej fáze septického a popáleninového šoku by mohlo pred škodlivým účinkom hyperaktívacie SNS ochrániť podávanie β -blokátorov.
- Najväčší prínos kontroly glykémie pomocou kontinuálnej infúzie inzulínu spočíva v prevencii hyperglykémie, ktorej dlhodobé pôsobenie má škodlivé účinky. Avšak hypoglykémia je rovnako škodlivá a zvyšuje mortalitu kriticky chorých pacientov. Opatrenia pri kontrole glykémie sú tieto: častý monitoring, nepoužívať kapilárnu krv, kalibrované rádiometre (bedside vyšetrenie ABR, Hb, iónov, glykémie) sú presnejšie ako glukometry, intravenózne inzulín podávať do samostatnej linky.
- Aj napriek adekvátnej enterálnej či parenterálnej výžive nie sme úplne schopní zabrániť strate beztukovej telesnej hmoty. Medzi základné jednoduché opatrenia na zníženie katabolizmu a naštartovanie anabolických procesov patrí denné prehodnotenie potreby sedácie a včasná mobilizácia kriticky chorých pacientov.
- Aj rutinné terapeutické postupy na ICU môžu narúšať hormonálnu rovnováhu do takej miery, že to môže mať negatívny vplyv na morbiditu a mortalitu kriticky chorých pacientov (dobře zdokumentované pri dopamíne, amiodaróne a etomidáte).

Literatúra

1. Boonen E, van den Berghe G. Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1569-82.
2. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med* 2013;368:1477-1488.
3. De Montmoline E. Bench to bedside review – β -adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care* 2009, ;13:230.
4. De Vega A, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:1782-6.
5. Elenkov IJ, et al. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacological reviews* 2000;52:595-638.
6. Finlay WE, McKee JI. Serum cortisol levels in severely stressed patients. *Lancet* 1982;1:1414-5.
7. Gross AK, Winstead PS. Current controversies in critical illness-related corticosteroid insufficiency and glucocorticoid supplementation. *Orthopedics* 2009;32:9.
8. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1293-1304.
9. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013;368:1489-97.
10. Introduction to Autonomics, Part 2 - Page 5 of 12 anatomy module at med.umich.edu.
11. Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O. Critical illness corticosteroid insufficiency in children. *Horm Res Paediatr* 2013;80:309-317.
12. Mabuchi T, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Association between serum leptin concentration and white blood cells count in middle-aged Japanese men and women". *Diabetes Metab. Res Rev* 2005;21:441-447.
13. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, et al. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2003;31:1048-52.
14. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to stress of critical illness. *British Journal of Anaesthesia* 2014;113:945-54.
15. Silberangl S, Lang F. Atlas patofyziológie. Praha, Grada 2012, ISBN 978-80-247-3555-9, 406 s.
16. Spratt DI. Altered gonadal steroidogenesis in critical illness. Is treatment with anabolic steroids indicated? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;15:479-494.
17. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
18. Ševčík P, et al. Intenzívni medicína. Praha, Galén 2014, 667 – 671 ISBN 978-80-7492-066-0.
19. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1273-1297.
20. Taylor BE, Buchmann TG. Is there a role for growth hormone therapy in refractory critical illness? *Curr Opin Crit Care* 2008;14:438-44.
21. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of the patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:385-410.

SEPTICKÝ ŠOK

Roman Kula

1 Epidemiologické údaje

Obraz o súčasnej epidemiologickej situácii, týkajúcej sa ťažkej sepsy a septického šoku, priniesla analýza unikátnej databázy dospelých pacientov, prijatých na 171 jednotiek intenzívnej starostlivosti (ďalej ICU, Intensive Care Unit) v priebehu 13 rokov (2000 - 2012) v Austrálii a na Novom Zélande (1). Bolo zistené, že pri prijatí na ICU malo celkom 101 064 pacientov ťažkú sepsu (9,7 % všetkých príjmov na ICU) a z toho vyše 50 % pacientov bolo prijatých v septickom šoku. Kým v roku 2000 predstavoval počet pacientov prijatých v septickom šoku číslo 1297 (48 % zo všetkých prijatých pacientov s ťažkou sepsou), v roku 2012 bol tento počet už päťkrát vyšší a dosiahol 6757 pacientov (54 % zo všetkých prijatých pacientov s ťažkou sepsou). V roku 2000 zomrelo z počtu 1297 pacientov prijatých v septickom šoku celkom 523 pacientov (40,3 %) a v roku 2012 bola mortalita o polovicu nižšia – z počtu 6757 pacientov prijatých v septickom šoku zomrelo 1485 pacientov (22 %). Klesajúci trend v mortalite bol zaznamenaný tak pre celú skupinu pacientov prijatých s ťažkou sepsou (35 % v roku 2000, 18,4 % v roku 2012), ako aj pre celú kohortu pacientov, ktorí boli prijatí na ICU z iných príčin, než ťažká sepsa.

Súhrne povedané, výskyt septického šoku na urgentných príjmoch nemocníc a na oddeleniach intenzívnej starostlivosti má stúpajúcu tendenciu (aj keď percentuálne vyjadrenie sa môže zásadne líšiť) a je to súčasne najčastejšia forma sepsy, s ktorou je pacient prijímaný do nemocnice, či na ARO/JIS. Príčiny stúpajúcej incidencie septického šoku sú zrejme viaceré, počnúc stúpajúcim počtom prijatých pacientov, ktorí sú zaťažení rizikovými faktormi pre vývoj sepsy (obzvlášť vek nad 65 rokov) (2) cez vzostup povedomia o medicínskej a celospoločenskej závažnosti sepsy (3) a končiac faktom, že posledné revízie Medzinárodnej klasifikácie chorôb nám umožňujú sepsu správne štatisticky vykazovať (4). Pokles mortality je zaujímavým zistením a najskôr súvisí tak so zlepšením starostlivosti o pacientov v septickom šoku (včasná antibiotická liečba, agresívna podpora zlyhávajúcich orgánov), ako aj so skvalitnením intenzívnej starostlivosti „ako takej“. Pokles ICU-mortality bol totiž v uvedenej štúdií (1) zistený, bez ohľadu na sepsu, v celej skupine prijatých pacientov a ktorá modalita sa na poklese mortality septického šoku uplatnila viac, tj. nie je jasné, či to bol hlavne efekt zlepšenia poznania problematiky septického šoku (a tým aj zlepšenia liečebnej stratégie), alebo efekt všeobecného skvalitnenia intenzívnej starostlivosti „ako takej“.

2 Patofyziológia septického šoku

Podľa posledného a v poradí už tretieho konsenzu expertov je „sepsa“ definovaná ako **život ohrozujúca orgánová dysfunkcia, vyvolaná dysregulovanou odpoveďou organizmu na infekciu** (5). Septický šok tvorí podskupinu „sepsy“, kde život ohrozujúcou orgánovou dysfunkciou je zlyhávanie hemodynamiky, spojené s metabolickou alteráciou (laktát > 2 mmol/l) a súčasne vyžadujúce podporu vazopresormi. Hemodynamická nestabilita je teda kardinálnym príznakom septického šoku a - podľa qSOFA skóre (quick SOFA skóre: *hypotenzia* + alterované vedomie + tachypnoe), ktoré je odporúčané pre rýchly záchyt sepsy na štandardných oddeleniach nemocnice - súčasne najčastejším prvým príznakom sepsy. Sepsa začína septickým šokom a hemodynamická alterácia je prvým príznakom dysregulovanej odpovede organizmu na infekciu. Svedčí o tom celá rada štúdií, vrátane humánneho experimentu s vnútrožilným podaním endotoxínu, ktoré ukázali, že v úvodnej fáze dysregulovanej odpovede na infekciu je príčinou hemodynamickej nestability predovšetkým generalizovaná vazodilatácia (6, 7).

Normálne prebiehajúca odpoveď organizmu na infekciu má vyslovene obranný charakter a je prísne kompartmentalizovaná, tj. všetky mechanizmy, ktoré vo finále vedú k fagocytóze a deštrukcii mikroorganizmov polymorfonukleárnymi (ďalej PMN) prebiehajú len v infikovanom tkanive. Samotný proces tejto odpovede je stereotypný, má svoju postupnosť, je založený na mechanizmoch vrodenej imunity a prebieha rovnako tak „v mieste infekcie“, ako aj „mimo tohto miesta“, v prípade, že došlo k dekompartmentalizácii odpovede na infekciu. Táto predstava o stereotypnosti umožňuje pochopiť patofyziológiu septického šoku ako malígny zvrat (dysreguláciu, či systémovú propagáciu) pôvodne obrannej a lokalizovanej odpovede, popísať jeho štádiá a súčasne objasniť časovo obmedzenú efektívnosť dostupných terapeutických intervencií (8).

Predtým, než sa z infikovanej ranky na koži „vyrinie“ hnis, ktorý bežne obsahuje PMN a mikroorganizmy v rôznom štádiu viability, obyčajne zaznamenáme v okolí postihnutého miesta „*rubor*“ a „*calor*“, teda „začervenanie“ a „oteplenie“. Toto sú klinické prejavy lokálnej iniciálnej vazodilatácie, ktorá je sprostredkovaná tzv. proximálnymi cytokínmi (TNF- α , Interleukin-1 β) uvoľnenými z miestnych imunokompetentných buniek (makrofágov) po ich stimulácii mikroorganizmami, či produktami z ich stien (endotoxin, kyselina lipoteichoová, tzv. „pathogen-associated molecular pattern molecules - PAMPs). Vazodilatácia je sprevádzaná krátkodobou aktiváciou fibrinolýzy a oba tieto mechanizmy sú zmysluplné a pre úspešný priebeh zápalovej odpovede nevyhnutné. Fibrinolýza „rozpuští“ akékoľvek prekážky pre „in-flow“ chemotaktickými látkami už aktivovaných PMN. Vazodilatácia generuje spomalenie rýchlosti krvného prúdu, čo samo o sebe vytvára optimálne podmienky pre interakciu medzi PMN a kapilárnym endotelom. Spomalenie krvného prúdu súčasne stimuluje expresiu adhezívnych molekúl (selektiny a integriny) na povrchu PMN a endotelu, ktoré sú pre zaistenie procesu interakcie medzi PMN a endotelom nevyhnutné. „Low-flow state“ pôsobí „per se“ prozápalovo a generuje tak známe javy interakcie medzi PMN a endotelom, ako sú „*zachytávanie*“ (capture), „*rolovanie*“ (rolling), „*pevná adhézia*“, (firm adhesion) a nakoniec „*transmigrácia*“ (transmigration) polymorfonukleárov do interstícia.

Ak si predstavíme, že vrodená imunita nemá pamäť (a teda ani „rozum“ – poznámka autora) a jej mechanizmy sú stereotypné, potom je jasné, že prvým dôsledkom dysregulovanej zápalovej odpovede - tj. situácie, kedy cytokíny uniknú z rôznych dôvodov z miesta infekcie do systémovej cirkulácie (tzv. dekompartmentalizácia) - bude *generalizovaná vazodilatácia so spomalením krvného prúdu na úrovni mikrocirkulácie*. V klinickom obraze dominuje hypotenzia, klesá saturácia hemoglobínu kyslíkom v centrálnej, či zmiešanej venóznej krvi, ako prejav tkanivovej kompenzácie spomaleného krvného prietoku a obyčajne stúpa koncentrácia sérového laktátu. Ak sa táto situácia nerieši adekvátne (tj. s cieľom upraviť „low-flow state“ na úrovni mikrocirkulácie), potom, okrem rizika prostého *ischemického poškodenia tkanív* (spomalený krvný prietok = nízka dodávka kyslíka), povedie aj ku generalizovanej interakcii PMN s kapilárnym endotelom, vyúsťujúcej do transmigrácie aktivovaných PMN do interstícia vzdialených orgánov, spojených s ich *zápalovým poškodením*. Prítomnosť PMN v zlyhaných orgánoch pri pitve pacientov zomrelých na ťažku sepsu popísal ako prvý holandský traumatológ Jan Goris a položil tak základy dnešného pohľadu na význam imunitnej odpovede v patogenéze orgánového zlyhávania u pacientov so sepsou (9). „*It is our response that make the disease*“ napísal vizionársky Lewis Thomas už v roku 1972 (10). S transientnou leukopéniou u pacientov so septickým šokom sa dnes ešte tiež môžeme stretnúť a je obvykle spojená s veľmi zlou prognózou (11).

Presuňme sa ale vo výklade patofyziológie späť k normálnemu priebehu zápalovej odpovede v infikovanom tkanive. Štádium spomaleného kapilárneho krvného prietoku s interakciou aktivovaných PMN s endotelom vyúsťuje vo finále do transmigrácie PMN von z cievného rečiska. PMN sa tak dostávajú na miesto určenia - k mikroorganizmom s cieľom ich likvidácie. Obrazne povedané, začína sa „neľútostný vojenský konflikt“ medzi imunitným systémom a mikroorganizmami, ktorý je potrebné lokalizovať len na miesto infekcie. Dôvodom je fakt, že

sa pri tomto „konflikte“ používa celá rada pre systém inak veľmi toxických substancií (NO, kyslíkové radikály atď.), a tiež sa javí ako výhodné, ak invadujúce mikroorganizmy už nemajú „kam uniknúť“. A podobne, ako všetko doposiaľ, tak aj lokalizačné mechanizmy – *postkapilárna trombotizácia s inhibíciou fibrinolýzy* a *prekapilárna vazokonstrikcia s otvorením arteriovenózných skratov* – sú orchestrované imunitným systémom. Navyše, ten „myslí“ aj na štrukturálne bunky infikovaného tkaniva, ktoré síce s popísaným konfliktom „nemajú nič spoločné“, ale sú významne ohrozené hypoxickým poškodením, z dôvodu vyššie popísanej prekapilárnej vazokonstrikcie, postkapilárnej trombotizácie a intersticiálnej sekvestrácie tekutiny s predĺžením difúznej dráhy pre kyslík. Cytokíny a zrejme i ďalšie so zápalom spojené mediátory (napríklad sírovodík) sú schopné v štrukturálnych bunkách navodiť stav hibernácie (11). Cieľným vypnutím ich mitochondrií navodia v týchto bunkách stav s nízkym nárokom na energiu. Štrukturálne tkanivové bunky (ktoré sú inak ako jediné zodpovedné za funkciu tkaniva) sú tak schopné prežiť nepriaznivú situáciu, avšak prechodne neplnia svoju funkciu. Ide o známe „*functio laesa*“ - piaty a typicky reverzibilný príznak zápalu, ktorý pridal Galen k štyrom originálnym Celsovým príznakom: „*calor*“, „*rubor*“, „*dolor*“ „*tumor*“. Navodenie stavu hibernácie je proces zrejme náročný na čas a v situácii extrémne intenzívnej zápalovej odpovede, trebárs ako reakcie na infekciu vysoko virulentnými mikroorganizmami, sa to jednoducho „nemusí stihnúť“. V tomto prípade štrukturálne bunky bohužiaľ podľahnú ireverzibilnej nekróze a patológom sú nálezy „nekrotický zápal“, či „hemoragicko-nekrotický zápal“ (akcentovaná úvodná fibrinolýza), dobré známe, ako najťažšie formy zápalového postihnutia.

Ako sa vyššie popísané fyziologické mechanizmy zápalovej odpovede premietajú do ďalšej patofyziologie septického šoku? Opäť pôjde o zrkadlovo rovnaké procesy, ale na systémovej úrovni. V prípade, že iniciálna liečba septického šoku nie je dostatočná, potom pretrváva „low-flow state“ na úrovni mikrocirkulácie a tento stav vo finále vedie k transmigrácii aktivovaných PMN do interstícia vzdialených orgánov. Nasladne sa rozvíja systémovej prekapilárna vazokonstrikcia s otvorením a-v skratov, postkapilárna trombotizácia s inhibíciou fibrinolýzy a zvýšená kapilárna permeabilita. Systémové tkanivá trpia *hypoxiou* a začínajú zlyhávať (tzv. *hypoxické MODS*). Pacient býva v typickom prípade opuchnutý (zvýšená *kapilárna* permeabilita), má trombocytopéniu (*postkapilárna* mikrotrombotizácia), stúpa mu saturácia hemoglobínu kyslíkom v centrálnej či zmiešanej venóznej krvi (*prekapilárna* vazokonstrikcia s otvorením a-v skratov), pri vizualizácii ortogonálnou polarizačnou spektrofotometriou má *zníženú* *denzitu perfundovaných kapilár* a má významne predĺžený čas euglobulinovej lýzy, ako dôsledok inhibície fibrinolýzy. V tej dobe má pacient už obvykle normálny krvný tlak a jeho klinický stav sa presunul z úrovne úvodného „*makrocirkulačného problému*“ (generalizovaná vazodilatácia, hypotenzia), na *úroveň mikrocirkulácie* (systémové kapilárne postihnutie). Možnosti cieľného terapeutického ovplyvnenia tohoto štádia septického šoku - okrem nešpecifickej podpory zlyhávajúcich orgánov - sú minimálne. Veľká nádej sa vkladala do použitia aktivovaného proteínu C, ktorý má významné mikrocirkulačné antitrombotické a profibrinolytické pôsobenie. Bohužiaľ štúdia PROWESS-SHOCK jeho efektívnosť v klinickej praxi nepotvrdila a liek bol stiahnutý z obchodnej distribúcie (12). Podobne, v indikácii inhibície zápalom indukovanej mikrotrombotizácie, neuspela ani štúdia s použitím antitrombínu III u pacientov s ťažkou sepsou (13).

Zaujímavá situácia môže nastať, ak je efektívnosť úvodnej liečby septického šoku, v absolútnom, alebo relatívnom meradle „len čiastočná“. Je to stav, kedy sa liečbou šoku síce podarí zabrániť hypoxickému poškodeniu vzdialených orgánov, avšak intenzita zápalovej odpovede neadekvátne dlho pretrváva. A to je práve situácia, kedy majú štrukturálne tkanivové bunky vo vzdialených orgánoch zrejme „dost' času“ na hibernáciu. Dôsledkom je rozvoj, od hypoxického MODS nerozoznatel'ného, *hibernačného multiorgánového zlyhávania*, ktoré je plne reverzibilné a vo svojej podstate predstavuje *adaptáciu na neúplne zvládnutú zápalovú odpoveď* (14). Táto situácia zrejme nie je zriedkavá, pretože sa dost' často stretávame

s disproporciou medzi klinickým obrazom a pitevným nálezom u pacientov zomrelých na ťažkú sepsu. V klinickom obraze evidentne zlyhávajúce orgány majú totiž často veľmi chudobný nález pri pitve, včetně nálezu mikroskopického (15).

3 Liečba septického šoku

Základnými komponentami liečby septického šoku sú a) *liečba infekcie*, b) *hemodynamická resuscitácia* a c) *modulácia dysregulovanej odpovede na infekciu* s dôrazom na ich včasné zahájenie.

3.1 Liečba infekcie

Cieľom tejto komponenty liečby septického šoku je čo najrýchlejšie znížiť mikrobiálnu nálož a tým i intenzitu odpovede organizmu na infekciu. Dominantne je táto komponenta postavená na *antimikrobiálnej liečbe* (antibiotiká, antimykotiká, virostatiká atď.), menej často na *chirurgickej kontrole zdroja infekcie*. Tá je samozrejme nevyhnutná, pokiaľ je prítomný chirurgickým spôsobom evakuovateľný zdroj infekcie (absces, empyém); má sa k nej pristúpiť okamžite po stabilizácii hemodynamiky a majú byť použité čo najmenej invazívne postupy (napr. zobrazovacími technikami navigovaná punkcia, či drenáž).

3.1.1 Antimikrobiálna liečba

Septický šok je najčastejšie vyvolaný baktériami, ale môžu sa na ňom podieľať i huby, parazity a vírusy. Najčastejším miestom infekcie sú pľúca, následované infekciami dutiny brušnej. Úvodná antimikrobiálna liečba má byť zvolená tak, aby pokryla všetky potenciálne vyvolávajúce kmene a súčasne v dostatočnej (baktericídnej, či bakteriostatickej) koncentrácii dosiahla infekciou zasiahnuté tkanivo. Vzhľadom na farmakodynamické odlišnosti po podaní antibiotík u kriticky chorých pacientov (väčší distribučný objem, vyššia obličková clearance) v porovnaní s farmakodynamikou u zdravých jedincov, sa odporúča u septického šoku dávkovať antibiotiká na hornej hranici liekopisnej informácie. Otázka monoterapie verus kombinácie antibiotík zostáva otvorená, septický šok však s veľkou pravdepodobnosťou bude vyžadovať kombináciu antibiotík, pričom jednou komponentou kombinácie zvyčajne bude aminoglykozid (16).

Pre efektivitu antibiotickej liečby u septického šoku je zrejme mimoriadne dôležitý čas jej začatia od vzniku hypotenzie. Aj keď sa tento moment v klinickej praxi niekedy veľmi ťažko zisťuje, dostupné literárne údaje poukazujú na skutočnosť, že každá hodina zdržania v začatí antibiotickej liečby od vzniku hypotenzie významne (až o 12 %) znižuje šancu na prežitie (17, 18). Toto poznanie výrazným spôsobom ovplyvnilo súčasné odporúčanie pre začatie antibiotickej liečby do jednej hodiny od rozpoznania septického šoku. Otázka, či takéto odporúčanie platí aj u pacientov, u ktorých stav nie je tak závažný, zostáva otvorená. V skupine pacientov, prijatých na chirurgickú ICU len s podozrením na infekciu, bol totiž liečebný výsledok (vrátane dlhodobého prežívania pacientov!) lepší, ak sa so zahájením antibiotickej liečby počkalo až na výsledok mikrobiologického vyšetrenia (19, 20). Táto štúdia, podobne ako aj meta-analýza, ktorá jednoznačne nepotvrdila prínos včasného začatia antibiotickej liečby u septického šoku (21), poukazujú minimálne na fakt, že liečba antibiotikami u kriticky chorých má svoje riziká (prehlbenie šokového stavu, alterácia mikrocirkulácie, či zhoršenie funkcie mitochondrií) a že je bezpodmienečne nutné vystavovať kriticky chorého pacienta pôsobeniu antibiotík čo najkratšiu dobu (16, 22). V praxi to znamená prísne akceptovať princíp deeskálácie antibiotickej liečby (tj. zúženie antimikrobiálneho spektra vždy, ak to mikrobiologické vyšetrenie umožňuje) a minimálne diskusiu o ukončení antibiotickej liečby, ak sa upravila hladina prokalcitoninu. Oba tieto postupy sú spojené s poklesom mortality takto liečených pacientov (23, 24).

3.2 Hemodynamická resuscitácia

Vychádzajúc z popísanej patofyziológie septického šoku, cieľom hemodynamickej resuscitácie je úprava spomaleného krvného prietoku cez mikrocirkuláciu. Ten je dôsledkom prozápalovými cytokínmi a ďalšími mechanizmami (nadprodukcia NO, aktivácia na ATP

citlivých draslíkových kanálov, deficit vazopresinu) indukovanej generalizovanej vazodilatácie s významnou sekvestráciou krvného objemu do kapacitného žilného riečišťa – stúpa tzv. nestresovaný krvný objem a rozvíja sa relatívna hypovolémia. V prípade, že ide o infekčné ochorenie spojené s vysokými horúčkami, vracaním, či hnačkami, alebo stratou tekutiny do tretieho priestoru (ileus, pankreatitída s opuchom retroperitonea), sa dá predpokladať absolútna hypovolémia aj v úvodnom štádiu septického šoku. Inak sa absolútna hypovolémia môže vyvinúť až vo fáze zvýšenej kapilárnej permeability, ktorá je typická pre neskoršie štádium šoku. Inými slovami, zdá sa, že *pre hemodynamickú resuscitáciu septického šoku je dôležitejšia podpora vazopresormi, než tekutinová liečba*. Nasvedčuje tomu celá rada štúdií, ktoré ukázali, že:

- pozitívna vodná bilancia, ako dôsledok agresívnej tekutinovej resuscitácie septického šoku, je nezávislým prediktorom mortality a naopak negatívna vodná bilancia je nezávislým prediktorom prežívania (25-28)
- použitie noradrenalinu u pacientov v septickom šoku zvyšuje preload a súčasne znižuje potrebu tekutín na resuscitáciu, ako dôsledok venokonstrikcie a zvýšenia stresového krvného objemu (29)
- včasné použitie noradrenalinu u pacientov v septickom šoku je spojené s lepšou prognózou (30, 31).

Snáď najväčší dôkaz o význame racionálneho zníženia objemu podaných tekutín a racionálneho zvýšenia použitia vazopresorov v priebehu prvých 6 hodín liečby septického („*racionálne*“ *jednoducho preto, že septický šok je predovšetkým šokom vazodilatačným*) šoku prinieslo porovnanie použitia týchto modalít v štúdiách testujúcich „*early goal directed therapy*“ (EGDT), teda stratégiu, ktorú zaviedol do praxe v dnes už legendárnej štúdií Emanuel Rivers (32-35). Z **tabuľky 1** je zrejmé, že klesajúca mortalita pacientov v septickom šoku úzko súvisí so stúpajúcou frekvenciou včasného použitia noradrenalinu súčasne s klesajúcou agresivitou včasnej tekutinovej resuscitácie.

Tabuľka 1. Včasná tekutinová resuscitácia a použitie vazopresorov v EGDT štúdiách

| | Tekutiny/6 hod | Vazopresory/6 hod | Mortalita |
|----------------|-----------------------|--------------------------|------------------|
| Rivers | 4980 ml | 27 % | 46 % |
| ProCESS | 2300 ml | 44 % | 34 % |
| ProMISe | 2000 ml | 47 % | 29 % |
| ARISE | 1700 ml | 58 % | 19 % |

Diskusia o type resuscitačných tekutín sa dnes posunula k názoru nepoužívať syntetické koloidy na báze hydroxyetylškrobu a pri resuscitácii uprednostniť balancované kryštaloidy. Postavenie albuminu voči kryštaloidom a naopak zostáva stále nejasné.

3.3 Modulácia dysregulovanej odpovede na infekciu

Ak vylúčime problematiku väčšinou neúspešných štúdií testujúcich „imunostimulátory“ „anticytokíny“, „antivirulentné faktory“, či látky zacielené na ovplyvnenie koagulopatie a tiež stále nejasnú, ale sľubnú problematiku rôznych metód „očisťovania krvi“ (36), potom v tejto časti zostáva stručne hovoriť o liečebnom použití *kortikoidov a vazopresinu*.

Keďže kortikoidy významne inhibujú syntézu prozápalových mediátorov a tým pravidelne vedú k poklesu potreby vazopresorov u pacientov v septickom šoku, bolo ich liečebné použitie donedávna veľmi populárne. „Škrtom cez rozpočet“ tejto popularity sa stala štúdia CORTICUS (37), ktorá síce potvrdila, že prídanie nízkej dávky kortikoidov významne skraca závislosť od vazopresorov, ale nepotvrdila, že by táto stratégia viedla k nižšej mortalite pacientov. Navyše poukázala na možné riziko vzostupu nozokomiálnych infekcií u pacientov, ktorí kortikoidy dostávali. Na základe tejto štúdie je dnes odporúčané používať nízku dávku

kortikoidov len v situácii, keď je septický šok rezistentný na vazopresory. Keďže ale situácia okolo použitia kortikoidov nie je stále jasná (38) a štúdiu CORTICUS sa vyčítajú metodologické nedostatky (39), čaká sa dnes na výsledky projektu ADRENAL, ktorý by mal problematiku okolo použitia kortikoidov u pacientov v septickom šoku definitívne „rozseknúť“ (40).

Poznanie o význame vazopresínu v liečbe septického šoku vyplýva zo zistenia jeho schopnosti inhibovať na ATP citlivú draslíkovú pumpu a súčasne zo zistenia, že hladina vazopresínu v sére pacientov v septickom šoku klesá po 24 hodinách takmer k nulovým hodnotám (7). Na ATP citlivá draslíková pumpa je lokalizovaná na membráne svalovej bunky, za normálnych okolností „nepracuje“, za situácie nahromadenia kyslých metabolitov (laktát), či pôsobenia zápalových mediátorov (NO, adenosín, kalcitonín) sa aktivuje, čím hyperpolarizuje membránu svalovej bunky, čo vedie k inhibícii kanálov pre influx kalcia do buniek a tým k vazodilatácii. V situácii rozvíjajúceho sa deficitu vazopresínu (príčina tohoto javu nie je jasná) sa septický šok typicky mení na rezistentný ku katecholamínom, ktorých vazokonstrikčný účinok je úzko viazaný práve na funkčné kalciové kanály a influx kalcia do buniek. Pokiaľ sa teda zistí stúpajúca potreba noradrenalinu (ktorá dosiahla pásmo 0,1 - 0,2 ug/kg/min) u pacienta v septickom šoku, ktorý inak nie je hypovolemický a má adekvátnu antibiotickú liečbu, potom je vhodné zvážiť prídanie vazopresínu v dávke max. 0,03 jednotiek za minútu a vždy pridať nízku dávku kortikoidov (41). Pokiaľ nie je vazopresín dostupný, potom nie sú dnes žiadne dôkazy preto, že by v tejto indikácii nemohol byť použitý terlipresín (42).

4 Záver

Optimálna liečba septického šoku vyžaduje vždy účasť celého resuscitačného tímu a racionálny terapeutický plán. Kontrola infekcie a hemodynamická stabilizácia sú základné piliere liečebného úsilia.

Literatúra

1. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311:1308-16.
2. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6513a2.htm>.
3. <https://www.cdc.gov/vitalsigns/sepsis/>.
4. Gohil SK, Cao C, Phelan M, et al. Impact of policies on the rise of sepsis incidence, 2000–2010. *Clin Infect Dis* 2016;62:695-703.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
6. van Eijk LT, Pickkers P, Smits P, van den Broek W, Bouw MP, van der Hoeven JG. Microvascular permeability during experimental human endotoxemia: an open intervention study. *Crit Care* 2005; 9:R157-64.
7. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-95.
8. Kula R, Chylek V, Szturz P, Sklienka P, Sukenik P, Tichy J, Maca J, Neiser J. A response to infection in patients with severe sepsis-do we need a "stage-directed therapy concept"? *Bratisl Lek Listy* 2009;110:459-64.
9. Goris RJ, te Boekhorst TP, Nuytinck JK, Gimbrère JS. Multiple-organ failure. Generalized autodestructive inflammation? *Arch Surg* 1985;120:1109-15.
10. <http://www.medscape.com/viewarticle/448561>.
11. Collman JP, Ghosh S, Dey A, Decreau RA. Using a functional enzyme model to understand the chemistry behind hydrogen sulfide induced hibernation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 22090-22095.
12. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012;366:2055-64.

13. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, et al.; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-78.
14. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004; 364:545-8.
15. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, Buchman TG, Karl IE. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27:1230-51.
16. Vincent JL, Bassetti M, François B, Karam G, Chastre J, Torres A, Roberts J, Taccone FS, Rello J, Calandra T, De Backer D, Welte T, Antonelli M. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Critical Care* 2016;20:133.
17. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
18. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749-55.
19. Hranjec T1, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, Flohr TR, Politano AD, Riccio LM, Popovsky KA, Sawyer RG. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:774-80.
20. Guidry CA, Hranjec T, Shah PM, Dietch ZC, Hassinger TE, Elwood NR, Sawyer RG. Aggressive Antimicrobial Initiation for Suspected Intensive Care Unit-Acquired Infection Is Associated with Decreased Long-Term Survival after Critical Illness. *Surg Infect (Larchmt)* 2017;18:664-669.
21. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2015;43:1907-15.
22. Singer M. Antibiotics for Sepsis: Does Each Hour Really Count, or Is It Incestuous Amplification? *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:800-802.
23. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-827.
24. Garnacho-Montero J1, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:32-40.
25. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
26. Boyd JH1, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259-65.
27. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lee J, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Norton R, Myburgh J, Scheinkestel C, Su S. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med* 2012;40:1753-60.
28. Alsous F1, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest* 2000; 117:1749-54.
29. Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Crit Care Med* 201;39:689-94.
30. Ranjit S, Natraj R, Kandath SK, Kissoon N, Ramakrishnan B, Marik PE. Early norepinephrine decreases fluid and ventilatory requirements in pediatric vasodilatory septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2016;20:561-9.

31. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, Dong Y, Xu L, Li N. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care* 2014;18:532.
32. Rivers E1, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
33. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
34. Mouncey PR1, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11.
35. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;37:1496-506.
36. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* 2016; 353:i1585
37. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
38. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst IC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1220-34.
39. Sklienka P, Žvaka J, Kula R. Practical application of the results of clinical trials. *Anesteziologie a Intenzivni Medicina* 2017;28:168-175.
40. Venkatesh B, Myburgh J, Finfer S. The ADRENAL study protocol: adjunctive corticosteroid treatment in critically ill patients with septic shock. *Crit Care Resusc* 2013;15:83-88.
41. Marik PE. Evidence-Based Critical Care. Third Edition. Springer 2015, pp 127-128.
42. Singer M. Arginine vasopressin vs. terlipressin in the treatment of shock states. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22:359-68.

Antibiotiká v intenzívnej medicíne

Milan Nikš

Úvod

Antibiotiká patria k najväčším objavom medicíny. Umožnili kontrolu bakteriálnych infekcií a aj vďaka tejto skupine liečiv sa invazívne zásahy do organizmu a moderná intenzívna medicína rozvinuli do dnešnej podoby. Používanie antibiotík v praxi však už od počiatku antibiotickej éry celkom prirodzene vyvolávalo odpoveď mikroorganizmov, ktorou bol vývoj získanej rezistencie na tieto liečivá. Viac ako 70-ročná éra antibiotík odráža trvalý súboj mikroorganizmov s farmaceutickým priemyslom, ktorému sa po dlhú dobu darilo kompenzovať postupne vznikajúcu rezistenciu na jestvujúce liečivá vývojom ďalších nových antibiotických látok. Zdroje nových antibiotík sa však postupne vyčerpali. Od pôvodného entuziastického očakávania konečnej eradikácie pôvodcov bakteriálnych ochorení a obdobia intenzívneho hľadania stále účinnejších antibiotík sa medicína dostala až ku dnešnej hrozbe globálnej rezistencie (1,2). Indukcia antibiotickej rezistencie sa po dlhú dobu koncentrovala do nemocníc, kde sa antibiotiká používali najčastejšie a antibiotický tlak na baktérie bol najvyšší. Dnes postupne zaznamenávame prenikanie rezistentných izolátov z nemocničného prostredia aj do komunity. Pôvodne výrazné rozdiely medzi citlivosťou komunitných a nozokomiálnych bakteriálnych pôvodcov infekčných ochorení sa tak oslabujú.

Chýbanie nových efektívnych antibiotických látok obracia v súčasnosti pozornosť späť ku základným, dlho podceňovaným princípom a pravidlám antibiotickej liečby. Medzi tieto pravidlá patrí predovšetkým uvažlivé rozhodnutie o podaní antibiotika proti konkrétnemu (predpokladanému) pôvodcovi ochorenia, uprednostňovanie úzkospektrálnych preparátov pred širokospektrálnymi, dostatočné vysoké dávkovanie, dodržiavanie dávkovacej schémy a dĺžky terapie. Všeobecne sa verí, že striktné dodržiavanie uvedených pravidiel liečby bude viesť ku nižšej nežiaducej indukcii nových genetických mutácií u baktérií a ešte stále by mohlo zvrátiť nepriaznivý vývoj antibiotickej rezistencie (3).

Na druhej strane nové poznatky o epidemiológii antibiotickej rezistencie ukazujú, že samotná optimalizácia používania antibiotík problém rezistencie nevyrieši. Hlavnou príčinou akcelerovaného nárastu rezistencie nie je vznik ďalších mechanizmov rezistencie, ale predovšetkým nedostatočne kontrolované šírenie už jestvujúcich multirezistentných baktérií. Podceňovanie hygieny a nedostatočné protiepidemické opatrenia, nezriedka súvisiace so zlým stavom či zastaralosťou zdravotníckych zariadení, bolo po dlhú dobu možné kompenzovať aplikáciou antibiotík. Preemptívne podávanie antibiotík sa však v dôsledku šírenia multirezistentných bakteriálnych kmeňov stalo neúčinným. Podobne pribudol k pravidlám optimalizácie antibiotickej liečby nový pojem, a tým je miestna epidemiologická situácia rezistencie na oddelení (v zariadení). Priebežné monitorovanie miestneho výskytu multirezistentných kmeňov sa stalo nevyhnutnou podmienkou pre správnu voľbu stratégie antibiotickej liečby u pacienta na oddelení.

Pre komplexné procesy voľby a riadenia antibiotickej liečby a účelné používanie antibiotík sa dnes všeobecne zaužíval anglosaský pojem „antibiotic stewardship“. Základným princípom účelného používania antibiotík podľa tejto koncepcie je úzka tímová spolupráca klinika, mikrobiológa a klinického farmakológa (4).

Moderná antibiotická terapia sa v súčasnosti opiera o množstvo nových poznatkov o patogenetických vlastnostiach bakteriálnych pôvodcov infekčných ochorení a o čoraz podrobnejšie prebádanú farmakodynamiku a farmakokinetiku antibiotických látok. Pri liečbe závažných infekčných ochorení opomínanie farmakologických zásad pri navrhovaní a riadení terapie môže viesť ku nedostatočným terapeutickým hladinám liečiva, čo sa považuje za jednu z najčastejších príčin zlyhania antibiotickej liečby u kriticky chorého (5).

Strategické ciele a taktiky antibiotickej liečby v intenzívnej medicíne

Základným cieľom podania antimikrobiálnej látky pacientovi v intenzívnej medicíne je eliminácia mikroorganizmu, ktorý vyvoláva ochorenie. Vychádza sa z predpokladu, že imunitný systém ťažko chorého je oslabený a sám infekciu nedokáže zvládnuť. Preto je potrebná rýchla a účinná intervencia. Z tejto koncepcie vychádza stratégia včasnej **útočnej iniciálnej eradikačnej** antibiotickej terapie. Dnes rutinne používané laboratórne mikrobiologické metódy dovoľujú identifikovať pôvodcu infekcie a získať výsledok jeho „in vitro“ citlivosti zvyčajne až po 48 hodinách. I keď mikrobiologické laboratória disponujú rýchlymi orientačnými vyšetreniami (mikroskopia) a do praxe sa postupne dostávajú aj moderné molekulárno-biologické testy, u intenzívneho pacienta je iniciálna antibiotická terapia prakticky vždy **empirická**.

Všeobecne sa tak pri septických infekciách dáva prednosť vysokým dávkam antibiotík s rýchlym, primárne bakteriocídnym účinkom a extracelulárnym pôsobením (beta-laktámy, aminoglykozidy, fluorochinolóny, polymyxíny, glykopeptidy) pred antibiotikami primárne bakteriostatickými, resp. koncentrujúcimi sa v bunkách (makrolidy, linkozamidy, tetracyklíny). V dôsledku narastajúcej rezistencie najčastejších patogénov dochádza ku postupnej eskalácii iniciálnej terapie. Zvyčajne sa preto v praxi možno stretnúť s iniciálnym podaním antibiotík s najvyššou účinnosťou, najširším spektrom a vo vysokých dávkach (napríklad piperacilín+tazobaktám, karbapeném, aminoglykozid, glykopeptid a ďalšie). Pre stierajúce sa rozdiely citlivosti medzi citlivosťou komunitných a nozokomiálnych vyvolávateľov infekcie sa širokospektrálne antibiotiká uprednostňujú čoraz častejšie. Takto koncipovaná útočná iniciálna eradikačná liečba by mala viesť k eliminácii pôvodcu infekcie a jej efekt by mal byť čo najrazantnejší.

Pri eskalovanej iniciálnej terapii sa často diskutuje aj otázka benefitu, ktorý by mohla mať **kombinovaná antibiotická liečba** pri spoľahlivej eradikácii pôvodcu infekcie. Cieľom podania kombinácie antibiotík je predovšetkým rozšírenie spektra účinku, dosiahnutie synergického efektu a oddialenie možného vzniku rezistencie. O kombinovanej terapii sa najčastejšie uvažuje pri infekciách vyvolaných gram-negatívnymi multirezistentnými patogénmi, ako sú napríklad enterobaktérie, *Ps. aeruginosa* a *Acinetobacter spp.* Početné štúdie vykonané v tejto oblasti však benefit kombinovanej antibiotickej liečby v porovnaní s monoterapiou jednoznačne nepotvrdzujú. Navyše, kombinovaná antibiotická liečba má aj svoje úskalia (výraznejšie poškodenie rezidentnej flóry pacienta, vyššia pravdepodobnosť relapsu infekcie, komplikujúce infekcie *Clostridium difficile*, vedľajšie toxické účinky a ďalšie). Malo by sa preto ku nej siahť len v odôvodnených situáciách (všeobecne známy a potrebný synergický efekt kombinácie antibiotík, infekcie spojené s cudzími telesami a pod.) (6).

Súčasťou eskalovanej útočnej iniciálnej eradikačnej liečby je stratégia následnej včasnej **antibiotickej de-eskalácie**. Cieľom de-eskalácie je skrátiť útočnú liečbu na nevyhnutnú dobu a po dosiahnutí klinického efektu, alebo po získaní informácie o „in vitro“ antibiotickej citlivosti pôvodcu doliečiť pacienta úzkospektrálnym, či menej toxickým liečivom. Napriek tomu, že filozofia de-eskalácie je jednoduchá a jasná, jej možnosti v praxi nie sú široké (nepotvrdenie MRSA → oxacilín; streptokoky, *E. faecalis* → ampicilín; nie ESBL enterobaktérie → cefotaxím; ESBL enterobaktérie → ertapeném; citlivá *Ps. aeruginosa* → piperacilín + tazobaktám, ceftazidím). De-eskalácia predpokladá správne hodnotenie zvládnutia infekčného procesu, vysoký hygienický štandard a dobrú epidemiologickú situáciu na oddelení. Multirezistentné kmene z prostredia oddelenia môžu totiž pri de-eskalácii ľahko spôsobiť u pacienta relaps infekčného ochorenia.

Ku stále diskutovaným problémom antibiotickej liečby patrí aj jej nevyhnutná dĺžka. **Dĺžka terapie** by mala byť všeobecne čo najkratšia, musí však spoľahlivo eradikovať pôvodcu infekčného ochorenia. Uvádza, že dĺžka liečby akútnych nekomplikovaných infekcií by mala byť v rozmedzí 7 - 14 dní. Konkrétne však závisí aj od lokalizácie infekcie a jej bakteriálneho

pôvodcu. Monitorovanie hladiny prokalcitonínu (PCT) môže pomôcť pri optimalizácii nevyhnutnej dĺžky terapie, hoci v tejto oblasti sa ešte nedosiahol konsenzus (6).

V situácii narastajúcej rezistencie môže byť **iniciálna empirická** terapia aj napriek eskalačnej stratégii málo spoľahlivá. Všeobecné odporúčania pre empirickú liečbu akútnych infekcií by sa preto mali pravidelne aktualizovať podľa miestneho stavu a epidemiológie prítomných mechanizmov rezistencie (3). Pokiaľ by odporúčania nezohľadňovali aktuálny miestny stav rezistencie na oddelení/v zariadení, ich paušálne používanie by sa mohlo odraziť v častejšom zlyhaní antibiotickej liečby, najmä ak ide o závažné ochorenia ako je sepsa, alebo septický šok. Preto majú výsledky mikrobiologických vyšetrení vykonaných u pacientov priamo na oddelení mimoriadny význam. Popri podkladoch pre cieleňú terapiu a možnú de-eskaláciu u konkrétnych pacientov poskytujú aktuálne informácie o lokálnej epidemiológii patogénnych baktérií a o stave ich rezistencie a umožňujú pravidelné spracovávanie antibiotických prehľadov. Prehľadový výskyt a stavu citlivosti najvýznamnejších patogénov by sa mali na oddeleniach s intenzívnou starostlivosťou ideálne aktualizovať v 2-týždňových intervaloch. Od týchto údajov by sa potom mali odvíjať aj lokálne a časovo obmedzené špecifické odporúčania pre navrhovanie iniciálnej empirickej terapie.

Osobitne zložitý je návrh empirickej terapie pri predpokladanej infekcii multirezistentným gram-negatívnym patogénom. Ukazuje sa, že v takejto situácii môže účinne pomôcť aj anamnestická informácia o nedávno prekonaných infekciách pacienta a citlivosti pôvodcov, ktorí ich vyvolali. MacFadden a spol. v aktuálne publikovanej štúdií (7) dokumentujú, že informácie o rezistencii pôvodcov infekčných ochorení prekonaných pacientom počas ostatných 12 mesiacov dovoľujú s vysokou pravdepodobnosťou predpovedať citlivosť vyvolávateľa aktuálneho ochorenia. Treba pripomenúť, že uvedený spôsob predikcie antibiotickej citlivosti možno efektívne aplikovať len za podmienok vysokého hygienického štandardu na oddelení, kde je výskyt exogénnych nozokomiálnych infekcií minimálny a očakávajú sa predovšetkým endogénne nozokomiálne nákazy.

Z pohľadu stratégií antibiotickej liečby sa v situácii narastajúcej rezistencie nemožno zaobísť bez laboratórnej identifikácie pôvodcu infekcie a určenia jeho antibiotickej citlivosti. Od výsledku „in vitro“ zistenej antibiotickej citlivosti pôvodcu ochorenia sa potom odvíja **cielená (racionálna) antibiotická terapia**. Predpokladá včasný cieleňý odber biologických materiálov od pacienta. Po podaní antibiotík pravdepodobnosť zachytenia pôvodcu ochorenia výrazne klesá, a preto treba odberom biologického materiálu ešte pred podaním prvej dávky antibiotika venovať osobitnú pozornosť (aj keď v praxi to nie je vždy možné dodržať).

Ďalší postup sa odvíja od čo najrýchlejšieho získania a posúdenia laboratórnych údajov o pôvodcovi ochorenia, o jeho „in vitro“ citlivosti na antibiotiká a o prítomných mechanizmoch rezistencie. Tieto informácie sú podkladom pre včasnú korekciu, resp. de-eskaláciu iniciálnej útočnej antibiotickej liečby. Optimálne určenie citlivosti pôvodcu ochorenia a identifikáciu mechanizmov jeho rezistencie poskytuje predovšetkým stanovenie minimálnych inhibičných koncentrácií (MIC) pre dostatočne široké spektrum používaných antibiotík. Hodnoty MIC sú nevyhnutné pre výpočty farmakologických parametrov, ktoré následne umožňujú presnejšie navrhovanie a riadenie liečby, ako aj optimalizáciu dávkovania. Ak sa pre liečbu zvolia toxické antibiotiká, pre riadenie dávkovania je potrebné aj sledovanie dosiahnutých sérových hladín antibiotika u pacienta (najmä glykopeptidy a aminoglykozidy).

Poznanie individuálnych anamnestických údajov pacienta, epidemiologickej situácie aktuálne sa na oddelení vyskytujúcich patogénov a ich citlivosti umožňuje výber liečiva s očakávaným antimikrobiálnym účinkom. Voľba cesty podania a optimálneho dávkovania vychádza z poznania klinického stavu pacienta a farmakologických vlastností liečiva. Farmakodynamická a farmakokinetická individualizácia terapie podľa prediktívnych farmakologických parametrov vytvára predpoklady pre čo najlepšie využitie antimikrobiálneho potenciálu jednotlivých antibiotík.

Nemenej významné je aj poznanie mechanizmov rezistencie, ktoré sa u klinických pôvodcov infekcií môžu vyskytovať. Zasahujú zvyčajne celé skupiny antibiotík. V niektorých situáciách nemusia priamo ovplyvňovať stupeň „in vitro“ citlivosti na konkrétne liečivo (falošná laboratórna citlivosť). Závisí však od nich spoľahlivosť a úspešnosť navrhovanej antibiotickej liečby. Osobitne významná je dnes kontrola šírenia baktérií nesúcich klinicky a epidemiologicky významné mechanizmy rezistencie prostredníctvom protiepidemických opatrení na oddelení, resp. v zariadení.

Farmakodynamika a farmakokinetika antibiotík

Poznanie procesov antibakteriálneho pôsobenia vrátane koncentračnej a časovej závislosti účinku na cieľový mikroorganizmus (**farmakodynamika**) a zohľadňovanie zákonitostí pohybu antibiotickej látky v organizme pacienta (**farmakokinetika**) patria dnes ku všeobecne uznávaným predpokladom pre optimálne dosiahnutie cieľov antibiotickej liečby. Klinické využitie týchto, inak zložitých vzťahov, umožnilo najmä zavedenie **prediktívnych farmakologických parametrov** do praxe pred viac ako 15 rokmi (8). Prediktívne farmakologické parametre vo svojom obsahu spájajú farmakodynamické a farmakokinetické charakteristiky liečiva s konkrétnym stupňom citlivosti pôvodcu ochorenia. Umožňujú u pacienta optimálne využiť antibakteriálny potenciál liečiva. Mimoriadny význam má využívanie takýchto parametrov v situáciách, keď v dôsledku oslabenia imunitného systému (neutropenickí pacienti, závažné celkové ochorenia, pooperačné stavy, pacienti vo vysokom veku a pod.) musí mať antibiotická liečba spoľahlivý bakteriocídny efekt a zohrať tak rozhodujúcu úlohu pri eliminácii pôvodcu ochorenia. V praxi sa zaužívali tri základné prediktívne farmakologické parametre, ktoré najlepšie vystihujú odlišnosti farmakodynamického pôsobenia najčastejšie používaných skupín antibiotík. Schematicky sú jednotlivé parametre zobrazené na obrázku 1.

Čas, po ktorý sérová koncentrácia liečiva presahuje hodnotu minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) pre daný mikroorganizmus ($T > MIC$) je rozhodujúcim parametrom pri tzv. **časovo závislých** antibiotikách. Tieto nemajú, alebo majú len nevýznamný postantibiotický účinok na cieľový mikroorganizmus (inhibícia rastu aj po poklese koncentrácie pod hodnotu MIC). Aplikácia časovo závislých antibiotík sa musí upraviť tak, aby sa ploché inhibičné sérové hladiny udržali u pacienta po čo najväčšiu časť dávkovacieho intervalu. Možno to dosiahnuť napríklad rozdelením dávok na menšie intervaly, alebo aj podaním antibiotika v predĺženej infúzii. Do uvedenej skupiny liečiv zaraďujeme beta-laktámové antibiotiká, glykopeptidy, klasické makrolidové preparáty, klindamycín a linezolid.

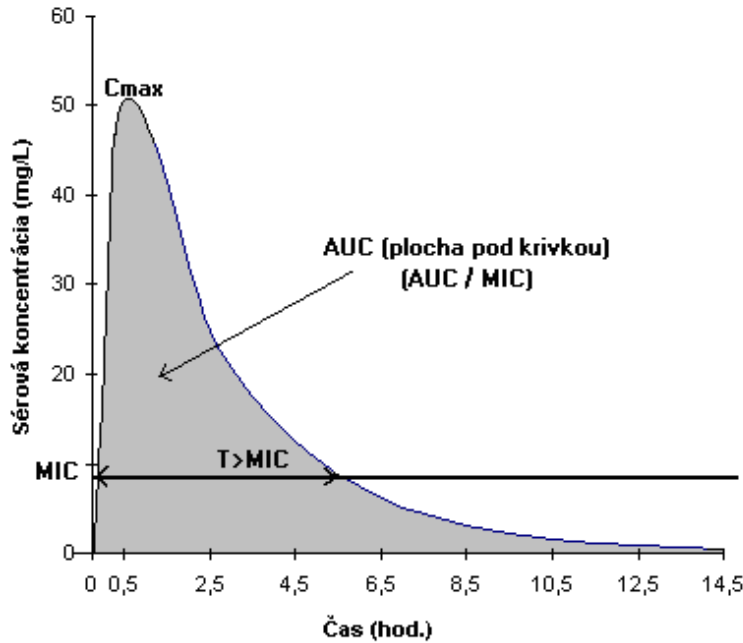
Pomer maximálnej dosiahnutej sérovej koncentrácie ku MIC pôvodcu ochorenia (C_{MAX}/MIC) koreluje optimálne s úspešnosťou liečby u antibiotík, ktoré majú výrazný postantibiotický účinok. Takéto antibiotiká sa označujú aj ako **koncentračne závislé**. Pri ich aplikácii sa uprednostňuje intermitentné podávanie (zvyčajne 1 - 2x denne) s cieľom dosiahnuť čo najvyššiu nárazovú koncentráciu liečiva. Nasledujúci interval s nízkymi sérovými hladinami (aj pod MIC) znižuje vedľajšie účinky liečby a nemá pri dostatočnom postantibiotickom efekte liečiva negatívny vplyv na jeho antibakteriálny účinok. Parameter C_{MAX}/MIC sa využíva najmä pri riadení liečby aminoglykozidmi a fluorochinolónmi.

Posledným v praxi používaným parametrom je pomer plochy pod dávkovou krivkou liečiva ku MIC (AUC/MIC) za 24 hodín, označovaný aj ako AUC_{24} . Reprezentuje kumulatívny parameter dennej liečby, nezávislý od rozdelenia dennej dávky. Jeho interpretácia je zložitejšia ako u predchádzajúcich dvoch parametrov a v praxi ho možno využiť pre alternatívne riadenie dávkovania fluorochinolónov, glykopeptidov, daptomycínu a niektorých novších makrolidov.

Farmakologická optimalizácia liečby

Farmakologická optimalizácia vo svojom obsahu zahŕňa komplexné zhodnotenie vlastností antibiotika (antibiotickej skupiny) navrhovaného pre liečbu konkrétneho pacienta. Pri

hodnotení treba zohľadniť tak základné farmakodynamické vlastnosti, ako aj reálny odhad potenciálne dosiahnuteľných hladín liečiva v mieste zápalového procesu. Všeobecne sa koncentrácie jednotlivých antibiotík dosahované v rôznych tkanivách môžu výrazne líšiť (tab.1).



Obrázok 1. Schematické znázornenie farmakologických prediktívnych parametrov

Pri voľbe antibiotickej látky je popri farmakodynamike, stupni „in vitro“ citlivosti pôvodcu ochorenia a farmakokinetických osobitostiach pacienta potrebné zohľadniť aj charakter infekčného procesu a prevažujúcu tkanivovú lokalizáciu pôvodcu infekcie. Kým enterobaktérie, stafylokoky, streptokoky, *Pseudomonas aeruginosa* alebo *Acinetobacter spp.* vyvolávajú infekcie predovšetkým v extracelulárnom priestore, listérie, brucely, *Francisella tularensis*, rickettsie, chlamýdie a mykobaktérie prenikajú do buniek hostiteľa. Ak akútna infekcia prebieha v extracelulárnom priestore, alebo dokonca ide o infekciu krvného prúdu, majú prednosť liečivá, ktoré pôsobia predovšetkým v extracelulárnom priestore – beta-laktámy, aminoglykozidy, vankomycín, alebo kolistín. Pokiaľ očakávame infikujúci mikroorganizmus predovšetkým intracelulárne, siahame primárne za tetracyklínmi, makrolidmi, linkozamidmi, ko-trimoxazolom, alebo aj chloramfenikolom. Tie sa aj pri pomerne nízkych sérových hladinách vyznačujú aktívnou koncentráciou a vyššími hladinami v bunkách hostiteľa. Fluorochinolóny a rifampicín dosahujú rovnako účinné hladiny v interstíciu, ako aj v bunkách.

Farmakokinetické zhodnotenie je obzvlášť zložitú u závažne chorého pacienta a musí zohľadňovať konkrétnu klinickú situáciu. Nemôže sa opierať len o štandardne udávané farmakokinetické charakteristiky liečiva, ale musí brať do úvahy aj ďalšie faktory, ktoré môžu ovplyvňovať skutočnú farmakokinetiku antibiotika. Sem patria predovšetkým významné zmeny distribučného objemu antibiotika, ktorý sa u intenzívneho pacienta v dôsledku tekutínovej terapie a zmenenej funkcie obličiek často zväčšuje dvoj- až štvornásobne. Naopak, zvýšená glomerulárna filtrácia vedie k rýchlejšiemu vylučovaniu liečiva. K nedostatočným lokálnym koncentráciám antibiotika môžu prispievať aj zmeny perfúzie v zápalom postihnutých tkanivách (5).

Tabuľka 1. Prienik vybraných antibiotík do tkanív a sekrétov za fyziologických okolností vyjadrený ako % priemernej sérovej koncentrácie

| Antibiotikum | kožný transud. | bronch. sliznica | mäkké tkanivo | synov. tekut. | kosť | CNS ¹⁾ | žlč | moč |
|-------------------------------------|----------------|------------------|---------------|---------------|-------|-------------------|---------|------|
| penicilín G | 60 | 35–50 | 25–40 | 60 | 10 | 5 | 500 | 1000 |
| ampicilín, amoxicilín | 40 | 35–55 | 50 | 40–60 | 25 | 5–20 | 500 | 3000 |
| klavulanát, sulbaktám tazobaktám | + | + | + | + | + | <15 | + | + |
| oxacilín | 40 | 35–50 | 50 | 50 | 50 | 5 | 100 | 500 |
| piperacilín | ? | 40–60 | 30–60 | ? | 30 | 5 | 40 | 1000 |
| cefalotín | ? | 40–100 | 20–70 | 60 | 15 | 15 | 100 | 500 |
| cefuroxim | 80 | 50–80 | 50–80 | 50 | 60 | 20 | 100 | 2000 |
| cefotaxím | ? | 5–25 | 15–60 | 60 | 50 | 12 | 100 | 1000 |
| cefoperazón | 40 | ? | 30 | ? | ? | 10 | 100 | 1000 |
| ceftazidím | 27 | 30 | 35–60 | 60 | 50 | 6 | 100 | 500 |
| cefepim | 80 | 60 | 30–60 | ? | ? | <5 | 100 | 1000 |
| imipeném | 40 | 10–20 | 10–40 | 80 | 30 | 5–10 | 40–300 | 500 |
| meropeném | 33 | 10–25 | 10–40 | 90 | 30 | 5–10 | 40–300 | 500 |
| aztreonam | 80 | 15 | 35–40 | 80 | 10–20 | 1–5 | 100–200 | 500 |
| gentamicín | 60 | 10 | 20 | 70 | 20 | 10 | 40 | 1000 |
| netilmicín | 60 | 10 | 15–20 | 70 | 20 | 10 | 10 | 1000 |
| tobramycín | ? | 20–30 | 15–20 | 80 | 20 | 10 | 20 | 1000 |
| amikacín | 50 | 4–8 | 15–25 | 70 | 20 | 2 | 10 | 800 |
| kolistín | ? | 5 | 10 | ? | 5 | 3 | 150 | 1000 |
| erytromycín | ? | 25–30 | 25–50 | ? | 30 | 5 | 500 | 100 |
| klindamycín | ? | 40–50 | 40–100 | ? | 40 | 5 | 1000 | 300 |
| rifampicín | 40 | ? | 60–300 | ? | 60–80 | 10–25 | 1000 | 150 |
| vankomycín | ? | 25 | 50–90 | 80 | 40 | 5–10 | 50 | 500 |
| teikoplanín | 100 | ? | 60–100 | 80 | 70–80 | 2 | 20 | 700 |
| ciprofloxacín | 60 | 80–100 | 50–70 | 90 | 25–35 | 10 | 100 | 5000 |
| ofloxacín | 65 | 50–90 | 60–150 | 80 | 35–60 | 40–80 | 200 | 5000 |
| chloramfenikol | ? | 50–70 | 40–70 | ? | 20 | 30–50 | 40–110 | 500 |
| tetracyklíny | ? | 35–60 | 15–40 | ? | 30 | 10 | 500 | 3000 |
| ko-trimoxazol | ? | 40–60 | ? | ? | 20 | 20 | 50 | 500 |

1. bez zápalového poškodenia meningov

? údaje chýbajú

Charakteristiky kľúčových skupín antibiotík používaných pre eradikačnú liečbu**Beta-laktámové antibiotiká**

Beta-laktámové antibiotiká predstavujú širokú paletu preparátov tradične triedených do množstva skupín a podskupín (penicilíny, cefalosporíny, penicilíny a cefalosporíny chránené inhibítormi beta-laktamáz, monobaktámy, karbapenémy). Spoločným mechanizmom účinku tejto skupiny látok je zásah do výstavby bunkovej steny baktérií. Pôsobia v rastovej fáze bunky, pričom ich účinok je rýchly a primárne bakteriocídny. Viazu sa na tzv. penicilín viažuce proteíny (PBP), čím interferujú so syntézou peptidoglykanu. Defektný peptidoglykan oslabuje pevnosť bunkovej steny a bunka lyzuje. Baktérie obsahujú rôzne typy PBP, ktoré

majú odlišné funkcie. Účinok konkrétnej molekuly beta-laktámového liečiva na cieľovú bunku závisí predovšetkým od afinity ku kľúčovým typom PBP (PBP 1 a PBP 2).

Optimálny farmakodynamický účinok majú beta-laktámy len vtedy, ak saturujú PBP v cieľovej bakteriálnej bunke. Bakteriocídna aktivita potom závisí už len od času - zvyšovanie koncentrácie antibiotika nad 2 - 4-násobok minimálnej inhibičnej koncentrácie mikroorganizmu (MIC) už cídiu baktérií ani jej rýchlosť prakticky neovplyvňuje. Zvýšené dávkovanie je ale odôvodnené pri vysokej koncentrácii baktérií v mieste infekcie, nakoľko väčšina beta-laktámov vykazuje tzv. „**efekt inokula**“. Pre penicilíny, cefalosporíny a monobaktámy je typické chýbanie postantibiotického účinku na gram-negatívne mikroorganizmy (postantibiotický účinok týchto beta-laktámov sa obmedzuje na gram-pozitívne mikroorganizmy). Karbapenémové preparáty sa vyčleňujú spomedzi ostatných beta-laktámov tým, že majú postantibiotický účinok na gram-pozitívne aj gram-negatívne mikroorganizmy a ich účinnosť len minimálne závisí od koncentrácie baktérií v zápalovom ložisku.

Ako rozhodujúci prediktívny parameter úspešnosti liečby beta-laktámovými preparátmi sa uplatňuje farmakologický prediktívny parameter $T > MIC$. Pre gram-negatívne mikroorganizmy, u ktorých chýba postantibiotický účinok, by mala pri útočnej liečbe hodnota $T > MIC$ dosahovať 90 - 100 % dávkovacieho intervalu. Výnimku tvoria karbapenémy, ktoré majú postantibiotický účinok aj na gram-negatívne mikroorganizmy a preto postačuje, ak účinné hladiny pokryjú 50 - 60 % dávkovacieho intervalu. Pre gram-pozitívne mikroorganizmy vzhľadom na relatívne krátke, ale významný postantibiotický účinok beta-laktámov postačuje dosiahnutie hladín vyšších ako MIC počas 50 - 60 % dávkovacieho intervalu.

Pri optimalizácii liečby beta-laktámovými antibiotikami sa všeobecne dodržiava zásada rozdeliť dennú dávku rovnomerne tak, aby sa ploché inhibičné koncentrácie spoľahlivo udržiavali počas celej doby dávkovacieho intervalu. Spoľahlivosť liečby môže pomôcť zvýšiť aj podávanie niektorých beta-laktámov v **predĺženej infúzii** (meropeném, piperacilín + tazobaktám).

Aminoglykozidy

Aminoglykozidy pôsobia na gram-pozitívne aj na gram-negatívne baktérie. Spektrum účinku rôznych molekúl tejto skupiny antimikrobiálnych liečiv je takmer totožné. Spoločná je aj neúčinnosť na anaeróbne baktérie. Farmakokinetika a farmakodynamika aminoglykozidov je podrobne prebádaná najmä pre ich potenciálnu nefro- a ototoxicitu. Aminoglykozidy poškodzujú bakteriálny metabolizmus zásahom do translačných mechanizmov bunky a ich efekt je primárne bakteriocídny. Rýchlosť cídie baktérií závisí od koncentrácie liečiva. Účinnosť prakticky nezávisí od početnosti mikroorganizmov v zápalovom tkanive (inokulum). Aminoglykozidy majú výrazný, od koncentrácie antibiotika závislý postantibiotický účinok na gram-negatívne mikroorganizmy a stafylokoky (až 10 hodín). Pre úspešnosť liečby aminoglykozidmi má rozhodujúci význam pomer maximálnej nárazovej sérovej hladiny liečiva ku MIC pôvodcu ochorenia (prediktívny parameter C_{MAX}/MIC). Cieľová hodnota tohto parametra pre spoľahlivú liečbu je **10 : 1**. Pri tomto pomere je aj pravdepodobnosť selekcie rezistentných mutánt baktérií počas liečby minimálna.

Uvedené farmakodynamické vlastnosti aminoglykozidov sa premietajú do všeobecne akceptovaného postupu podávať celodennú dávku v jedinom boluse. Pri dosiahnutí optimálneho antibakteriálneho účinku sa tak toxické zaťaženie pacienta v období medzi jednotlivými dávkami výrazne zníži. Ideálne je riadenie liečby aminoglykozidmi na základe priameho monitorovania maximálnych sérových hladín dosahovaných u pacienta po aplikácii bolusu (30 minút po podaní) a v intervale medzi jednotlivými dávkami (through level).

Výnimku pri liečbe aminoglykozidmi tvoria enterokoky. Sú prirodzene len slabo citlivé a nevykazujú postantibiotický účinok na aminoglykozidy. Pri enterokokových infekciách sa aminoglykozidy majú podávať zásadne vo vyšších dávkach, v rozdelenej dávkovacej schéme a v kombinácii s iným účinným, najlepšie bakteriocídnym liečivom (aminopenicilíny, vankomycín).

Fluorochinolóny

Fluorochinolóny pôsobia na DNA gram-pozitívnych aj gram-negatívnych mikroorganizmov, účinok na anaeróby je nevýznamný. Pôsobenie je primárne bakteriocídne, rýchlosť účinku sa so zvyšovaním koncentrácie liečiva zvyšuje. Efekt hustoty bakteriálneho inokula je malý. Pre fluorochinolóny je charakteristický postantibiotický účinok na gram-negatívne a aj na gram-pozitívne mikroorganizmy.

Rovnako ako u aminoglykozidov, aj u fluorochinolónov je rozhodujúcim prediktívnym farmakologickým parametrom úspešnosti liečby C_{MAX}/MIC . Za optimálne sa považujú hodnoty dosahujúce pomer **12 : 1** a viac. Alternatívne možno použiť aj parameter AUC_{24}/MIC s minimálnou hraničnou hodnotou pre účinnú liečbu 125. Trvanie postantibiotického účinku fluorochinolónov je kratšie ako u aminoglykozidov a denná dávka sa preto zvyčajne podáva rozdelená do dvoch dielčích dávok. Pre vynikajúcu resorpciu často postačuje podanie liečiva v perorálnej forme. Vzhľadom na nižšiu toxicitu a pomerne stabilnú farmakokinetiku fluorochinolónov, nie je monitorovanie hladín potrebné.

Problémom, ktorý komplikuje používanie fluorochinolónov v ostatnej dobe, je akcelerované šírenie rezistencie na tieto antibiotiká u nemocničných aj komunitných patogénov.

Glykopeptidy

Glykopeptidy pôsobia výlučne na gram-pozitívne mikroorganizmy. Vankomycín a teikoplanín pôsobia na stavbu bakteriálnej bunkovej steny mechanizmom odlišným od mechanizmu pôsobenia beta-laktámových antibiotík. Charakterizuje ich bakteriocídny, koncentračne málo závislý účinok. Vysoká väzba na bielkoviny je príčinou typickej farmakokinetiky s predĺženým polčasom vylučovania. Pre liečbu glykopeptidmi sa tradične ako prediktívny parameter odporúča parameter $T > MIC$, pričom voľné sérové hladiny liečiva by mali pre horší prienik glykopeptidov do tkanív počas liečby dosahovať 2 - 4-násobok minimálnych inhibičných koncentrácií pôvodcu ochorenia. Pre vankomycín sa odporúča farmakologický breakpoint $T > MIC$ s hodnotou viac ako 200 %. Spoľahlivá liečba infekcií respiračného traktu, kam vankomycín preniká len slabo, sa dnes opiera o parameter AUC_{24}/MIC , ktorý by mal dosiahnuť u pacienta hodnotu 400 a viac.

Vzhľadom na charakteristickú farmakokinetiku a vysoký toxický potenciál glykopeptidov je pri intenzívnej antibiotickej liečbe týmito preparátmi vhodné monitorovať ich sérové hladiny medzi dávkami podobne ako u aminoglykozidov. Osobitne to platí pri poškodení renálnych funkcií pacienta.

Daptomycín

Daptomycín patrí k novším lipopeptidovým antibiotikám, ktoré by mohli rozšíriť možnosti liečby infekcií vyvolaných multirezistentnými gram-pozitívnymi baktériami. Svojím účinkom na cytoplazmatickú membránu spôsobuje u gram-pozitívnych baktérií jej dezintegráciu. V súčasnosti je registrovaný pre liečbu infekcií kože, stafylokokovú bakteriémiu a pravostrannú stafylokokovú endokarditídu. Daptomycín nie je účinný pri infekciách pľúcneho tkaniva, kde je toto antibiotikum inaktívované pľúcny sekretom. Pri pneumónii preto daptomycín nemôže zastúpiť glykopeptidy, ktoré do pľúcneho tkaniva zasa zle prenikajú.

Farmakodynamicky daptomycín patrí medzi koncentračne závislé antibiotiká a pri optimalizácii dávkovania možno využiť napríklad parameter AUC_{24}/MIC (> 400).

Makrolidy a linkozamidy

Obe skupiny liečiv sú chemicky a aj mechanizmami antibakteriálneho účinku príbuzné. Pôsobia na proteosyntézu a majú primárne bakteriostatický účinok. Pri vysokých koncentráciách môže bakteriostatické pôsobenie prechádzať do bakteriocídie. Rezistencia medzi oboma skupinami aj jednotlivými preparátmi môže byť skrížená. Do spektra účinnosti patria predovšetkým gram-pozitívne mikroorganizmy. Pre použitie v chirurgii je významný účinok linkozamidov na anaerobné mikroorganizmy a ich vynikajúci prienik do kostného tkaniva. Intracelulárna akumulácia, predĺžený eliminačný čas novších makrolidov (azitromycín) a dodnes málo prebádaný skutočný efekt atypickej farmakodynamiky komplikuje pravidlá pre farmako-

logickú optimalizáciu liečby týmito preparátmi. Pre klasické makrolidy a linkozamidy sa odporúča riadenie liečby podľa parametra $T > MIC$, pričom inhibičné koncentrácie by sa mali udržiavať po čo najdlhšiu dobu dávkového intervalu.

Subinhibičné koncentrácie makrolidov môžu s rôznou intenzitou potláčať proteosyntézu baktérií, a to aj u druhov prirodzene rezistentných na tieto antibiotiká. Uvedený efekt možno využiť pri symptomatickej liečbe infekcií, kde blokovanie syntézy toxických bakteriálnych exoproduktov môže pozitívne ovplyvniť priebeh ochorenia.

Linezolid

Linezolid je predstaviteľom samostatnej skupiny syntetických oxazolidínových antibiotík, ktoré pôsobia na gram-pozitívnych pôvodcov infekčných ochorení. Primárne bakteriostatický účinok je spôsobený inhibíciou syntézy proteínov. Tá sa u linezolidu odlišuje od ostatných známych antibiotík, čo znižuje možnosť skříženej rezistencie s inými skupinami liečiv. Hlavnou indikáciou pre použitie linezolidu sú multirezistentné kmene. Na linezolid sú citlivé metilín rezistentné stafylokoky a úplné spektrum enterokokov, vrátane kmeňov rezistentných na vankomycín. Väčšina klinicky významných gram-negatívnych baktérií a anaerobných mikroorganizmov nie je na linezolid citlivá. Linezolid sa vyznačuje malým terapeutickým oknom. K jeho negatívnym vedľajším účinkom patrí myelotoxicita, ktorá sa môže vyskytnúť pri liečbe trvajúcej dlhšie ako 14 dní.

Farmakokinetiku linezolidu charakterizuje veľmi dobrá resorpcia po orálnom podaní, dobrý prienik do tkanív vrátane CNS a prevažujúce nerenálne vylučovanie. Rozhodujúcim prediktívnym farmakologickým parametrom pre riadenie liečby je $T > MIC$. Vzhľadom na signifikantný postantibiotický efekt stačí udržiavať inhibičné hladiny linezolidu počas 50 - 60 % dávkového intervalu.

Kolistín

Kolistín (kolimycín E) je polypeptidové antibiotikum známe už od roku 1960. Kolistín sa pre potenciálnu nefrotoxicitu po dlhú dobu prakticky nepoužíval. Pôsobí výlučne na gram-negatívne mikroorganizmy a má výrazný a rýchly bakteriocídny účinok závislý od koncentrácie. Jedinečnou vlastnosťou kolistínu je väzba na lipopolysacharid (endotoxín), ktorou sa táto látka v organizme inaktivuje. Dnes prežíva kolistín svoju renesanciu, a to hlavne pre výskyt extrémne rezistentných gram-negatívnych baktérií, ktoré nezriedka ostávajú citlivé už len na toto liečivo. Kolistín sa aplikuje intravenózne (menej toxický prekursor kolistín-metanesulfonát). Dostupnosť kolistínu v tkanivách je však obmedzená (pozri tab. 1). Problématický prienik kolistínu do pľúcneho tkaniva sa pokúša riešiť doplňujúca inhalačná aplikácia. Stanovisko odborníkov k lokálnej inhalačnej terapii doplňujúcej intravenózne podanie je u kolistínu podobne ako aj u aminoglykozidov pre nedostatok preukazných štúdií a nepresvedčivé klinické výsledky stále odmietavé (9). Inhalačná terapia navyše predpokladá prísne kontrolované podmienky aplikácie liečiva. Pri infekciách CNS je pre slabý prienik kolistínu cez hematoencefalickú bariéru potrebné jeho intratekálne podanie. Najlepší antibakteriálny efekt kolistín vykazuje pri infekciách močového traktu, kde sa pri vylučovaní prirodzene koncentruje.

Pre vysoký toxický potenciál sa stále hľadá optimálna a čo najbezpečnejšia schéma systémového podávania kolistínu. Za rozhodujúci farmakologický prediktívny parameter sa považuje AUC_{24}/MIC . Populačné štúdie dokazujú, že pri normálnych obličkových funkciách je u dospelého pre rýchle dosiahnutie a udržanie dostatočných terapeutických sérových hladín potrebné začať liečbu bolusom 9 mil. IU a pokračovať dávkou 3 x 3 (2 x 4,5) mil. IU denne.

Tigecyklín

Tigecyklín je derivát tetracyklínov a zaraďuje sa medzi glycylycyklíny. Podobne ako ostatné tetracyklíny, aj glycylycyklíny majú široké spektrum účinnosti na gram-negatívne, gram-pozitívne a aj atypické patogény. Po intravenóznom podaní aj tigecyklín rýchlo uniká z extracelulárneho priestoru a koncentruje sa v bunkách. Rody *Pseudomonas*, *Proteus* a *Providencia* sú na tigecyklín, rovnako ako na ostatné tetracyklíny primárne rezistentné.

Účinnok je podobne ako u ostatných tetracyklínov podmienený inhibíciou proteosyntézy po väzbe na bakteriálne ribozómy. Na rozdiel od klasických tetracyklínov je však podstatne viac odolný voči aktívnemu vylučovaniu z bunky (eflux) a vďaka vyššej afinite ku ribozómom odoláva aj početným modifikačným ochranným mechanizmom, ktoré podmieňujú rezistenciu baktérií na klasické tetracyklíny. Na gram-pozitívne baktérie pôsobí tigecyklín „in vitro“ primárne bakteriostaticky už vo veľmi nízkych koncentráciách. Vďaka týmto vlastnostiam je liečivo účinné predovšetkým pri infekciách spôsobených multirezistentnými gram-pozitívnymi baktériami, ako sú MRSA stafylokoky, vankomycín rezistentné enterokoky alebo *Streptococcus pneumoniae* rezistentný na penicilín. U multirezistentných gram-negatívnych pôvodcov systémových infekcií ako sú enterobaktérie produkujúce AmpC, ESBL alebo karbapenemázy a multirezistentné acinetobaktérie sú minimálne inhibičné koncentrácie tigecyklínu zvyčajne vyššie. Jeho použitie pri takýchto systémových infekciách ostáva sporné pre príliš nízke hladiny v sére, dosahované pri registrovanom dávkovaní.

Tigecyklín je dostupný v injekčnej forme a je v súčasnosti registrovaný pre liečbu komplikovaných infekcií kože a komplikovaných intraabdominálnych infekcií. Predbežné výsledky však potvrdzujú jeho užitočnosť aj pri komunitných a nemocničných pneumóniách a infekciách močových ciest.

S účinkom liečby u tigecyklínu najlepšie koreluje farmakologický prediktívny parameter $T > MIC$. Pri štandardnej terapii sa odporúča iniciálna saturačná dávka 100 mg s následným dávkovaním 50 mg intravenózne každých 12 hodín. Dĺžka liečby je zvyčajne 5 - 14 dní.

Klinicky a epidemiologicky významné mechanizmy získanej antibiotickej rezistencie

Hlavným problémom súčasnej krízy antibiotík je získaná rezistencia. Jej vznik je dôsledkom indukčných mutácií bakteriálnych génov vplyvom častého používania antibiotík. Vďaka širokému spektru mechanizmov prenosu takýchto génov medzi baktériami dochádza v prostredí antibiotickeho tlaku rýchlo k horizontálnemu aj k vertikálnemu šíreniu a združovaniu génov pre mechanizmy rezistencie. Výsledkom sú početné klony multirezistentných baktérií, s ktorými sa dnes v klinickej praxi možno bežne stretnúť. Ako klinicky a epidemiologicky významné sa označujú mechanizmy rezistencie, ktoré sa môžu rýchlo šíriť a zasahujú kľúčové skupiny antibiotík používaných v humánnej medicíne. Ich poznanie má zásadný význam pre rozhodovanie o stratégiách účelného používania antibiotík v zariadení a aj pre voľbu antibiotickej terapie u konkrétneho pacienta.

Rezistencia na beta-laktámy

Beta-laktámové liečivá majú centrálnu postavenie medzi dnes používanými bakteriocídnymi antibiotikami. Vďaka za to jedinečnému pôsobeniu, ktoré čo do spoľahlivosti a rýchlosti zabíjania vnímavých baktérií nemá medzi ostatnými skupinami antibiotík konkurenciu.

Rezistencia baktérií voči beta-laktámovým antibiotikám je komplexná. U gram-pozitívnych baktérií sa môže typicky vyvinúť kompletná beta-laktámová rezistencia na základe zmeny PBP na formu, na ktorú sa doposiaľ dostupné beta-laktámy nedokážu viazať (PBP2 → PBP2a u stafylokokov, PBP2 → PBP2x, PBP2b u *S. pneumoniae*). Novú alternatívu pri liečbe MRSA so zmenenými PBP2 predstavuje cefalosporín ceftarolín a karbapeném tomopeném, ktoré majú zachovanú afinitu ku alterovaným PBP. Tieto preparáty však na náš trh zatiaľ neprenikli.

Častou, avšak menej významnou príčinou rezistencie gram-pozitívnych baktérií na beta-laktámy je produkcia hydrolytických enzýmov, ktoré štiepia beta-laktámový kruh viacerých starších, menej stabilných molekúl tejto skupiny antibiotík.

U gram-negatívnych baktérií nie je pre beta-laktámovú rezistenciu typická zmena cieľových PBP, spektrum mechanizmov rezistencie je však omnoho pestrejšie. Odolnosť na jednotlivé beta-laktámové molekuly podmieňuje predovšetkým schopnosť baktérií produkovať rozličné hydrolytické enzýmy. Klinická rezistencia môže vzniknúť aj ako dôsledok zmien regulácie fyziologických funkcií gram-negatívnej baktérie, ktoré modifikujú vstup, resp. aktívne vylučovanie beta-laktámov z bunky (poríny, efluxové mechanizmy). Od týchto mechanizmov

rezistencie sa odvíjajú aj antimikrobiálne spektrá účinku konkrétnych beta-laktámových preparátov a stupeň získanej rezistencie klinických izolátov na rôzne beta-laktámy.

Medzi rezistentnými gram-pozitívnymi vyvoláateľmi klinických infekcií u nás dominujú stafylokoky. Tie už na začiatku antibiotickej éry dokázali veľmi rýchlo reagovať na zavedenie penicilínových antibiotík získaním enzýmu penicilináza. Po vyvinutí penicilinázoodolných penicilínových antibiotík stafylokoky ku pôvodnej penicilináze pripojili ešte účinnejší nástroj beta-laktámovej rezistencie. **Oxacilín (metilín)-rezistentné** izoláty *Staphylococcus aureus* (MRSA) aj koagulázo-negatívne stafylokoky (MRCoNS) využívajú zmenu zvyčajnej cieľovej štruktúry pre beta-laktámy (PBP2 na PBP 2a), aby tak získali odolnosť prakticky voči celej skupine beta-laktámových antibiotík. Podľa Slovenskej národnej databázy rezistencie (10) u koagulázo-negatívnych stafylokokov (považujú sa za menej významných pôvodcov ochorení) predstavuje podiel izolátov odolných na beta-laktámy dnes už viac ako 60 %. U *S. aureus* bol podiel MRSA po dlhú dobu nižší a v nemocniciach až do roku 2009 nepresahoval 10 %. Progresia podielu MRSA sa dnes na Slovensku dotýka najmä pracovísk s intenzívnou starostlivosťou, kde ich výskyt dnes u nás presahuje hranicu 20 %. Podiel takýchto kmeňov má trvalo stúpajúcu tendenciu aj v ambulantných podmienkach, kde dnes lokálne dosahuje už 8 % (10).

Z pohľadu možností terapie infekcií vyvolaných stafylokokmi je významná skutočnosť, že novšie preparáty ako sú linezolid a tigecyklín, si na Slovensku stále udržiavajú prakticky 100 %-nú účinnosť na stafylokoky. Laboratórne testovanie potvrdzuje, že časť izolátov MRSA ostáva stále citlivá aj na niektoré staršie liečivá ako sú tetracyklíny, či kombinácia trimetoprim-sulfametoxazol (ko-trimoxazol) (10). Pravdepodobne aj preto si najnovšie protistafylokokové beta-laktámové antibiotiká pôsobiace aj na MRSA kmene (cefalosporíny 5. generácie) zatiaľ cestu na náš trh zatiaľ nenašli a nie sú bežne dostupné.

Streptococcus pneumoniae si v ostatnom období vyslúžil osobitnú pozornosť pre zníženie citlivosti na penicilíny. Na Slovensku sa podiel izolátov s čiastočne zníženou citlivosťou pohyboval v rokoch 2004 až 2016 od 7 % do 19 %. Plne rezistentných izolátov sme v tomto období zaznamenávali od 2 % do 10 % (10). Pneumokokové infekcie, ktoré nie sú spojené s meningitídou, ostávajú aj napriek zníženej laboratórnej citlivosti na penicilín zvyčajne dobre ovplyvniteľné inými beta-laktámovými preparátmi (3-generačné cefalosporíny) podávanými v dostatočne vysokých dávkach. Naproti tomu makrolidy, od ktorých sa očakávalo, že penicilíny pri liečbe pneumokokov zastúpia, vykazujú pri vysokej spotrebe u nás podobne nepriaznivý vývoj rezistencie ako penicilíny.

Rezistencia **gram-negatívnych baktérií** na beta-laktámy je podmienená predovšetkým tvorbou beta-laktamáz, enzýmov ktoré hydrolyzujú aktívne jadro molekuly beta-laktámových antibiotík. Doposiaľ je známych už viac ako 1000 rôznych beta-laktamáz, ktoré sa vďaka mutačným zmenám trvale ďalej diferencujú. Väčšina beta-laktamáz je kódovaná na prenosných genetických elementoch a môže sa preto rýchlo horizontálne šíriť, prípadne aj kombinovať. Podľa afinity ku rôznym beta-laktámovým molekulám ich možno rozdeliť do niekoľkých skupín:

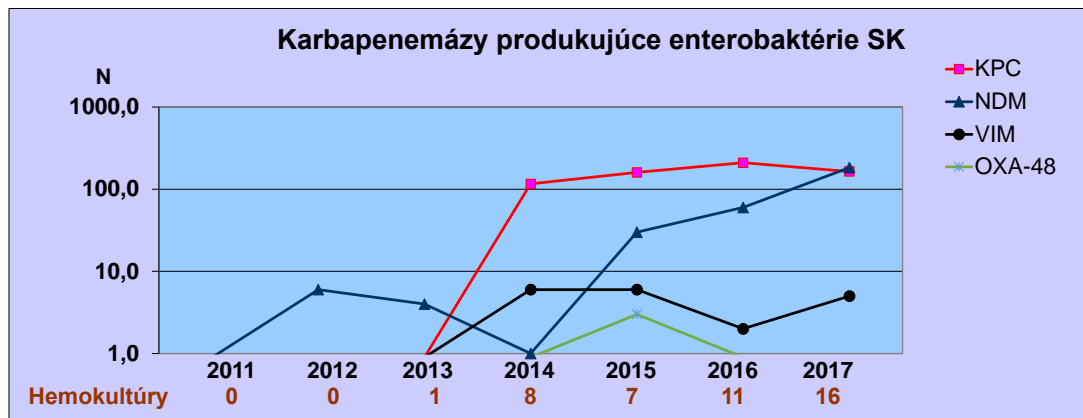
Klasické beta-laktamázy typu *TEM 1-2*, *SHV-1*, *OXA-1* a *PSE-1* a *PSE-4* podmieňujú rezistenciu gram-negatívnych baktérií na základné penicilíny, ktoré tak postupne vytlačujú z preskripcie. Medzi klinickými kmeňmi *Escherichia coli* výskyt plazmidicky prenášaných TEM a SHV beta-laktamáz možno u nás dnes odhadnúť až na 60 % (10). Pre liečbu infekcií vyvolaných takýmito izolátmi predstavujú treťo-generačné cefalosporíny zvyčajne dostatočne spoľahlivú alternatívu.

Po zavedení treťo-generačných cefalosporínov do praxe bolo možné u enterobaktérií, ale aj u *Pseudomonas aeruginosa* už od 80-tych rokov minulého storočia sledovať postupný nárast podielu izolátov s beta-laktamázami, ktoré majú rozšírené spektrum účinku (**ESBL**). Na rozdiel od klasických beta-laktamáz inaktivujú tieto enzýmy aj prakticky všetky druho-, treťo- a štvrt-generačné cefalosporíny a monobaktámy. Prenášajú sa plazmidmi a môžu sa preto

veľmi rýchlo šíriť aj horizontálne. Premorenosť klebsiel takými beta-laktamázami u nás v zdravotníckych zariadeniach dosahuje miestne až 50 %. Podobný, hoci nižší výskyt ESBL enzýmov u klebsiel možno už pozorovať aj v ambulantnej sfére (10). Infekcie vyvolané baktériami produkujúcimi ESBL enzýmy môžu pri čiastočne zachovanej „in vitro“ citlivosti pôvodcu (nižšia minimálna inhibičná koncentrácia) niekedy odpovedať aj na terapiu cefalosporínmi 3. generácie, alebo na kombináciu piperacilínu s tazobaktámom. Spoľahlivú liečbu takýchto infekcií však poskytujú len karbapenémy.

Chromozómové gény *AmpC*, resp. *ClassA*, kódujú penicilinázy a vyskytujú sa u viacerých druhov enterobaktérií (*Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Morganella morganii*, *Serratia* spp. a *Providencia* spp.). Počas terapie treťo-generačnými cefalosporínmi môže u týchto baktérií dôjsť ku nekontrolovanej hyperprodukcii chromozomálnych penicilináz. Ďalším podávaním antibiotika sa hyperprodukcia enzýmov u baktérie môže stabilizovať a kmeň sa môže stať pôvodcom rýchlo sa šíriacich nozokomiálnych nákaz. Preto sa liečba infekcií vyvolaných baktériami nesúcimi *AmpC/ClassA* gény pomocou treťo-generačných cefalosporínov neodporúča (11). Podobný efekt majú *AmpC* gény aj ak sa mobilizovali na plazmidoch (CMY). Mobilizované gény *AmpC/ClassA* sa môžu preniesť prakticky na všetky druhy enterobaktérií. Uvedený mechanizmus rezistencie sa však vyskytuje podstatne zriedkavejšie ako ESBL. Liečba infekcií vyvolaných hyperproducentami chromozomálnych penicilináz sa opiera predovšetkým o štvrtu-generačné cefalosporíny a o karbapenémy.

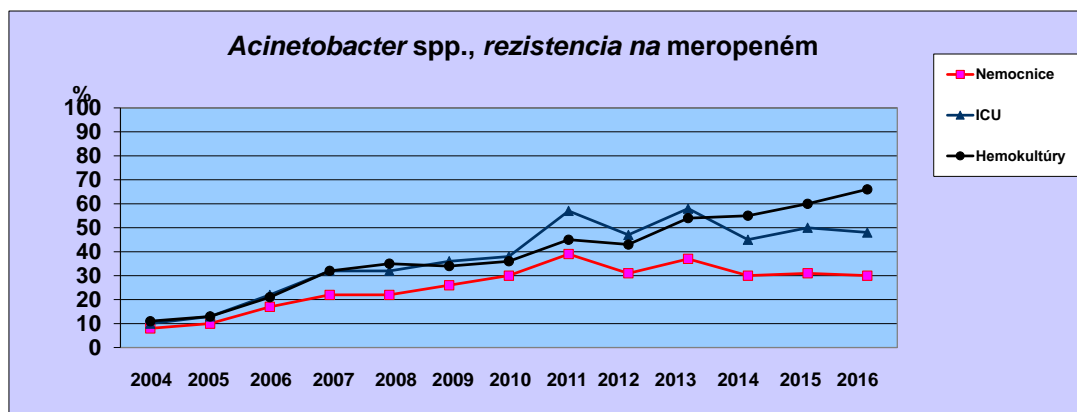
Karbapenemázy predstavujú spomedzi beta-laktamáz najefektívnejší a preto aj najnebezpečnejší typ hydrolytických enzýmov. Degradujú s malými výnimkami všetky beta-laktamové antibiotiká vrátane karbapenémov. U *Pseudomonas aeruginosa* boli karbapenemázy známe už od 90-tych rokov minulého storočia. Pre menšiu invazivitu a postavenie *Ps. aeruginosa* ako príležitostného patogéna sa však po dlhú dobu podceňovali. Klinický význam karbapenemáz sa vo všetkých svojich dôsledkoch prejavil až objavením sa fakultatívne patogénnych príslušníkov čeľade Enterobacteriaceae, na ktorých sa takéto gény preniesli (CRE – karbapeném rezistentné enterobaktérie). Enterobaktérie produkujúce karbapenemázy sa začali v ostatných 10 rokoch celosvetovo šíriť a rýchlo sa dostali aj do európskeho regiónu (12). Výskyt enterobaktérií produkujúcich karbapenemázy bol u nás doposiaľ ojedinelý, avšak postupne narastá. Na Slovensku evidujeme producentov prakticky všetkých najvýznamnejších druhov týchto enzýmov. Epidemiologicky najúspešnejšie sú kmene *K. pneumónie* produkujúce serínové karbapenemázy typu KPC a metalo-betalaktamázy NDM. Výskyt ostatných typov enzýmov (OXA-48, IMP a VIM) je zatiaľ u nás ojedinelý (obr. 2). Pre schopnosť rýchleho šírenia a vytváranie lokálnych epidémií v zdravotníckych zariadeniach najmä kmene *K. pneumoniae* produkujúce KPC, resp. NDM enzýmy predstavujú mimoriadne nebezpečenstvo a môžu sa onedlho stať vážnou hrozbou našich nemocníc. Karbapenemázy sa zvyčajne združujú s inými mechanizmami rezistencie a takéto izoláty potom zvyčajne ostávajú „in vitro“ citlivé už len na kolistín, tigecyklín a prípadne aj na gentamicín. Pokiaľ je antibiotická terapia infekcie vyvolanej CRE nevyhnutná, mala by sa vždy opierať o kombinácie ostávajúcich účinných liečiv: kolistín + aminoglykozid (tigecyklín) alebo aj karbapeném, pokiaľ nie je tento plne rezistentný (13). Pri obvyklej črevnej kolonizácii pacienta je antibiotická eradikácia CRE prakticky nemožná a pokusy o cieleňú dekolonizáciu GIT sa neodporúčajú (14) aj pre možnú indukciu rezistencie voči ostávajúcim účinným antibiotikám. Efektívnu kontrolu šírenia CRE umožňuje len izolácia pacienta a striktné protiepidemické opatrenia (15).



Obrázok 2. Enterobaktérie produkujúce karbapenemázy v Slovenskej republike

Legenda. Údaje o počte CPE izolátov potvrdených v NRC ATB ÚVZ SR počas rokov 2011 – 2017. Čísla v spodnom riadku uvádzajú počet izolácií z hemokultúr.

Aktuálny problém slovenských nemocníc v ostatných rokoch predstavuje aj progresívny nárast rezistencie na karbapenémy u *Acinetobacter* spp., ktorý evidujeme predovšetkým na oddeleniach s intenzívnou starostlivosťou (obr. 3). Karbapenemázy nie sú v tomto prípade hlavnou príčinou rezistencie na karbapenémy. Mechanizmy rezistencie u acinetobakterov sú podstatne komplexnejšie. Rezistencia takýchto izolátov môže byť nezriedka aj extrémna, pričom ostáva zachovaná len „in vitro“ citlivosť len na kolistín. Výber potenciálne účinnej antibiotickej liečby u týchto infekcií je mimoriadne zložitý, podobne ako je tomu u CRE. Pravdepodobnou príčinou prudkého nárastu rezistencie u acinetobakterov je epidemické šírenie multirezistentných klonov v dôsledku ich nedostatočnej epidemiologickej kontroly.



Obrázok 3. Vývoj rezistencie *Acinetobacter* spp. na meropeném v Slovenskej republike

Legenda. Údaje z <http://www.snars.sk> za roky 2004-2016. Počet nemocničných izolátov: 74808.

Glykopeptidy

Z glykopeptidových antibiotík sú v našich podmienkach streptokoky stále spoľahlivo citlivé na vankomycín. Nedávno boli opísané kmene stafylokokov so zhrubnutou peptidoglykanovou vrstvou bunkovej steny, ktoré sa vyznačujú zníženou citlivosťou na glykopeptidy (VISA-vankomycín intermediárny *S. aureus*). Výskyt VISA je síce malý (< 1 %), klinické zlyhania liečby glykopeptidmi však môžu spôsobiť aj častejšie sa vyskytujúce heterorezistentné

subpopulácie VISA, ktoré sa môžu počas terapie glykopeptidmi u pacienta derivovať z pôvodne citlivých kmeňov.

U koaguláza-negatívnych stafylokokov (*S. haemolyticus*) sa možno stretnúť s rezistenciou na teikoplanín, ktorý sa však u nás klinicky používa minimálne. Vankomycín-rezistentné izoláty *Enterococcus faecalis*, ktoré sú postrachom amerických nemocníc, sa doposiaľ na Slovensku pravdepodobne pre pomerne nízku spotrebu glykopeptidov ako pôvodcovia invazívnych ochorení významnejšie nepresadili a stále ich stretávame zriedka. Klinické izoláty *E. faecalis* ostávajú v našich podmienkach aj dnes takmer uniforme citlivé na ampicilín a tigecyklín. Odolnosť voči vankomycínu sa v našich podmienkach týka hlavne izolátov *Enterococcus faecium* (10).

Aminoglykozidy

Enterokoky sú prirodzene rezistentné na nižšie hladiny aminoglykozidov v dôsledku impermeability ich bunkovej membrány. Získanie vysokého stupňa rezistencie (HLR) podmieňuje neúčinnosť aj zaužívaných synergických kombinácií gentamicínu s liečivami, ktoré atakujú bunkovú stenu (penicilíny a glykopeptidy). Podiel enterokokov s vysokou rezistenciou na gentamicín u nás postupne stúpa a u nemocničných izolátov v ostatných rokoch dosiahol až 30 % (10). Laboratórne testovanie HLR pred terapiou závažných infekcií je preto dnes nevyhnutné.

U gram-negatívnych baktérií je rezistencia na aminoglykozidy podmienená impermeabilitou vzácna a zvyčajne spočíva v enzymatickej modifikácii ich molekúl. Induktívna hyperprodukcía chromozomálne kódovaných enzýmov modifikujúcich aminoglykozidy je známa len u niektorých izolátov *Providencia stuartii* a *Serratia* spp. Najčastejšiu príčinu rezistencie gram-negatívnych baktérií na aminoglykozidy preto predstavujú početné transferabilné modifikujúce enzýmy s variabilným účinkom na jednotlivé molekuly skupiny aminoglykozidových antibiotík. Voľba aminoglykozidového liečiva sa preto musí vždy opierať o zistený aktuálny "in vitro" stupeň citlivosti pôvodcu ochorenia.

Fluorochinolóny

Najčastejšou príčinou rezistencie gram-pozitívnych baktérií na fluorochinolóny sú mutácie génov pre ich cieľové enzýmy - DNA gyrázu a topoizomerázu IV, pričom primárnym miestom účinku fluorochinolónov je topoizomeráza IV. Rezistencia u stafylokokov, pneumokokov aj enterokokov vzniká pomerne ľahko. Podľa platných odporúčaní by sa preto fluorochinolóny mali pri infekciách spôsobených uvedenými mikroorganizmami používať len vtedy, ak iné možnosti terapie zlyhajú, alebo sú kontraindikované (11) a „in vitro“ citlivosť by sa mala počas liečby opakovane kontrolovať.

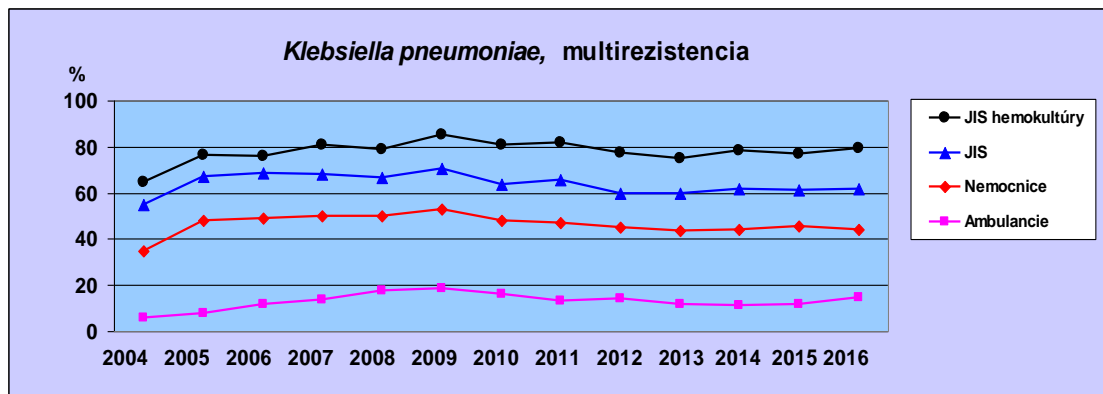
Napriek pôvodne vynikajúcej účinnosti fluorochinolónov na gram-negatívne baktérie (primárny efekt na DNA gyrázu) aj u týchto mikroorganizmov došlo po zavedení fluorochinolónov do terapie k rýchlemu nárastu rezistencie v dôsledku početných bodových mutácií v génoch pre oba cieľové enzýmy. Za jednu z možných príčin rýchleho vývoja získanej rezistencie sa považujú aj pôvodne nevhodne určené hranice pre klinickú interpretáciu citlivosti (vysoké break-pointy), a z toho vyplývajúce počiatkovo používané príliš nízke dávkovanie fluorochinolónov. Ku vysokej spotrebe fluorochinolónov a následnému nárastu rezistencie nepochybne prispieva aj ich nízka cena a dostupnosť pre ambulantnú liečbu (perorálne formy). Progresívnu stratu účinnosti fluorochinolónov možno dnes pozorovať tak u nemocničných aj u komunitných izolátov baktérií. Z enterobaktérií sa týka najmä klebsiel a najčastejšie izolovaných *E. coli*. Podobný trend však možno pozorovať aj u všetkých ostatných klinicky významných gram-negatívnych baktérií (10). „In vitro“ kontrola citlivosti na fluorochinolóny je preto v súčasnosti nevyhnutná pri liečbe všetkých infekcií vyvolaných gram-negatívnymi baktériami.

Multirezistencia

Združovanie mechanizmov rezistencie a z toho rezultujúca multirezistencia vyvolávateľa ochorenia (súčasná rezistencia na liečivá v 3 a viac nepríbuzných skupinách antibiotík) patrí pre obmedzené možnosti voľby účinnej liečby medzi obávané situácie najmä na oddeleniach s intenzívnou starostlivosťou. Multirezistentné izoláty často disponujú aj vysokou virulenciou a kontagiozitou. Vo svojich dôsledkoch sa infekcie takýmito kmeňmi nevyhnutne spájajú s vyššou morbiditou, vyššou letalitou a s predĺžením hospitalizácie pacientov.

Spomedzi gram-pozitívnych baktérií sa s multirezistenciou možno stretnúť u enterokokov, ktoré už pre širokú primárnu rezistenciu charakterizuje obmedzený výber použiteľných liečiv. MRSA stafylokoky a *S. pneumoniae* rezistentné na penicilíny v našich podmienkach ostávajú zvyčajne citlivé na ďalšie dostupné liečivá (vankomycín, linezolid, ale aj tetracyklíny a trimetoprim-sulfametoxazol).

Problémovými multirezistentnými baktériami sú u nás predovšetkým gram-negatívne mikroorganizmy ako sú *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. a *Pseudomonas aeruginosa*. Ak je v Európskej únii podiel multirezistentných izolátov *Klebsiella pneumoniae* izolovaných z hemokultúr približne 17 % (15), v slovenských nemocniciach zaznamenávame už po dlhú dobu (obr. 4) takmer 3-násobne vyšší podiel takýchto izolátov (10).



Obrázok 4. Vývoj rezistencie *K. pneumoniae* na 3 a viac skupín antibiotických látok (%) v Slovenskej republike

Legenda. Údaje z <http://www.snars.sk> za roky 2004-2016. Počet ambulantných izolátov: 214431, počet nemocničných izolátov: 245867.

Gram-negatívne nefermentujúce baktérie, osobitne nemocničné izoláty *Ps. aeruginosa* a *Acinetobacter* spp. často sprevádza mimoriadne široké spektrum rezistencie.

Popri kombinácii vyššie spomínaných individuálnych mechanizmov rezistencie tu ku multirezistencii môžu významne prispievať aj reaktívne zmeny fyziologických funkcií bakteriálnej bunky. Ide predovšetkým o **hyperaktiváciu efluxových mechanizmov** a **defekty porínových transportných mechanizmov**. Zmena týchto fyziologických funkcií bakteriálnej bunky pôsobí málo špecificky, a preto sú zvyčajne atakované súčasne viaceré skupiny antibiotických látok. Armamentárium antibiotických liečiv, ktoré odolávajú mechanizmom efluxu je dnes veľmi obmedzené. Novo vyvinuté kombinované liečivo ceftolozan-tazobaktám, ktoré odoláva popri beta-laktamázam (okrem karbapenemáz) aj efluxovým mechanizmom, by mohlo byť pomocou predovšetkým pri liečbe infekcií vyvolaných polyrezistentnými kmeňmi *Ps. aeruginosa*.

Z pohľadu liečby infekcií vyvolaných multirezistentnými gram-negatívnymi baktériami je potrebné zdôrazniť, že eradikačná antibiotická terapia je indikovaná len pri klinicky potvrdenom ochorení vyvolanom takouto baktériou. Zdržanlivosť pri indikovaní antibiotickej terapie

je nutná aj napriek skutočnosti, že odlišenie klinickej infekcie od kolonizácie môže byť v individuálnych prípadoch zložité. Ak ide o kolonizáciu, zásadne sa vyhýbame použitiu ostávajúcich účinných antibiotických látok pre možnú rýchlu indukciu rezistencie na podané antibiotikum. Črevná kolonizácia multirezistentnými gram-negatívnymi baktériami je častá a obvykle vzdoruje eradikácii antibiotikami. Preto sa pokusy o selektívnu črevnú dekontamináciu antibiotikami u extrémne rezistentných gram-negatívnych baktérií, ako je uvedené už vyššie, neodporúčajú.

Záver

Moderná intenzívna medicína sa ani dnes nedokáže zaobísť bez antibiotík. Letalita závažných infekcií, najmä infekcií krvného prúdu a pneumónií závisí od včasného podania účinného liečiva v dostatočných dávkach. V situácii globálneho šírenia multirezistentných patogénov a chýbania nových efektívnych antibiotík sa účinná iniciálna empirická liečba závažných infekcií stáva stále zložitejšou. Rozhodnutie o podaní antibiotika musí navyše zohľadňovať dnes aj naliehavý aspekt zachovania účinnosti a revitalizácie existujúcich antimikrobiálnych liečiv. Komplex princípov a opatrení na optimalizáciu používania antibiotík sa združuje pod pojem „antibiotic stewardship“. Integruje popri nových poznatkoch o bakteriálnych pôvodcoch infekčných ochorení a o mechanizmoch antibiotickej rezistencie predovšetkým optimálne využívanie farmakodynamických a farmakokinetických vlastností jednotlivých antimikrobiálnych liečiv. Voľba stratégie a taktiky antibiotickej liečby sa nezaobíde ani bez poznania špecifickej miestnej epidemiologickej situácie rezistencie na príslušnom oddelení, či v nemocnici. Pribúdajúce infekcie spôsobené multirezistentnými nozokomiálnymi kmeňmi si tak vynucujú účinnú tímovú spoluprácu klinika, mikrobiológa, klinického farmakológa a aj nemocničného epidemiológa.

Osud antibiotík a budúcnosť antibiotickej liečby závisí predovšetkým od uvážlivého používania týchto liekov. Rozhodnutiu o podaní antibiotika by mala vždy predchádzať komplexná úvaha o tom, aký mikroorganizmus je pôvodcom ochorenia, akými mechanizmami rezistencie disponuje (môže disponovať) a čo má byť konečným cieľom antiinfekčnej terapie (rýchla eradikácia pôvodcu, kontrola infekčného procesu, zmiernenie príznakov infekcie). Vopred treba rozhodnúť, akým spôsobom možno najlepšie zvolený cieľ u daného pacienta dosiahnuť. Rovnako je nutné zvážiť, či prínos liečby bude prevyšovať nad možnými negatívnymi dôsledkami aplikácie antibiotík, a to tak pre pacienta, ako aj pre nežiadúci vývoj rezistencie. Nadmerné, ľahkovážne, alebo schematické používanie antibiotík môže mať za následok, že účinné antibiotiká budú v budúcnosti chýbať pri život zachraňujúcej liečbe iných pacientov.

Literatúra

1. WHO: http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/en/
2. Fair RJ, Tor Y. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. *Perspectives in Medicinal Chemistry* 2014;6:25-64.
3. Martin-Loechens I, et al. Antibiotic therapy in the critically ill - expert opinion of the Intensive Care Medicine Scientific Subcommittee of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:215-220.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. Stockholm: ECDC; 2016.
5. Tängdén T, et al. The role of infection models and PK/PD modelling for optimising care of critically ill patients with severe infections. *Intensive Care Med* 2017;43:1021-1032.
6. Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. *Virulence* 2016;7:267-279.
7. MacFadden D.R, et al. Utility of Prior Cultures in Predicting Antibiotic Resistance of Bloodstream Infections Due to gram-negative Pathogens: A Multicenter Observational Cohort Study. *Clin. Microbiol Inf* 2017, DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.07.032>

8. Li RC, Zhu M, Schentag JJ. Achieving an optimal outcome in the treatment of infections. The role of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. *Clin. Pharmacokinet* 1999; 37:1-16.
9. Rello J, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:629-639.
10. Úrad verejného zdravotníctva SR. Slovenský národný systém sledovania antibiotickej rezistencie (SNARS). <http://www.snars.sk>.
11. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0, 2017. <http://www.eucast.org>.
12. Cantón R, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin. Microbiol. Infect* 2012;18:413-431.
13. Falagas MD, et al. Antibiotic Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Systematic Evaluation of the Available Evidence. *Antimicrob. Agents Chemother* 2014;58: 654-663.
14. Zuckerman T. et al. SCT in patients with carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single center experience with oral gentamicin for the eradication of carrier state. *Bone Marrow transplant* 2011;46:1226-1230.
15. MZ SR: Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre diagnostiku a protiepidemické opatrenia pri výskyte bakteriálnych pôvodcov infekčných ochorení s klinicky a epidemiologicky významnými mechanizmami rezistencie. Vestník MZ SR 2014-27-32, vydané 25. júna 2014.
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2016.

Patient Blood Management

- The Frankfurt PBM Program -

Kai Zacharowski, Christoph Füllenbach, Jessica Raic, Dania Fischer, Christian F. Weber,
Patrick Meybohm

Introduction

The University Hospital Frankfurt has started a Patient Blood Management (PBM) project in 2013. The benefits of PBM, i.e.: reduced mortality, less complications, shorter hospitalization and reduced costs, of which especially the patients, but also the doctors and the hospital management profit, are promising. This text provides a brief overview on the three main pillars of this PBM project, which has been successfully incorporated into perioperative care [1]. A concrete example is the introduction of smaller blood sampling vials. This has become a milestone to exhibit how a co-operation of hospital management, laboratory medicine, surgical and anesthesiology departments and other stakeholders can induce a win-win-situation for patients as well as the hospital itself. By reducing the volume of the standard sampling vials by 10 milliliters, total diagnostic blood sampling has been reduced by 2500 liters per year at the University Hospital Frankfurt, positively impacting both the clinical outcome of patients and hospital economics.

What is Patient Blood Management?

Patient Blood Management is an evidence-based multidisciplinary approach to target modifiable risk factors for adverse patient outcome: anemia, perioperative blood loss and blood transfusions. The concept focuses on preoperative management of anemia, blood-sparing techniques and adequate blood product utilization. **The superior objective is to optimize patient outcome.** PBM actively promotes a patient-centred transfusion approach, shifting focus from blood product to patient needs. Hitherto, beneficial effects of the implementation of a multimodal PBM into routine clinical care have been demonstrated by various large, often prospective multicentered studies [1-5]. Based on data of more than 120,000 patients enrolled during the Frankfurt PBM project, the implementation of PBM was furthermore demonstrated to be safe [1].

Even though PBM was initially developed for elective surgical procedures, with proper modifications the concept can be applied to the field of emergency medicine [6-9].

First pillar of PBM: Management of preoperative anemia

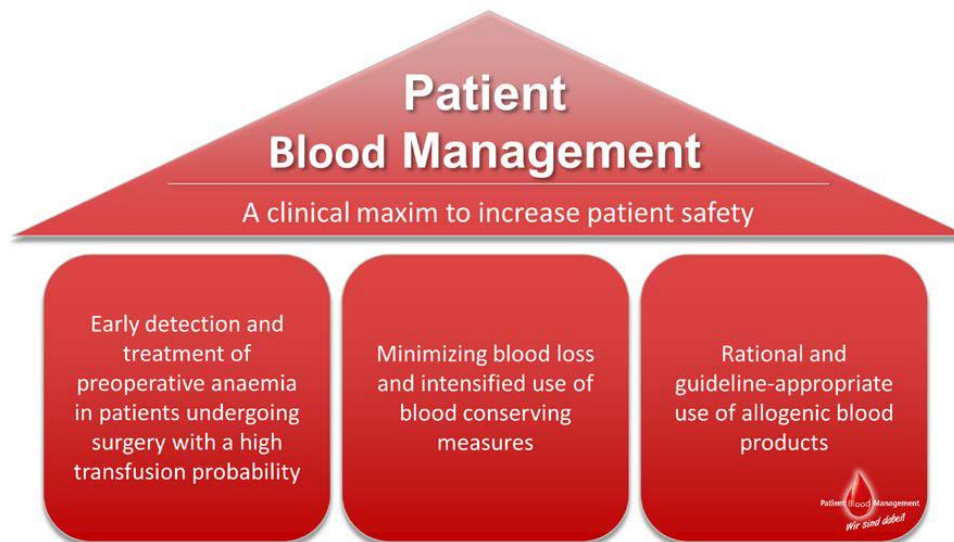
According to the **World Health Organization**, anemia is defined as a hemoglobin-(Hb) level <12 g/dl in women and <13 g/dl in men, respectively. Between 10 and 50% of surgical patients suffer from (previously undiagnosed) anemia [10]. For patients undergoing cancer treatment, anemia prevalence is even higher, peaking at 75% [11]. In general, the prevalence of anemia is dependent on the patient's age, sex, underlying disease, and on the surgical procedure [10, 12, 13]. Preoperative anemia, even in mild form (Hb-level >10 g/dl) is associated with an increased likelihood of blood transfusion as well as an increased perioperative morbidity and mortality [14-19]. Hence, preoperative anemia is a serious condition, demanding for a standardized algorithm to timely manage detection, evaluation, and treatment.

Pathology, detection, evaluation and treatment of anemia

Anemia is more frequent in women than in men, with approximately every third incidence being caused by **iron deficiency - which is treatable** [13, 20-29]. Nevertheless, anemia can also be caused by underlying chronic inflammation, chronic disease such as cancer or renal insufficiency or nutritional deficiencies [13, 15, 30].

A primary aim of PBM is to detect, evaluate and treat preoperative anemia, as it puts patients at risk of allogeneic blood transfusion and is an independent risk factor for an increased morbidity and mortality [14-19, 31]. This is of particular importance if major blood loss or allogeneic blood transfusions are expected during surgery [32-34].

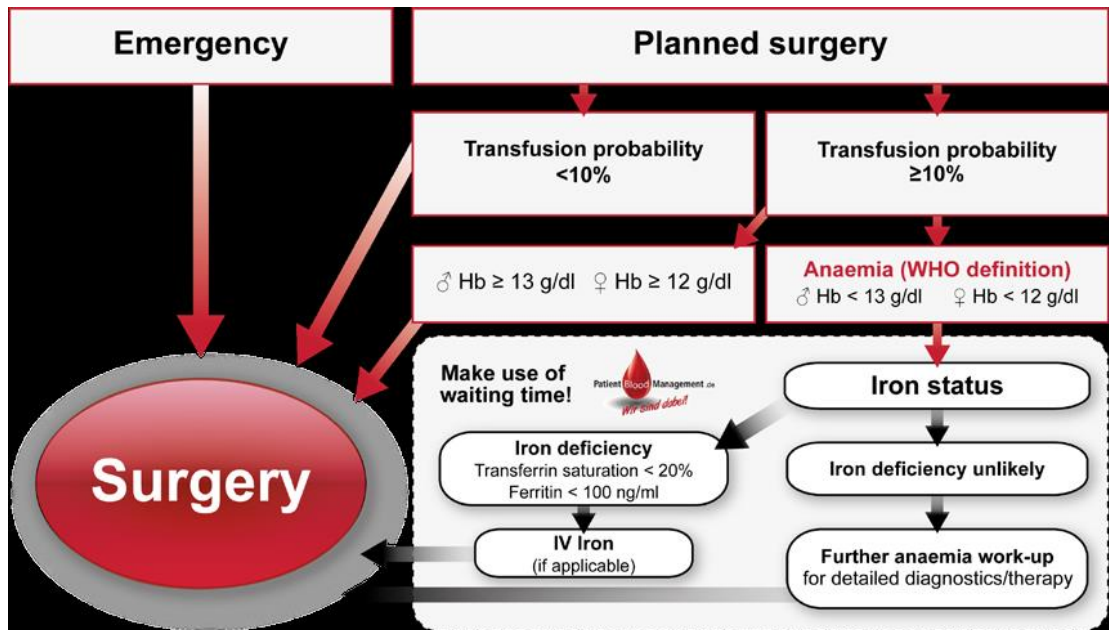
The following flow chart depicts the algorithm used to manage preoperative anemia at the University Hospital in Frankfurt, Germany. Patients scheduled for elective surgery are screened for anemia depending on the expected transfusion risk (>10%; evaluated from retrospective data). A differential diagnosis based on further laboratory evaluation should be initiated as soon as low Hb-levels (<12 g/dl in women and <13 g/dl in men, respectively) are detected. The first step to detect the underlying cause of anemia is to assess the iron status, primarily by measuring transferrin saturation (TSAT) and ferritin. If a deficiency of iron is detected, i.v. iron therapy is initiated. In fact, in the United Kingdom, preoperative treatment of iron deficiency anemia by iron supplementation already marks an integral part of the quality standards on blood transfusion, published by the *National Institute for Health and Care Excellence* [35]. If no iron deficiency is detected further work-up including the analysis of creatinine, vitamin B12 and folic acid is needed [34, 36, 37]. Depending on the diagnosis, treatment with vitamin B12, folic acid and/ or erythropoietin might be indicated [34, 38]. Due to the known side effects, allogeneic blood transfusions should only be the “ultima ratio” to treat anemia.



Second pillar of PBM: Minimize blood loss

Perioperative blood loss is independently linked to increased morbidity and mortality [39]. Therefore, the most appropriate and best surgical, anesthetic and any further blood sparing techniques must be used to minimize blood loss and transfusion requirements during both the intra- and the postoperative period. The following measures should be mandatory:

- Evaluate need of platelet aggregation inhibitors or other anticoagulants
- Restrictive blood sampling
- Blood sparing surgical techniques
- Maintaining normothermia/hemostasis
- Optimal coagulation management: point-of-care coagulation testing
- Use of cell saver
- Use of anti-hyperfibrinolytic agents



Anesthetic and Surgical Techniques

The experience and skills of the surgeon are one of the most important factors that influence amount of intraoperative blood loss [40]. Furthermore, as “*Blood that is not lost does not have to be replaced*” [41] maintaining adequate hemostasis is vital when it comes to minimizing potential complications related to blood loss. Patients undergoing major surgery, especially cardiovascular surgery, are at an increased risk of perioperative coagulopathy. Coagulopathy should be treated efficiently using algorithm-based hemotherapy, ideally supported by point-of-care testing (POC) [42, 43]. POC in comparison to the conventional laboratory coagulation analysis has been demonstrated to be much faster and to allow a more comprehensive diagnosis of the underlying condition. Conventional laboratory testing not only takes about 40-90 min to be performed and to diagnose coagulation, but may also not truly reflect the patient’s current state of coagulation [44-46]. Conventional lab tests like aPTT and INR/Quick are of limited diagnostic value because they focus on the initial formation of thrombin in plasma, unaffected by any corpuscular elements. The platelet count result is a quantitative measure and is unable to indicate any preexisting, drug-induced, or perioperative acquired platelet dysfunction. In contrast, POC tests demonstrated a shorter turnaround time (about 10-25 min) and provide detailed insights into the underlying problem. POC mainly consists of two components: aggregometric measures and viscoelastic POC techniques [47].

Aggregometric measures (performed amongst others with the PFA-100/200®, VerifyNow® or Multiplate® devices) are used to screen for disorders of primary hemostasis. Viscoelastic POC techniques (performed amongst others with the TEG® or ROTEM® devices) measure duration, dynamics and stability of clot formation. An important advantage of viscoelastic techniques is that hyperfibrinolysis can be detected directly [48]. These POC coagulation devices are helpful in identifying the cause of bleeding and to indicate hemostatic therapy. Implementation of POC-guided hemotherapy algorithms has been shown to reduce the number of RBC transfusions in coagulopathic cardiac surgery patients. Furthermore, POC testing may lead to a reduction of postoperative blood loss, an improvement of patient’s clinical outcome and a reduction of primary and secondary costs of hemotherapy [44].

Restrictive blood sampling is yet another very important technique to reduce the amount of blood loss. Each drop of blood is valuable and greatest care should be taken to save patients’ resources [49].

Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion

Cell salvage and re-infusion of autologous blood has shown to be safe and effective in reducing the need for allogeneic blood transfusions in a variety of patients [12, 50-52]. For instance, by using Cell Saver® systems during surgical procedures the rate of exposure to allogenic RBC transfusion can be reduced significantly by a relative 39%, as recently demonstrated in a meta-analysis including patients from 47 randomised trials [51]. In fact, when data analysis was 8 focused on orthopaedic surgeries only, an even higher reduction of a relative 57% could be demonstrated. A contraindication when using cell salvage is bacterial contamination of the suctioned blood. In cancer surgery, cell salvage is also contraindicated, unless radiation of salvaged blood can be provided or leukoreduction filters are used [53, 54].

Third pillar of PBM: Adequate hemotherapy

Blood transfusion, when used appropriately, is considered a life saving measure. Nevertheless, blood transfusion may be associated with various perioperative complications and risks: i.e. prolonged wound healing, infection, transfusion-associated circulatory overload, transfusion-related acute lung injury, myocardial infarction, systemic inflammatory response and significant immunomodulation [12, 55-57]. PBM optimizes the use of blood products by setting new as well as promoting adherence to already existing guidelines and standards [12, 58-60]. RBC transfusion is considered to be beneficial if Hb-levels are <6 g/dl. If, however, Hb-levels are >8 g/dl the transfusion of allogenic blood products in most medical settings is only indicated under specific circumstances [60]. In fact, randomized controlled trials demonstrated that for most patients a liberal transfusion strategy was not beneficial compared to a more restrictive strategy [61-63]. Importantly, allogenic RBC should strictly be transfused to avert hypoxic anemia. Hence, close monitoring of other signs for hypoxic anemia such as the oxygen extraction rate or hemodynamic parameters, including physiological triggers such as unclear tachycardia, unclear hypotension, low mixed venous oxygen saturation need to be considered during the process of decision-making [41, 64]. To prevent unnecessary blood transfusion and to improve clinical outcomes it is important to establish appropriate decision thresholds and restrictive transfusion strategies, for example transfusion checklists for blood therapy administration [65]. The transfusion trigger depicted above is currently used at the University Hospital in Frankfurt, Germany.

Costs and potential future shortage of RBC

Blood transfusion is considered one of the most expensive treatments in medical practice today accounting for almost 5% of the total of health care costs [66]. Reported costs per unit of RBC is anywhere from \$270 and \$780, depending on the blood type unit, and any further cost including transportation, storage, materials, laboratory testing, etc. [67]. Transfusion medicine may see an exponential cost increase in the near future, since the supply of allogeneic blood is limited and the number of donors is getting smaller, whereas the average number of patients is growing [68]. At the same time, the transfusion of allogenic blood has been recognized as one of the most overused therapies worldwide [69]. Therefore, it is very important to optimize the use of blood products not only to reduce overall costs but also to counteract the shortage of blood supplies available and most importantly to reduce post-transfusion patient morbidity and mortality.

Conclusions

PBM aims to improve individual patient safety by targeting risk factors for adverse outcomes. The three main pillars of PBM focus on (1) optimization of anemia, (2) reduced blood loss and (3) adequate hemotherapy.

Checklist of transfusion triggers

For each RBC the transfusion trigger must be stated!

(Exception: massive transfusion)

Hb < 6 g/dl

Independent of ability to tolerate anaemia

Hb 6 - 8 g/dl


Evidence of anaemic hypoxia
(Tachycardia, hypotension, ECG-ischæmia, lactic acidosis)

Ability to tolerate anaemia impaired, existing risk factors
(CHD, cardiac insufficiency, cerebral-vascular disease)

Other indicators:.....

A transfusion of RBC at *Hb > 8 g/dl* is associated with an unknown benefit-risk ratio!

Hb > 8 g/dl (Indication only in individual cases; very low level of evidence, 2C)



Patient Blood Management Checklist for Transfusions in Adults

Preoperative

- Transfusion risk > 10 %?
- Investigate, diagnose and treat anaemia
- Discontinue anti-coagulation?
- Discontinue antiplatelet drugs
- Crossmatch RBCs

Intraoperative

- Restrictive transfusion triggers
- Normothermia
- Coagulation management (pH > 7.2, Ca²⁺ > 1.2)
- Point-of-Care diagnostics: ROTEM, Multiplate
- Tranexamic acid, desmopressin
- Cell saver
- Normovolemia
- Optimize cardiac output
- Minimize blood samples
- Cardiac surgery: Hemokonzentration? Postfiltration?

Postoperative

- Restrictive transfusion triggers
- Normothermia
- Coagulation management (pH > 7.2, Ca²⁺ > 1.2)
- Cell Saver
- Tranexamic acid, desmopressin
- Normovolemia
- Optimize cardiac output
- minimize the frequency and volume of blood sampling for laboratory testing

Abbreviations

| | |
|--|------------------------------|
| aPTT activated partial thromboplastin time | PBM patient blood management |
| Hb hemoglobin | POC point-of-care |
| INR International normalized ratio | RBC red blood cell |
| i.v. intravenous | TSAT transferrin saturation |

References

1. Meybohm, P., et al., *Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome: A Prospective, Multicenter Cohort Study With a Noninferiority Design*. *Ann Surg*, 2016. **264**(2): p. 203-11.
2. Freedman, J., et al., *Experience of a network of transfusion coordinators for blood conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC])*. *Transfusion*, 2008. **48**(2): p. 237-250.
3. Gross, I., et al., *Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome*. *Transfusion*, 2015. **55**(5): p. 1075-81.
4. Leahy, M.F., et al., *Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals*. *Transfusion*, 2017. **57**(6): p. 1347-1358.
5. Theusinger, O.M., et al., *Patient blood management in orthopaedic surgery: a four-year follow-up of transfusion requirements and blood loss from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland*. *Blood Transfus*, 2014. **12**(2): p. 195-203.
6. Gombotz, H., *Patient-Blood-Management-Konzept*, in *Patient Blood Management: Individuelles Behandlungskonzept Zur Reduktion Und Vermeidung Von Anämie Und Blutverlust Sowie Zum Rationalen Einsatz Von Blutprodukten*. 2013, Thieme: Stuttgart. p. 47-52.
7. Füllenbach, C., K. Zacharowski, and P. Meybohm, *Improving outcome of trauma patients by implementing patient blood management*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017. **30**(2): p. 243-249.
8. Theusinger, O.M., P. Stein, and D.R. Spahn, *Applying 'Patient Blood Management' in the trauma center*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014. **27**(2): p. 225-32.
9. Geissler, R.G., et al., *Utilisation of Blood Components in Trauma Surgery: A Single-Centre, Retrospective Analysis before and after the Implementation of an Educative PBM Initiative*. *Transfus Med Hemother*, 2015. **42**(2): p. 83-9.
10. Munoz, M., et al., *Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management*. *Blood Transfusion*, 2015. **13**(3): p. 370-379.
11. Ludwig, H., et al., *The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients*. *Eur J Cancer*, 2004. **40**(15): p. 2293-306.
12. Goodnough, L.T. and A. Shander, *Patient blood management*. *Anesthesiology*, 2012. **116**(6): p. 1367-76.
13. Kassebaum, N.J., et al., *A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010*. *Blood*, 2014. **123**(5): p. 615-24.
14. Gruson, K.I., et al., *The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture*. *J Orthop Trauma*, 2002. **16**(1): p. 39-44.
15. Guralnik, J.M., et al., *Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia*. *Blood*, 2004. **104**(8): p. 2263-8.12
16. Musallam, K.M., et al., *Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study*. *Lancet*, 2011. **378**(9800): p. 1396-407.
17. Endres, H.G., et al., *Prevalence of anemia in elderly patients in primary care: impact on 5-year mortality risk and differences between men and women*. *Curr Med Res Opin*, 2009. **25**(5): p. 1143-58.
18. von Heymann, C., et al., *Does the severity of preoperative anemia or blood transfusion have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery?* *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016.
19. Leichtle, S.W., et al., *Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes?* *J Am Coll Surg*, 2011. **212**(2): p. 187-94.
20. Goodnough, L.T., et al., *Prevalence and classification of anemia in elective orthopedic surgery patients: implications for blood conservation programs*. *Vox Sang*, 1992. **63**(2): p. 90-5.
21. Goodnough, L.T. and S.L. Schrier, *Evaluation and management of anemia in the elderly*. *Am J Hematol*, 2014. **89**(1): p. 88-96.

22. Camaschella, C., *Iron-deficiency anemia*. N Engl J Med, 2015. **372**(19): p. 1832-43.
23. Froessler, B., et al., *The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial*. Ann Surg, 2016. **264**(1): p. 41-6.
24. Meybohm, P., et al., *Feasibility and efficiency of a preoperative anaemia walk-in clinic: secondary data from a prospective observational trial*. Br J Anaesth, 2017. **118**(4): p. 625-626.
25. Munoz, M., et al., *International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency*. Anaesthesia, 2017. **72**(2): p. 233-247.
26. Ng, O., et al., *Iron therapy for pre-operative anaemia*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): p. Cd011588.
27. Quinn, E.M., et al., *Correction of iron-deficiency anaemia in colorectal surgery reduces perioperative transfusion rates: A before and after study*. Int J Surg, 2017. **38**: p. 1-8.
28. Quintana-Diaz, M., et al., *A fast-track anaemia clinic in the Emergency Department: feasibility and efficacy of intravenous iron administration for treating sub-acute iron deficiency anaemia*. Blood Transfus, 2016. **14**(2): p. 126-33.
29. Shander, A., et al., *Iron deficiency anemia--bridging the knowledge and practice gap*. Transfus Med Rev, 2014. **28**(3): p. 156-66.
30. Weiss, G. and L.T. Goodnough, *Anemia of Chronic Disease*. The American Journal of Medicine, 2005. **352**(10): p. 1011-1023.
31. Gombotz, H., *Patient Blood Management: A Patient-Orientated Approach to Blood Replacement with the Goal of Reducing Anemia, Blood Loss and the Need for Blood Transfusion in Elective Surgery*. Transfus Med Hemother, 2012. **39**(2): p. 67-72.
32. Goodnough, L.T., et al., *Detection, evaluation, and management of anemia in the elective surgical patient*. Anesth Analg, 2005. **101**(6): p. 1858-61.13
33. Clevenger, B. and T. Richards, *Pre-operative anaemia*. Anaesthesia, 2015. **70 Suppl 1**: p. 20-8, e6-8.
34. Kotze, A., et al., *British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia*. Br J Haematol, 2015. **171**(3): p. 322-31.
35. Excellence, N.I.f.H.a.C. *Blood transfusion - Quality standard 138*. 2016 [cited 2017 27.02.]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs138>.
36. Goodnough, L.T., Manaitis, A., Earnshaw, P., NATA Consensus Development Working Group *Management of preoperative anaemia in patients undergoing elective surgery*. ISBT Science Series, 2010(5): p. 120-124.
37. Kdoqi, *KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target*. Am J Kidney Dis, 2007. **50**(3): p. 471-530.
38. Goodnough, L.T., et al., *Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines*. Br J Anaesth, 2011. **106**(1): p. 13-22.
39. Carson, J.L., et al., *Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity*. Lancet, 1996. **348**(9034): p. 1055-60.
40. Moonen, A.F., T.D. Neal, and P. Pilot, *Peri-operative blood management in elective orthopaedic surgery. A critical review of the literature*. Injury, 2006. **37 Suppl 5**: p. S11-6.
41. Kleinert, K., et al., *Alternative procedures for reducing allogeneic blood transfusion in elective orthopedic surgery*. HSS J, 2010. **6**(2): p. 190-8.
42. Weber, C.F., M. Klages, and K. Zacharowski, *Perioperative coagulation management during cardiac surgery*. Curr Opin Anaesthesiol, 2013. **26**(1): p. 60-4.
43. Vivacqua, A., et al., *Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both?* Ann Thorac Surg, 2011. **91**(6): p. 1780-90.
44. Weber, C.F., et al., *Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients*. Anesthesiology, 2012. **117**(3): p. 531-47.
45. Ganter, M.T. and C.K. Hofer, *Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices*. Anesth Analg, 2008. **106**(5): p. 1366-75.
46. Winearls, J., et al., *Targeted Coagulation Management in Severe Trauma: The Controversies and the Evidence*. Anesth Analg, 2016. **123**(4): p. 910-24.
47. Toulon, P., et al., *Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study*. Thromb Haemost, 2009. **101**(2): p. 394-401.

48. Dirkmann, D., K. Gorlinger, and J. Peters, *Assessment of early thromboelastometric variables from extrinsically activated assays with and without aprotinin for rapid detection of fibrinolysis*. *Anesth Analg*, 2014. **119**(3): p. 533-42.
49. Fischer, D., K.D. Zacharowski, and P. Meybohm, *Savoring every drop - Vampire or Mosquito?* *Crit Care*, 2014. **18**(3): p. 306.14
50. Wang, G., et al., *The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials*. *Anesth Analg*, 2009. **109**(2): p. 320-30.
51. Meybohm, P., et al., *Washed cell salvage in surgical patients: A review and meta-analysis of prospective randomized trials under PRISMA*. *Medicine*, 2016. **95**(31): p. e4490.
52. Takagi, H., et al., *Intraoperative autotransfusion in abdominal aortic aneurysm surgery: Meta-analysis of randomized controlled trials*. *Archives of Surgery*, 2007. **142**(11): p. 1098-1101.
53. Waters, J.H., *Indications and contraindications of cell salvage*. *Transfusion*, 2004. **44**(12 Suppl): p. 40S-4S.
54. Kumar, N., et al., *Use of intraoperative cell-salvage for autologous blood transfusions in metastatic spine tumour surgery: a systematic review*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(1): p. e33-41.
55. Bernard, A.C., et al., *Intraoperative transfusion of 1 U to 2 U packed red blood cells is associated with increased 30-day mortality, surgical-site infection, pneumonia, and sepsis in general surgery patients*. *J Am Coll Surg*, 2009. **208**(5): p. 931-7, 937 e1-2; discussion 938-9.
56. Kopko, P.M. and P.V. Holland, *Transfusion-related acute lung injury*. *Br J Haematol*, 1999. **105**(2): p. 322-9.
57. Shander, A. and L.T. Goodnough, *Why an alternative to blood transfusion?* *Crit Care Clin*, 2009. **25**.
58. Kozek-Langenecker, S.A., et al., *Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016*. *Eur J Anaesthesiol*, 2017. **34**(6): p. 332-395.
59. Callum, J.L., et al., *The AABB recommendations for the Choosing Wisely campaign of the American Board of Internal Medicine*. *Transfusion*, 2014. **54**(9): p. 2344-52.
60. Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats, *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten*. 2014. 4. überarbeitete Auflage.
61. Carson, J.L., P.A. Carless, and P.C. Hebert, *Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **4**: p. CD002042.
62. Carson, J.L., et al., *Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial*. *Lancet*, 2015. **385**(9974): p. 1183-1189.
63. Holst, L.B., et al., *Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis*. *BMJ*, 2015. **350**: p. h1354.
64. Orlov, D., et al., *The clinical utility of an index of global oxygenation for guiding red blood cell transfusion in cardiac surgery*. *Transfusion*, 2009. **49**(4): p. 682-8.
65. Goodnough, L.T., et al., *Improved blood utilization using real-time clinical decision support*. *Transfusion*, 2014. **54**(5): p. 1358-65.
66. Shander, A., et al., *Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals*. *Transfusion*, 2010. **50**(4): p. 753-65.15
67. Shander, A., et al., *Estimating the cost of blood: past, present, and future directions*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007. **21**(2): p. 271-89.
68. Greinacher, A., et al., *A population-based longitudinal study on the implications of demographics on future blood supply*. *Transfusion*, 2016. **56**(12): p. 2986-2994.
69. Murphy, M.F. and L.T. Goodnough, *The scientific basis for patient blood management*. *Transfus Clin Biol*, 2015. **22**(3): p. 90-6.

The Patient Blood Management Concept^{1*}

Joint recommendation of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine and the German Society of Surgery

► **Citation:** The Patient Blood Management Concept. Joint recommendation of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine and the German Society of Surgery. *Ansthesiologie und Intensivmedizin* 2017;58:568-571. DOI: 10.19224/ai2017.568

Summary

Patient blood management is a multimodal concept that aims to detect, prevent and treat anaemia, optimise haemostasis, minimise iatrogenic blood loss, and support a patient-centred decision to provide optimal use of allogeneic blood products. Although the World Health Organization has already recommended Patient Blood Management as a new standard in 2010, many hospitals have not implemented it at all or only in part in clinical practice. The German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine and the German Society of Surgery therefore demand that i) all professionals involved in the treatment should implement important aspects of patient blood management considering local conditions, and ii) the structural, administrative and budgetary conditions should be created in the health care system to implement more intensively many of the measures in Germany.

Introduction

More than 16 million surgical interventions are done in Germany every year. An increasing number of major surgical interventions can be observed with a correspondingly high risk of associated perioperative blood losses demanding blood transfusions. In Germany, allogeneic red blood cells (RBC) are nowadays as safe as never before due to a comprehensive blood donor screening and modern blood transfusion

diagnostic methods. Still the transfusion of cellular blood preparations means “transplanting blood as a liquid organ”. Undesired effects of RBCs include, among others, the allergic, the febrile non-haemolytic and acute haemolytic transfusion reaction and the transfusion-associated pulmonary insufficiency. In addition, mistransfusions can happen and, although extremely seldom despite high security efforts, the transmission of viruses, parasites or prions [1].

In the future, demographic changes including an increase of elderly citizens will lead to a further increase of diseases requiring treatment and an increasing number of patients who require surgery. In turn, the demand of blood increases again, whereas the readiness to donate blood is still limited in Germany [2]. Any use of this valuable resource must be as responsible as possible also for these reasons.

The transfusion of RBCs ranks worldwide among the five most frequent potentially avoidable medical actions [3]. For this reason, anaesthesiologists and surgeons will have to meet the special challenges of the diagnostics of a preoperative anaemia, preventable blood losses and preventable transfusions of allogeneic blood products in order to further improve patient safety.

What is patient blood management?

The WHO has officially recommended since 2010 that all member states shall

With essential contributions by:

German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI):

P. Meybohm, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt

A. Steinbicker, Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster

K. Zacharowski, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt

German Society of Surgery (DGCH):

T. Schmitz-Rixen, Klinik für Gefäß- und Endovascularchirurgie, Universitätsklinikum Frankfurt

W. Schwenk, Hamburg

Conflict of interest

The authors declare that no conflict of interest exists. P. Meybohm and K. Zacharowski received financial support from B. Braun Melsungen, CSL Behring, Fresenius Kabi and Vifor Pharma for an investigator-initiated study on the implementation of the blood management program in four university hospitals. T. Schmitz-Rixen, A. Steinbicker and W. Schwenk declare that no conflict of interest exists.

This article does not include any studies conducted by the authors on humans or animals.

¹ Simultaneously published in:

Anästhesiologie & Intensivmedizin, Aktiv Druck und Verlag GmbH, Ebelbach; Der Chirurg, Springer Medizin Verlag GmbH Heidelberg

* Decision of the DGAI Executive Committee from 3rd July 2017.

Keywords

Patient Blood Management – Anaemia – Bleeding – Transfusion

implement a so-called patient blood management (PBM). This PBM concept places the patient in the centre of treatment, not the blood products or their application. PBM is an interdisciplinary multimodal approach pursuing the optimisation of patient treatment [4] (Tab. 1).

In principle, PBM focuses during the entire hospital course on the

- Prevention and management of anaemia
- Prevention and/or optimisation of coagulopathy
- Application of comprehensive interdisciplinary measures to prevent and/or reduce unnecessary blood losses
- Patient-centred decision-making to ensure the optimal application of allogeneic blood products

The three independent risks

First risk: anaemia

Before surgery, about 30% of non-cardiac surgery patients have anaemia with an increased risk of RBC transfusions, complications and postoperative mortality [5,16]. Consequently, the diagnostics and (if medically possible) the therapy of anaemia are important elements of PBM. Since anaemia in many of these patients is based on a treatable iron deficiency, it is fundamentally crucial to identify anaemic patients and/or iron deficient patients at an early stage (2 to 4 weeks before surgery). The preoperative diagnosis and therapy of anaemia should also be proceeded even if the time interval before surgery is shorter in order to enable a more rapid haemoglobin increase after surgery, whenever necessary. The AWMF S3 Guideline "Preoperative Anaemia" to be published soon addresses further detailed recommendations [17].

Second risk: blood loss

The prevention and minimisation of unnecessary blood losses is essential to counteract the occurrence of hospital-acquired anaemia.

The following objectives should be pursued:

- Reduction of the number of blood withdrawals to the necessary minimum,
- Use of blood sampling tubes with the smallest volume sufficient for the analysis (e.g. use of smaller tube sizes or minimising the filling level of the tubes),
- Avoidance of discarding diluted blood residues in withdrawal syringes by using closed blood sampling systems.

Other important single PBM measures to reduce unnecessary blood losses are:

- Standardised preoperative procedures which define potential coagulation disorders (e.g. questionnaires on coagulation status and history, standard operating procedures for peri-interventional management if anticoagulants and/or platelet aggregation inhibitors are taken),
- Maintenance and/or correction of physiological haemostasis conditions (e.g. body temperature, calcium, pH value),
- Antagonisation of anticoagulant drug actions (if indicated),
- Application of bedside coagulation point-of-care diagnostics (incl. use of haemotherapy algorithms),
- Targeted coagulation management (including the use of coagulation factor concentrates),
- Calculated use of antifibrinolytics or desmopressin (if indicated).

The prudent application of methods capable of minimising blood losses, cell salvage with autologous blood transfusion and the toleration of a controlled hypotension in patients with acute haemorrhages are additional important measures designed to reduce the extent of intraoperative blood loss.

Third risk: RBC transfusion

The objective of RBC transfusion is the assurance of a sufficient global oxygen supply and the avoidance of potential complications which might be associated with acute anaemia. However, a transfusion is the last resort in the treatment of anaemia if a causal therapy of the anaemia had not been possible or satisfactory before. The cross-sectional

guidelines of the German Medical Association specify the indication criteria for a RBC transfusion and should be put into practice [18]. If a RBC transfusion is indicated in case of patients not actively/acutely bleeding, only a single RBC should be administered. In addition, the indication for transfusion must also take into consideration patient-specific factors (e.g. age, diagnosis, comorbidity), laboratory values (e.g. haemoglobin concentration, platelet count, coagulation tests), the existence of a coagulopathy and defined physiological factors (oxygen supply and haemodynamic status). At this point, it remains unclear whether cardiovascular risk patients, geriatric or oncological patients will benefit more from a higher transfusion trigger than from the one currently recommended. A clinical corridor for making medical discretionary decisions is still needed in this context.

In order to optimise the use of blood products in clinical routine and support the ordering physician in matters of quality control, an IT-assisted ordering system with integrated treatment and decision-making algorithm (e.g. display of laboratory results, warnings) would be advantageous [19].

References

1. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, Cohn C, Dunbar NM, et al: Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2016;388:2825-2836
2. Greinacher A, Weitmann K, Lebsa A, Alpen U, Gloger D, Stangenberg W, et al: A population based longitudinal study on the implications of demographics on future blood supply. *Transfusion* 2016;56:2986-2994
3. Choosing Wisely (2017) Choosing wisely. <http://www.choosingwisely.org/doctor-patient-lists/> (access date: 01-09-2017)
4. Meybohm P, Fischer D, Schnitzbauer A, Zierer A, Schmitz-Rixen T, Bartsch G, et al: Patient blood management: Current state of the literature. *Chirurg* 2016;87:40-46
5. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al: Preoperative anaemia and postoperative outcomes in noncardiac surgery:

Tabelle 1

Overview of studies concerned with patient blood management.

| Region | Patients | Measures/Results | Conclusion | Publication |
|---|--|--|---|------------------------|
| Preoperative anaemia management | | | | |
| Worldwide (211 centres) | N = 227.245 Elective Surgery (except Heart Surgery) | Preoperative anaemia 30.4%: Risk of 30-day mortality <ul style="list-style-type: none"> • No anaemia 0.8% • Mild anaemia 3.5% • Moderate/severe anaemia 10.2% | Anaemia prior to elective surgery increases mortality by a factor of 5 to 13. | Musallam et al. [5] |
| West Australia (Adelaide) | N = 72 Visceral Surgery | Iron IV 8d before surgery: <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of transfused patients from 31% to 12% • Reduction of hospital stay from 9d to 6d | Reduction of transfused patients (62%), length of hospital stay (34%) | Froessler et al. [6] |
| West Australia (Tasmania) | N = 201 High Risk Operations | Iron IV 1d after surgery: <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of transfused patients from 6% to 1% • Reduction of hospital stay from 12 d to 8 d • Reduction of infections from 14% to 2% | Reduction of transfused patients (80%), length of hospital stay (30%), infections (85%) | Khalafallah et al. [7] |
| Bleeding/prevention of hospital-acquired anaemia | | | | |
| Germany (Frankfurt) | N = 100 Heart Surgery | Algorithm-controlled coagulation management: <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of transfused patients from 98% to 84% • Reduction of RBC transfusions from 5 to 3 RBCs/ patient • Reduction of complications from 38% to 8% • Reduction of 6-month mortality from 20% to 4% | Reduction of transfusions (40%), complications (80%), mortality (80%) | Weber et al. [8] |
| Worldwide (47 studies) | N = 4.141 Surgery | Cell salvage: <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of transfused patients by 39% • Reduction of infections by 28% • Reduction of hospital stay by 2.3 d | Reduction of transfused patients (39%), infections (28%), length of hospital stay (-2,3 d) | Meybohm et al. [9] |
| Transfusion | | | | |
| USA/Canada (47 centres) | N = 2.016 Hip Fracture | Restrictive (Hb 8 g/dl) vs. liberal (10 g/dl) RBC transfusions: <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of transfused patients from 97% to 41% • No benefit from more RBCs regarding mobilisation potential | Reduction of transfused patients (58%) | Carson et al. [10] |
| Great Britain (17 centres) | N = 2.003 Heart Surgery | Restrictive (Hb 7.5 g/dl) vs. liberal (9 g/dl) RBC transfusions: <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of transfused patients from 92% to 53% • No survival benefit by more BCs after 30 d (but after 90 d: increase from 2.6 to 4.2%) | Reduction of transfused patients (43%) | Murphy et al. [11] |
| Multimodal PBM | | | | |
| Switzerland (Zurich) | N = 8.871 Orthopaedics | Multimodal PBM (focused on preoperative therapy of anaemia): <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of anaemia from 18% to 13% (hip surgery)/ from 16% to 8% (knee surgery) • Reduction of transfused patients from 22% auf 16% (hip surgery)/ from 19% auf 5% (knee surgery) / from 19% to 9% (spine surgery) | Reduction of anaemia (27-50%), transfused patients (28-74%) | Theusinger et al. [12] |
| USA (Bangor) | N = 2.662 Heart Surgery | Multimodal PBM: <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of transfused patients from 39% auf 21% • Reduction of acute renal failure from 7.6% to 5% • Reduction of hospital stay from 10d to 8d • Cost savings of \$3,000/patient | Reduction of transfused patients (47%), renal failure (35%), length of hospital stay (20%), costs (9%) | Gross et al. [13] |
| Germany (Frankfurt, Bonn, M nster, Kiel) | N = 129.719 Surgery | Multimodal PBM: <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of transfused patients from 17.2% to 15.2% • Reduction of RBC transfusions from 1.2 to 1.0 RBCs per patient • First confirmation of PBM safety | Reduction of transfused patients (13%), transfusions/patient (17%), confirmation of PBM safety | Meybohm et al. [14] |
| Australia (4 centres) | N = 605.046 Surgery/Internal Medicine | Multimodal PBM: <ul style="list-style-type: none"> • Reduction of RBC transfusions risk reduction 0.59 (0.58-0.60) • Reduction of preoperative anaemia from 21% to 14% • Reduction of hospital stay incidence ratio 0.85 (0.84-0.87) • Reduction of infections odds ratio 0.79 (0.73-0.86) • Reduction of mortality odds ratio 0.72 (0.67-0.77) • Cost savings of 7-30 million Australian dollars/year | Reduction of transfused patients (41%), preoperative anaemia (33%), length of hospital stay (15%), infections (21%), mortality (28%), costs (41%) | Leahy et al. [15] |

RBC red blood cell; IV intravenous.

- a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;378:1396-1407
6. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM: The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2016;264:41-6
 7. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E, et al: Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2016;3:e415-25
 8. Weber CF, Goringler K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al: Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012;117:531-47
 9. Meybohm P, Choorapokayil S, Wessels A, Herrmann E, Zacharowski K, Spahn DR: Washed cell salvage in surgical patients: A review and meta-analysis of prospective randomized trials under PRISMA. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4490
 10. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al: Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 2011;365:2453-62
 11. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al: Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;372:997-1008
 12. Theusinger OM, Kind SL, Seifert B, Borgeat L, Gerber C, Spahn DR: Patient blood management in orthopaedic surgery: a four-year follow-up of transfusion requirements and blood loss from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland. *Blood Transfus* 2014;12:195-203
 13. Gross I, Seifert B, Hofmann A, Spahn DR: Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion* 2015;55:1075-81
 14. Meybohm P, Herrmann E, Steinbicker AU, Wittmann M, Gruenewald M, Fischer D, et al: Patient Blood Management is Associated With a Substantial Reduction of Red Blood Cell Utilization and Safe for Patient's Outcome. A Prospective, Multicenter Cohort Study With a Noninferiority Design. *Ann Surg* 2016;264:203-11
 15. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, et al: Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion* 2017;57:1347-58
 16. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al: Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2014;113:416-423
 17. AWMF (2013) S3-Leitlinie Perioperative Anästhesie. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/1/001-024.html> (access date: 01-09-2017)
 18. Executive Committee of the German Medical Association, Cross-sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives 2014, 4th revised edition
 19. Goodnough TL, Baker AS, Shah N: How I use clinical decision support to improve red blood cell utilization. *Transfusion* 2016;56:2406-2411.

Corresponding author



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Kai Zacharowski, ML FRCA

Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, University Hospital Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main, Germany
E-Mail: kai.zacharowski@kgu.de

Krvácanie a hemostáza

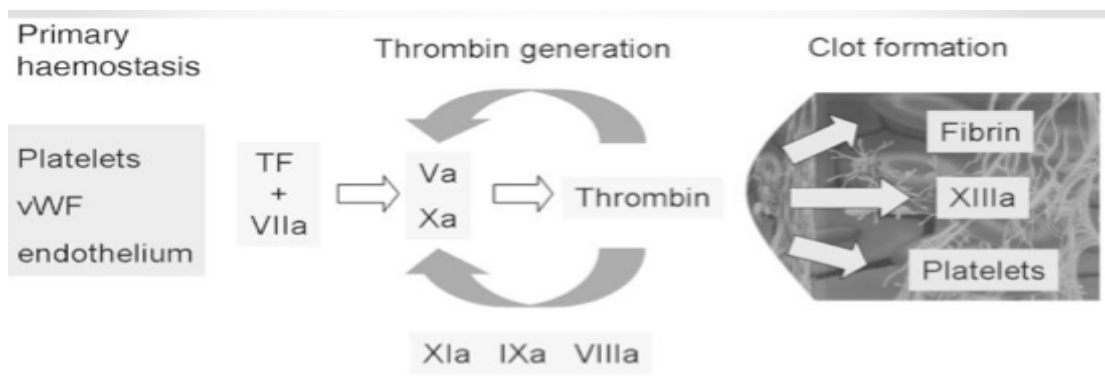
Blanka Kalnášová

Fyziológia hemostázy

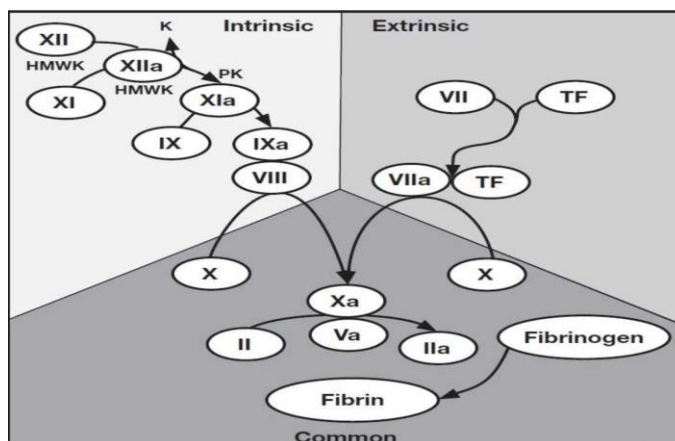
Hemostáza patrí medzi základné fyziologické procesy v organizme, ktorých cieľom je zachovanie integrity pri narušení celistvosti cievnej steny a tkaniva. Ide o udržanie rovnovážneho stavu medzi krvácaním na jednej strane a koaguláciou na strane druhej. Pri dysbalancii nastávajú problémy s nadmerným krvácaním alebo naopak s trombotickými komplikáciami. *Hlavným spúšťacím mechanizmom* fyziologických procesov, smerujúcich k aktivácii hemostatických mechanizmov, je poškodenie cievneho endotelu, čo umožní kontakt aktívnych elementov krvi a trombogénneho extravaskulárneho tkaniva.

Koagulačný proces, ktorý vedie k hemostáze zahŕňa komplexné reakcie asi 30 rôznych proteínov. Tieto reakcie menia fibrinogén a solubilný proteín na nesolubilnú sieť fibrínu, ktorá spolu s doštičkami formuje *stabilný trombus*.

V procese *primárnej hemostázy* sa pri tvorbe “*primárnej krvnej zátky*” uplatňujú a) krvné doštičky a b) cievna stena a v procese *sekundárnej hemostázy* sa pri tvorbe definitívnej “*sekundárnej krvnej zátky*” uplatňujú c) plazmatické koagulačné faktory s ich d) inhibítormi.



V 60-tych rokoch bol veľkým prínosom pre porozumenie procesu zrážania krvi “**model koagulačnej kaskády**” s rozlíšením vonkajšej a vnútornej cesty aktivácie koagulácie. Tento model naďalej schématicky odpovedá laboratórnym metodikám detekujúcim aktivitu koagulačných faktorov.



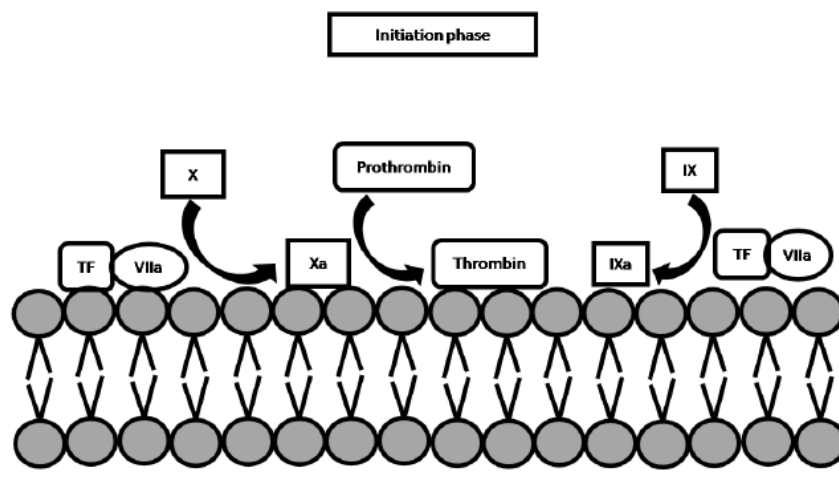
Poznatky posledných rokov spochybnili “pôvodný model koagulačnej kaskády” s rozlíšením vnútornej a vonkajšej cesty a začali klásť dôraz na úlohu buniek a glykoproteínových receptorov na ich povrchu v lokalizácii jednotlivých krokov koagulácie. Dnes sa zdá, že vnútorná (kontaktná) cesta koagulačnej kaskády skôr amplifikuje koagulačný proces začatý účinkami tkanivového faktora (TF).

Takto bol Hoffmanom a Monroem koncipovaný nový “**bunkový model koagulácie**” (*cell – based model*) ako proces riadený nielen hladinou a kinetikou koagulačných faktorov, ale tiež rôznymi povrchmi buniek, vedúc k formovaniu trombu a hemostáze. Podľa tohto modelu sú membrány TF-viažúcich buniek a doštičiek miestom výskytu aktivácie špecifických koagulačných faktorov v 3 fázach:

1. *Iniciácia* na bunkách viažúcich tkanivový faktor (TF)
2. *Amplifikácia* s aktiváciou doštičiek a plazmatických koagulačných faktorov ku generovaniu trombinu
3. *Propagácia a formovanie fibrínu* s tvorbou tenázového a protrombinového komplexu na povrchu aktivovaných doštičiek vedúc ku konverzii solubilného proteínu fibrinogén na nesolubilnú fibrínovú sieť.

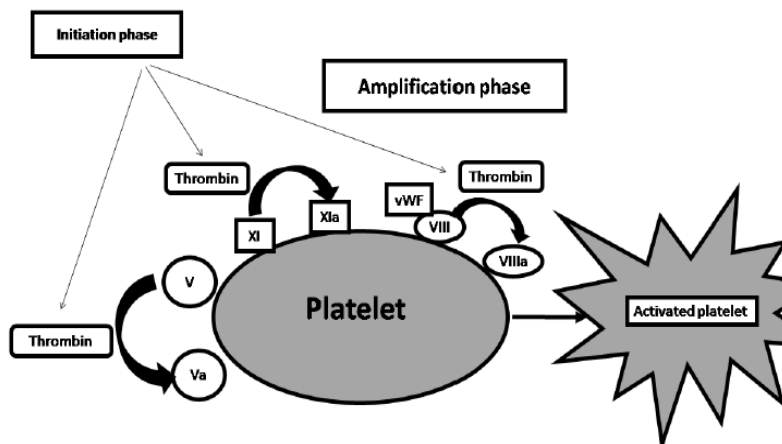
Primárnym fyziologickým iniciátorom koagulácie je transmembránový glykoproteín **tkanivový faktor (TF)**, ktorý je exprimovaný na povrchu aktivovaného endotelu a monocytov pri ich poškodení. Normálne je TF prítomný v bunkách hladkej svaloviny a vo fibroblastoch subendoteliálnej vrstvy cievnej steny a v malom množstve v makrofágoch, endoteliálnych bunkách a trombocytoch cirkulujúcich v krvi. Je dokázané, že membránové vezikuly s TF sa uvoľňujú z buniek a viažu sa na povrch aktivovaných krvných doštičiek. Tieto TF-viažúce vezikuly sa nenašli na neaktivovaných doštičkách.

I. V **iniciačnej fáze** sa TF-viažúce bunky spájajú, procesy tejto fázy prebiehajú na ich povrchu: **a)** Na exprimovaný TF sa viaže faktor VII (FVII) z plazmy, je aktivovaný na FVIIa, **b)** vzniknutý komplex TF/FVIIa aktivuje faktory X a IX. Tento krok vlastne *in vivo* prepája vonkajší a vnútorný systém. **c)** Faktor Xa (FXa) aktivuje faktor V (FV), ktorý pochádza prevažne z aktivovaných doštičiek. Vzniká malé množstvo *trombinu*. Táto počiatočná fáza koagulácie môže byť potlačená *inhibítorom tkanivového faktora (TFPI)* a *antitrombinom (AT)*. Tieto inhibítory sa môžu viazať na aktivovaný FXa (a iné koagulačné faktory ako IX, X, XI a XII) a tým ho neutralizovať. Dochádza k tomu vtedy, keď sa FXa uvoľní z komplexu TF/FVIIa do plazmy. Komplex TFPI/Xa tiež inhibuje komplex FVIIa/TF. Ale aj malé množstvo FXa spolu s FVa stačí produkovať dostatočné množstvo trombinu, ktorý spôsobí limitovanú aktiváciu doštičiek.

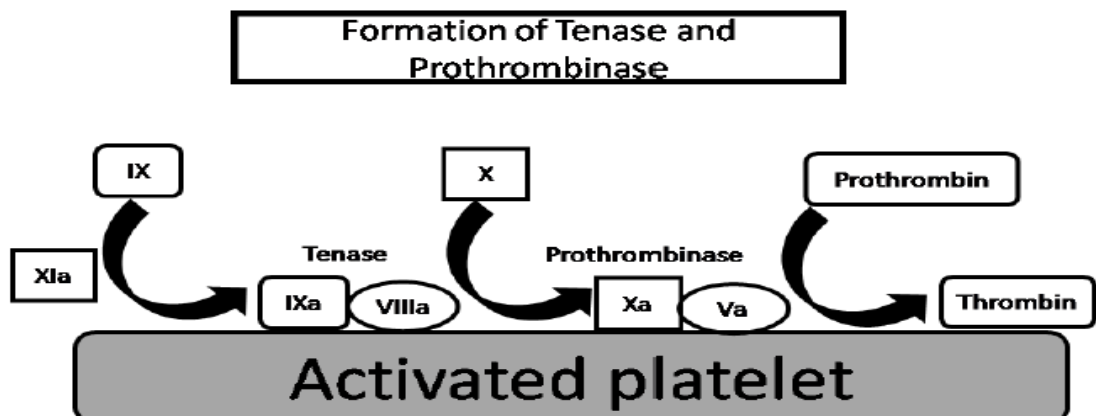


II. **Amplifikačná fáza** (fáza zosilnenia) prebieha na povrchu krvných doštičiek. **a) aktivácia doštičiek:** trombocyty adherujú na poškodené cievne a mimocievne tkanivá (cez von Willebrandov faktor). Poškodenie endotelu spôsobuje, že doštičky aj plazma sa dostávajú do

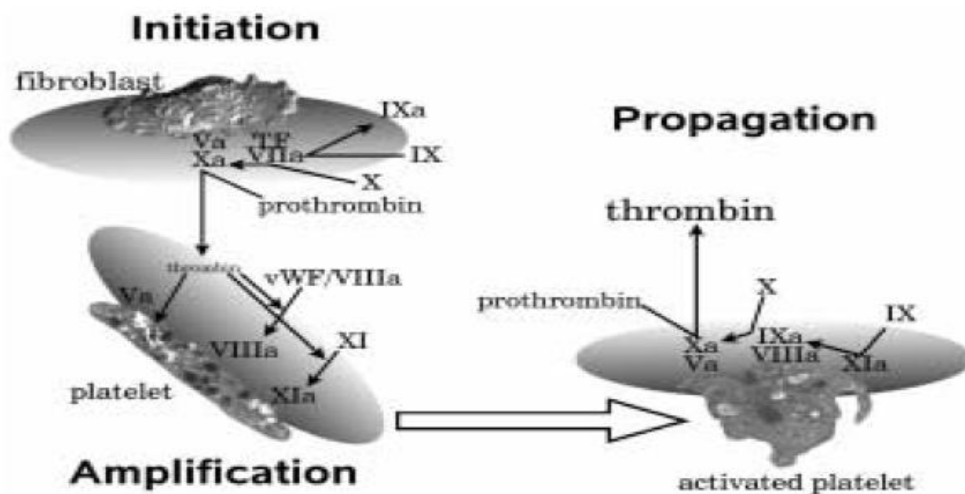
kontaktu. Malé množstvo trombinu formované v iniciačnej fáze na TF viažúcich bunkách aktivuje doštičky, tie menia tvar so zväčšovaním povrchovej plochy na koagulačný proces. Na ich povrchu sa odkrývajú receptory a väzobné miesta pre koagulačné faktory. Aniónový phosphatidylserín (PS) sa z vnútornej membrány dostáva na vonkajšiu procesom “flip-flop”. Anióny PS priťahujú pozitívne nabité Ca^{2+} ióny zahrnuté do formovania tenázového komplexu. Doštičky začínajú uvoľňovať serotonín, kalcium a ADP z ich denzných granúl. Uvoľňujú tiež FV, fibrinogén, von Willebrandov faktor (vWF) a doštičkový rastový faktor z ich alfa granúl. **b)** Faktor V je na doštičkovom povrchu aktivovaný trombinom počas iniciačnej fázy. Trombin tiež aktivuje faktor VIII (FVIII). V krvi cirkulujúci FVIII je viazaný na von Willebrandov faktor do komplexu a cez neho vytvára väzbu na povrchu doštičiek. Následne sa FVIIIa disociuje z komplexu s vWF a viaže sa do fosfatidylserínu doštičkovej membrány, uvoľnený vWF ďalej potencie adhéziu a agregáciu doštičiek. Na povrchu doštičiek je tiež naviazaný FXI a je aktivovaný trombinom.



Aktivované doštičky a FVa, FVIIIa a FXIa na doštičkovom povrchu sú krokom pre ďalšiu amplifikáciu, ktorá je charakterizovaná tvorbou dvoch koagulačných komplexov “tenázového” a “protrombinázového komplexu”. **c)** aktivovaný FIXa spolu s FVIIIa (s kalcium a fosfolipidmi) na doštičkovom povrchu formujú “tenázový komplex” (VIIIa/IXa) s následnou aktiváciou FX na FXa. **d)** aktivovaný FXa teraz formuje komplex s faktorom Va (spolu s kalcium a fosfolipidmi) na doštičkovom povrchu na “protrombinázový komplex” (Xa/Va), ktorý mení substrát protrombinu na veľké množstvo trombinu. Ak porovnáme FXa v iniciačnej fáze s “protrombinázou”, tá je asi 300 000 krát aktívnejšia pri tvorbe trombinu z protrombinu. Táto veľká tvorba trombinu je označovaná ako “trombinové vzplanutie”.



III. Počas **propagačnej fázy** dochádza k ďalšej produkcii trombinu. Tenázový a protrombinázový komplex sa zhromažďujú na povrchu doštičiek, ktoré exprimujú väzobné miesta s vysokou afinitou k faktorom FIX(a), FX(a) a FXI. Doštičkové receptory majú dôležitú úlohu v koordinovaní ciest koagulačných komplexov. Faktor XIa z iniciálnej časti amplifikačnej fázy (inaktívny FXI je aktivovaný trombinom) ďalej aktivuje faktor IX na FIXa, čo umožňuje tvorbu *tenázového* komplexu vedúc k tvorbe *trombinu*. Tenázový komplex (FIXa/FVIIIa) aktivuje na povrchu doštičiek FX na FXa (FXa sa tam dostáva do komplexu s kofaktorom FVa) a stáva sa súčasťou *protrombinázového komplexu* (FXa/FVa). Ten aktivuje protrombin FII na thrombin FIIa. “*Trombinové vzplanutie*” mení fibrinogén na monoméry fibrínu, ktoré sa v prítomnosti FXIIIa (katalyzuje kovalentné prekríženie fibrínových polymérov) navzájom preplietajú a je tvorená **stabilná sieť fibrínových vlákien**, ktorá spevňuje doštičkový trombus a podieľa sa na vzniku definitívneho “*červeného trombu*” zastavujúceho krvácanie.



Súčasťou procesu koagulácie je aj **fibrinolytický systém**, ktorého úlohou je rozpustenie trombu tvoreného fibrínom. Proteolytické štiepenie fibrínu je zabezpečené *plazmínom*, ktorého premena z plazminogénu je umožnená *tkanivovým aktivátorom plazminogénu* (t-PA) a *urokinázou* (u-PA) uvoľnenými z endotelových buniek (= vonkajšie aktivátory plazminogénu) a komplexom *FXIIa/kalikeín* (= vnútorný aktivátor plazminogénu). Plazmín štiepi proteolyticky fibrinogén, fibrínový monomér a polymér na tzv “*fibrínové*” resp. “*fibrinogénové*” *degradačné produkty* (peptidy X, Y, D, E). Pri štiepení stabilizovaného polymerizovaného fibrínu vznikajú špecifické degradačné produkty *D-diméry* (dva D peptidy sú spojené navzájom kovalentnou väzbou).

S postupujúcim vývojom sú identifikované aj iné komponenty koagulačného procesu zahŕňajúc “*microparticuly*” a *P-selektín*. Mikročastice sú nerovnomerne tvarované vezikuly menších rozmerov ako doštičky (< 1 μm v priemere), ktoré pochádzajú z plazmatickej membrány krvných elementov počas bunkovej aktivácie. P-selektín je adhézna molekula pochádzajúca z vnútorného povrchu cievnej steny a aktivovaných doštičiek v mieste poškodenia. P-selektín tvorí väzbu s TF-viažúcimi mikročasticami, čo umožní ich väzbu s aktivovanými doštičkami. TF z mikročastíc vytvára väzbu s FVIIa. Obe komponenty teda podporujú proces trombotizácie počas amplifikačnej fázy koagulácie.

Inhibícia koagulačného procesu

Aby nedochádzalo k nežiaducej hyperkoagulácii, koagulačný proces je regulovaný. Inhibičné pôsobenie je spojené hlavne s endotelovými bunkami. Regulácia koagulácie sa prejavuje na všetkých stupňoch koagulačnej kaskády buď inhibíciou enzýmov alebo inaktíváciou kofaktorov. Zrážací proces má byť obmedzený na miesto poškodenia, aby nedošlo k úplnej obturácii cievnej steny. Do kontroly rozsahu koagulačnej aktivácie je zahrnutých

6 prirodzených antikoagulantov: inhibítor cesty tkanivového faktora (TFPI), proteín S (PS), proteín C (PC), antitrombin (AT), heparin sulfát proteoglykany (HSPGs), ADPáza (CD39).

Špecifické inhibítory cielene inhibujú jeden alebo viac koagulačných faktorov - TFPI, AT, heparínový kofaktor II, PC s kofaktorom proteínom S (PS), annexín V, trombomodulín TM).

Inhibítor tkanivového faktora (TFPI) slúži za fyziologického stavu ako zdroj aktivovaného komplexu VIIa, tkanivového faktora a aktivovaného faktora Xa, ktoré začínajú prvý krok koagulačnej kaskády a vytvorenie malého množstva trombinu nutného k jeho pozitívnej väzbovej amplifikácii. Naopak, pri trombotickom stave TFPI vytvára komplex s nadbytočným aktivovaným faktorom X, na ktorý sa naviaže faktor VIIa a TF, tým sa zastavuje ďalšia aktivácia koagulácie. TFPI je viazaný hlavne na LDL frakciu cholesterolu v plazme alebo na heparan sulfát endotélií.

Teda komplex štyroch komponent TF/VIIa/TFPI/Xa je reverzibilný a pomer medzi jeho tvorbou a uvoľňovaním jednotlivých zložiek určuje aktuálny stav protrombotických a protitrombotických pochodov.

Antitrombin (skôr nazývaný antitrombin III) ireverzibilne blokuje aktivované faktory XIIa, XIa, IXa, Xa a trombin. Trombin je neutralizovaný vznikom stabilného *trombin – antitrombinového komplexu (TAT)*. Preferenčne je schopný inaktivovať voľné enzýmy, zatiaľ čo enzýmy tenázového a protrombinázového komplexu nie sú dostupné pre inhibíciu. Heparín mnohonásobne zvyšuje afinitu AT k trombinu a blokuje väzbu trombinu na doštičkové receptory Ib/IX/V, tak spomaľuje aktiváciu doštičiek. In vivo sa AT viaže na heparan-like glykosaminoglykany na povrchu endotelu.

Trombomodulín ako transmembránový glykoproteín sa nachádza v endoteli všetkých ciev okrem mozgu. Trombin naviazaný na TM stráca svoju schopnosť štiepiť fibrinogén a aktivovať doštičky. Namiesto toho aktivuje do funkčnej podoby iný inhibítor koagulácie - proteín C.

Proteín C (PC) sa viaže na endotel cez svoj receptor EPCR-1, ktorý je transmembránovým proteínom. Proteín C je aktivovaný do svojej funkčnej podoby trombinom, ktorý je naviazaný na trombomodulín a tak trombomodulín obráti účinok trombinu z protrombotického na antitrombotický. Aktivovaný proteín C (APC) spolu s proteínom S (PS) tvorí komplex, ktorý účinne reguluje koaguláciu inaktíváciou dvoch kofaktorov: FVIIIa a FVa. Komplex APC/PS je schopný inaktivovať tieto kofaktory iba do doby vytvorenia tenázového alebo protrombinázového komplexu.

ADPáza (CD39) metabolizuje ADP uvoľnený z aktivovaných trombocytov vedúc k blokáde agregáčnej odpovede:

- *Nešpecifické inhibítory* inhibujú proteolytické enzýmy, ktoré sú súčasťou zrážania krvi (alfa 2-antiplazmín, trombinom aktivovaný inhibítor fibrinolýzy- TAFI, inhibítory tkanivového aktivátora plazminogénu PAI 1,2)
- *Patologické inhibítory* vznikajú v súvislosti s niektorými ochoreniami (antifosfolipidový syndróm, inhibítor FVIII...) spôsobujúcimi krvácivé alebo naopak trombotické stavy.

Úloha trombocytov v koagulačnej kaskáde

Aktivácia krvných doštičiek (Tr) môže prebiehať v zásade 2 spôsobmi:

1: V pokojovom stave môžu Tr adherovať k miestu v cieve, kde došlo k denudácii endotelu a vytvoriť základnú vrstvu v rámci reparatívneho procesu (tento dej je sprostredkovaný väzbou von Willebrandovho faktora na glykoproteínový integrinový receptor Ib/IX/V). Adhézia vedie k aktivácii doštičiek a dochádza k vystupňovaniu agregácie Tr za vzniku *bieleho* a neskôr *červeného* trombu. Podobne sa realizuje aktivácia doštičiek kolagénom pri expozícii väziva subendotelových vrstiev cievy pri jej poranení alebo pri ruptúre aterosklerotického plátu. Väzba doštičiek na miesto poranenia je ukončená aj interakciou medzi von Willebrandovým faktorom a glykoproteínovým doštičkovým receptorom IIb/IIIa.

2: Zvýšenie strižných síl pri intaktnej endotelovej vrstve v dôsledku vazokonstrikcie. Tento pochod je sprostredkovaný von Willebrandovým faktorom (vWf) a doštičkovými integrinovými receptormi GP Ib/IX/V a GP IIb/IIIa. Von Willebrandov faktor je secernovaný endotelo-

vými bunkami a po ich poškodení (ktoré ho predtým vylúčili) je viazaný na kolagén subendotelových vrstiev. Po obnažení subendotelových vrstiev je sem vychytávaný aj solubilný vWf z plazmy a časť vWf je vylučovaná aj α -granulami Tr.

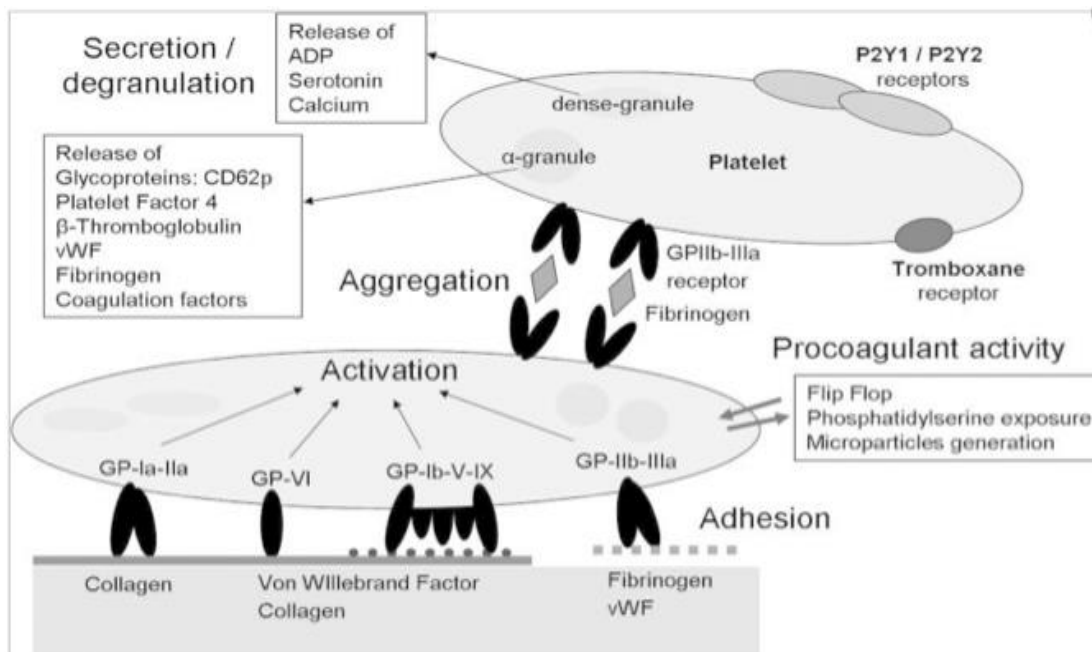
Cirkulujúca krv nie je rovnomerne rozdelená, ale Tr cirkulujú v obvodovom prúde bližšie k stene cievy.

Tabuľka 1. Zhrnutie súčasného cell-based modelu koagulácie⁵

| Koagulačné kroky | | | |
|---|---|--|---|
| Iniciácia | Amplifikácia | Propagácia | Ukončenie |
| Vaskulárne endotélium a cirkulujúce bunky krvi sú poškodené, interakcia medzi FVII a TF | Doštičky, FV, FVIII, FXI sú aktivované trombinom na doštičkovom povrchu | Výsledok tvorby adekvátneho množstva trombinovej aktivity, produkcia dočasnej zátky v mieste poškodenia, zastavenie strát krvi | Trombotická oklúzia v cievnej stene je limitovaná zrážacím procesom, jeho regulácia |

Aktivácia a agregácia Tr je dej, ktorý je zahajovaný niektorým z týchto mechanizmov:

- *silné doštičkové aktivátory*: trombin, tromboxan A₂, kolagén
- *slabé doštičkové aktivátory*: adenosindifosfát, serotonín
- výrazne zvýšená hladina veľmi slabých aktivátorov: adrenalin
- účinky zvýšených strižných síl na Tr pri prietoku tesnou stenózou: väzbou vWf na Tr receptor GP Ib/IX/V.



Krvácanie

Pri porušení celistvosti cievnej steny a narušení rovnovážneho stavu hemostatického procesu v prospech krvácania je možný vznik komplikácií s ohrozením života. Charakteristika krvácania podľa postihnutia primárnej či sekundárnej hemostázy je uvedená v tab. 2.

Tabuľka 2. Charakteristika krvácania podľa rozvoja koagulopatie

| Charakteristika | Postihnutie primárnej hemostázy (Tr, cievny systém) | Postihnutie sekundárnej hemostázy (koagulačné ff) |
|-----------------------|--|--|
| Výskyt krvácania | spontánne, ihneď po traume | oneskorené krvácanie po traume |
| Lokalizácia krvácania | povrchové štruktúry | hlboké tkanivá |
| Zmeny na koži | petechie, ekchymózy | hematómy |
| Zmeny na slizniciach | bežné (nazálna, orálna, gastrointest. a genitourin. sliznica) | zriedkavé |
| Iné miesta | vzácne | bežné (klby, svaly, retroperitoneum) |
| Klinické príklady | trombocytopénia, trombocytopátia, fragilita cievnej steny, DIC, ochorenia pečene | vrodený deficit koagul. ff, získané inhibítory koagulácie, DIC, ochorenia pečene |

Laboratórny skrining

Koagulačný laboratórny monitoring je považovaný za dôležitý pre aplikáciu prístupov pri manažmente krvácivých príhod ovplyvňujúc liečbu, klinické výstupy a redukciu rozvoja možných komplikácií. Napriek výrazným pokrokom pri chápaní fyziológie koagulácie, naďalej je tendencia k hodnoteniu vonkajšej a vnútornej cesty koagulácie, aj keď je jasné, že TF/FVIIa komplex aktivuje obe cesty.

Pomocou **protrombinového času (PT)** sa vyšetruje “vonkajšia cesta”, pomocou **aktivovaného parciálneho tromboplastinového času (APTT)** sa vyšetruje “vnútorná cesta” koagulácie, pomocou **trombinového času (TT)** sa vyšetrujú obe cesty koagulácie. Medzi **základné skriningové vyšetrenia** patria ďalej určenie počtu tromboctov, času zrážania a krvácania. Vyšetrenie **špecifických koagulačných testov**, vrátane *tromboelastografie/tromboelastometrie* a *rotačnej trombelastometrie (ROTEM)*, je “bed-side” vyšetrenie pre potreby urgentnej diagnostiky v aktuálnych klinických podmienkach, pri odhalení odchýlky základného skriningu alebo pri pretrvávaní klinickej patológie paradoxne pri normálnom skriningovom vyšetrení koagulácie. Medzi iné bed-side vyšetrenia patrí aj *ACT* (aktivovaný čas zrážania), *agregometria* (pri ROTEM, Verify now...)

Pri riešení problematiky krvácania musíme vychádzať z viacerých informácií. Dôležité je získanie anamnestických údajov od pacienta, vrátane farmakologickej anamnézy, pretože krvácanie klasifikujeme podľa viacerých kritérií (etiológia, lokalizácia, diagnostika, rozsah...), ktoré ovplyvňujú aj terapiu. Niekedy sa môžu vyvolávajúce faktory krvácania kombinovať a potencovať, preto terapeutický prístup musí byť komplexný a multidisciplinárny:

- porušenie celistvosti tkaniva a cievnej steny následkom traumy alebo chirurgického výkonu, s tým súvisiace krvácanie pri ináč normálnej hemostáze
- abnormality cievneho endotelu, pokles v počte krvných doštičiek alebo ich dysfunkcia
- deficit koagulačných faktorov (hemofília, hepatopatia, dilúcia, DIC...)
- nadmerná fibrinolýza.

Nebezpečná triáda v patofyziológii krvácania je hypotermia, acidóza a koagulopatia.

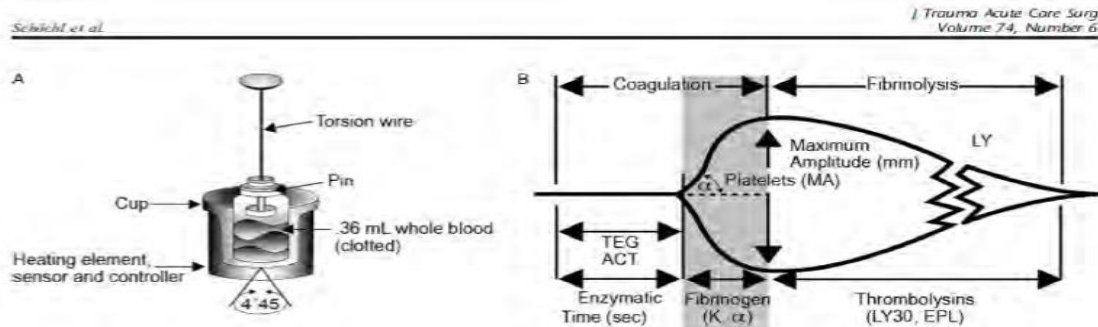
Faktory determinujúce závažnosť krvácania:

- primárna príčina/zdroj krvácania
- stav koagulačného systému organizmu
- rýchlosť a/alebo veľkosť krvnej straty
- počet podaných jednotiek transfúzných prípravkov a/alebo krvných derivátov
- prítomnosť klinických a/alebo laboratórnych známkov tkanivovej hypoperfúzie a/alebo známkov poruchy orgánových funkcií.

Tabuľka 2. Laboratórne koagulačné testy a diferenciálna diagnostika

| |
|--|
| <i>Predĺžený PT, normálny APTT</i> |
| deficit faktora VII deficit vitamínu K alebo terapia vit K dependentnými orálnymi antikoagulanciami sepsa, DIC |
| <i>Normálne PT, predĺžené APTT</i> |
| izolovaný deficit faktora (VIII, IX, XI, XII) alebo špecifické inhibitory faktorov terapia heparínom lupus inhibítor |
| <i>Predĺžený PT, predĺžený APTT</i> |
| združené deficity koagulačných faktorov alebo dilučný efekt ochorenia pečene DIC deficit faktora X, V alebo II alebo inhibitory faktora V terapia vysokými hladinami heparínu deficit vitamínu K nízky fibrinogén (< 0,5 g/l) dysfibrinogénia |

Viskoelastické testy: ROTEM/TEG

**Charakteristika život ohrozujúceho krvácania (ŽOK):**

- strata určitého objemu krvi za časovú jednotku, napríklad:
 - strata celého objemu krvi v priebehu 24 hodín (u dospelého človeka)
 - ekvivalent cca 10 transfúzných jednotiek erytrocytov) alebo
 - strata 50 % objemu krvi počas 3 hodín alebo
 - pokračujúca krvná strata presahujúca objem 150 ml/min
- krvná strata v lokalizácii vedúcej k ohrozeniu životných funkcií (napr.krvácanie do CNS)
- prítomnosť klinických/laboratórných známok tkanivovej hypoperfúzie v priebehu krvácania.

Vzhľadom na závažnosť problematiky, medzinárodné odborné spoločnosti zostavujú a aktualizujú doporučené postupy na manažment liečby krvácania. Pre Slovenskú a Českú republiku bol v roku 2017 prijatý multiodborový “Česko-slovenský medzioborový doporučený postup **Diagnostika a liečba život ohrozujúceho krvácania v intenzívnej a perioperačnej péči**”. Tento komplexný materiál obsahuje odporúčania a klinické poznámky s vyjadrením:

- základných cieľov liečby
- organizácie starostlivosti a kontroly kvality
- odporúčanej diagnostiky a monitorovania

- kontroly krvácania
- optimalizácie tkanivovej oxygenácie a systémovej homeostázy (doplnením cirkulujúceho objemu primárne balancovanými kryštaloïdmi, pri závažnej nestabilite aj koloidmi, *permissívna hypotenzia* so sytolickým tlakom 80 - 90 mmHg; pri poranení mozgu nad 80 mmHg)
- liečba koagulopatie a postupy k obnoveniu/podpore krvného zrážania (vrátane udržiavania normotermie, normokalcémie, korekcie acidózy, normofibrinogénie nad 1,5 - 2 g/l počiatočnou dávkou fibrinogénu (fbg) pri traume 3 - 4 g resp. za kontroly, podanie *antifibrinolytik* – kyseliny tranexamovej (TXA) 1g iv bolus a následne 1 g počas 8 hod pri traume, transfúzie *erytrocytov* na dosiahnutie Hb 70 - 90 g/l, podávať *ČMP* pri laboratórnych známkach poruchy koagulácie v iniciálnej dávke aspoň 15 ml/kg, *trombocyty* na dosiahnutie ich hladiny aspoň $50 \times 10^9/l$, pri kraniotraume $> 100 \times 10^9/l$, koncentráty faktorov *protrombinového komplexu (PCC)* pri liečbe antagonistami vit K alebo pri ich deficite v dávke 25 - 50 U/kg t.h, rekombinantný aktivovaný faktor VII (*rFVIIa*) pri zlyhaní štandardných postupov v dávke 90 - 100 ug/kg a v prípade potreby v 2 - 4 hod intervaloch, *faktor XIII* je možné podať pri difúznom nestíšiteľnom krvácaní pri dostatočnej hladine fibrinogénu a dôkaze nízkej stability koagula
- špecifická liečba ŽOK pri liečbe *orálnymi inhibítormi faktora Xa* (rivaroxaban, apixaban, edoxaban): pri nedostupnosti špecifických antidót podať TXA v dávke 15 mg/kg alebo 1 g a PCC v dávke 25 - 50 U/kg, v indikovaných prípadoch podať rFVIIa a pri liečbe *orálnymi inhibítormi trombinu* (dabigatran) podať špecifické antidótum *idarucizumab* (Praxbind) v dávke 5 g iv, pri jeho nedostupnosti podať PCC 25 - 50 U/kg, v indikovaných prípadoch rFVIIa a TXA 15 mg/kg (alebo 1g).

Pri trombocytopatii navodenej farmakologicky antiagreganciami je potrebné doplniť hladinu funkčných doštičiek podaním *Tr koncentrátov*, pri refraktérnom mikrovaskulárnom krvácaní je pri antiagreganciách možné podanie *desmopressinu* (DDAVP) v dávke 0,3 µg/kg iv/sc (ak podávame i.v. tak v 50 ml roztoku počas 30 min) alebo 30 µg/kg nazálne. Štandardné podávanie DDAVP pri liečbe ŽOK nie je odporúčané.

Na zabránenie nadmerného krvácania v perioperačnom období je potrebné dodržiavať zásady bezpečnej predoperačnej prípravy pri farmakoterapii navodzujúcej koagulopatiu (antiagreganciá, orálne alebo parenterálne antikoagulanciá). Je vhodné využívať point of care metódy monitoringu stavu koagulácie a následnej cielenej liečby krvácania.

Literatúra

1. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:958-65.
2. <https://www.thrombosisadviser.com/coagulation-cascade>. Prístup 16.10.2017.
3. Kalnášová B. Krvácanie a hemostáza. Zborník prednášok CEEA 2011. Akcent print Prešov, ISBN 978-80-89295-36-04.
4. Diagnostika a liečba život ohrožujúciho krvácaní u dospelých pacientu v intenzívni a perioperačnej péči. Česko-slovenský medzioborový doporučený postup 2017.
5. Bievaprakash P et al. The cell-based model of coagulation: A work in progress, *International Blood Research and Reviews* 2016;6:1-10.

Hemoragický šok

Matúš Pauliny, Marián Berešík

1 Úvod

Ako šok označujeme klinický syndróm, ktorý je charakterizovaný nedostatočnou dodávkou kyslíka do tkanív vo vzťahu k tkanivovej potrebe kyslíka, spôsobený znížením srdcového výdaja a/alebo poruchou regionálnej distribúcie krvného prietoku v tkanivách.

Zahŕňa pomerne širokú škálu porúch, etiologicky súvisiacich so znížením srdcového preloadu, frekvencie a sily srdcového sťahu, zvýšením afterloadu a rôznymi príčinami poruchy distribúcie regionálnej perfúzie – typicky v stavoch systémového zápalu a pri anafylaktických reakciách.

Napriek pôvodom úplne rozličným príčinám tohto stavu, je jeho klinická charakteristika a vrodená kompenzačná reakcia organizmu značne uniformná, a teda i symptomatická liečba má určité spoločné charakteristiky.

Typickým príkladom šoku je šok hypovolemický, spôsobený znížením srdcového plnenia – preloadu, kde základným patogenetickým mechanizmom – ako už z názvu vyplýva – je zníženie intravazálneho objemu. Zníženie objemu v intravaskulárnom kompartmente môže byť zapríčinené dehydratáciou (stratou tekutiny von – hnačky, vracanie, znížený príjem, alebo dnu do organizmu – straty do čreva pri ileu, sekvestrácia do telesných dutín a do interstícia pri leak syndróme), alebo stratou objemu celej krvi. Tento posledný typ hypovolemického šoku označujeme ako šok hemoragický.

2 Definícia a etiológia

Rozsiahle krvácanie ohrozuje pacienta akútne vzniknutou anémiou (definovanou ako pokles koncentrácie hemoglobínu (Hb) pod 120 g/l u žien a pod 130 g/l u mužov), rozvojom abnormálne zníženej schopnosti zrážania (hypokoagulačný stav) a hypovolemického šoku (nerovnováhy medzi systémovou dodávkou kyslíka (DO_2) a jeho aktuálnou potrebou v tkanivách na podklade zníženého srdcového výdaja (CO). Najčastejšie je kombináciou chirurgického krvácania a koagulopatie.

Hemoragický šok je definovaný ako klinický syndróm, spôsobený akútnou stratou krvi, vedúcou k zníženiu cirkulujúceho objemu (hypovolémia), k zníženiu srdcového preloadu (plnenia), zníženiu minútového srdcového výdaja (cardiac output, CO) a tak k zníženiu orgánovej perfúzie a dodávky kyslíka do tkanív.

Strata krvi môže byť vonkajšia (úrazy, perioperačné masívne krvácanie) alebo vnútorná (úrazy parenchymatóznych orgánov, ruptúra aneuryzmy, žalúdočné a ezofageálne krvácanie).

Rozsiahle krvácanie je kľúčovou príčinou smrti pri úrazoch, vysokou mierou sa podieľa na morbidite a mortalite chorobných a perioperačných stavov rozvojom a) hypovolemického šoku, b) anémie a c) hypokoagulačného stavu. Preventívne programy, implementácia odporúčaných postupov a zlepšenie organizácie klinických i laboratórnych odborov je kľúčom k redukcii negatívnych dopadov na individuálne zdravie i efektívnosť celého zdravotníckeho systému.

3 Patofyziológia

Základná funkcia kardiovaskulárneho systému je transport adekvátneho množstva kyslíka do systémovej cirkulácie. Okrem minimálneho množstva kyslíka fyzikálne rozpusteného v krvi ide predovšetkým o jeho objem naviazaný na hemoglobín v erytrocytoch. Objem kyslíka viazaného v 1 l krvi je závislý od parciálneho tlaku kyslíka v artériovej krvi (PaO_2), množstva a saturácie hemoglobínu. Dodávka tkanivám potom závisí od objemu takto saturovanej krvi prečerpanej srdcom za minútu (minútový srdcový výdaj, CO):

$$\text{CaO}_2 = 1,36 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2 + 0,003 \times \text{PaO}_2$$

$$\text{DO}_2 = \text{CO} \times \text{CaO}_2,$$

pričom CO = srdcový výdaj ($\text{CO} = \text{SV} \times \text{F}$, SV = razový výdaj, f = frekvencia) a CaO_2 obsah kyslíka v 1 l krvi, SaO_2 = saturácia hemoglobínu kyslíkom v artériovej krvi, PaO_2 = parciálny tlak kyslíka v artériovej krvi.

Strata objemu krvi sa prejaví na znížení intravaskulárneho objemu, plnenia srdca v diastole – preloadu a teda i razového výdaja SV. Pokiaľ sekundárne dôjde k anemizácii, klesne samozrejme i CaO_2 – obsah kyslíka v 1 l krvi. Výsledkom je významné zníženie dodávky kyslíka.

Na úrovni erytrocytu je základným kompenzačným mechanizmom organizmu zvýšenie extrakcie kyslíka z hemoglobínu na periférii – extrakčná rezerva (za normálnych okolností extrakcia kyslíka $\text{ERO}_2 = \text{SaO}_2 - \text{SvO}_2 = \text{cca } 25 \%$). Tento mechanizmus zabezpečí kontinuálne normálnu spotrebu O_2 (VO_2), tá je teda nezávislá od DO_2 až do momentu poklesu označovaného ako „kritická dodávka“ – kedy už extrakcia nemôže rásť a nedostatok O_2 sa začína prejavovať v anaeróbnom bunkovom metabolizme.

Normálna extrakcia kyslíka v tkanivách je rôzna a extrakčná rezerva tiež (napr. mozog, srdce vz. splachnikus a svaly). Globálna extrakcia kyslíka sledovaná zo zmiešanej venóznejskej krvi nedáva teda informáciu o kyslíkovom metabolizme jednotlivých orgánových systémov.

Okrem mechanizmu extrakčnej rezervy disponuje organizmus mohutnými kompenzačnými mechanizmami reagujúcimi na pokles srdcového výdaja a zmenené tlakovo-prietokovo-chemické pomery v makrocirkulácii.

Kompenzačné mechanizmy ovplyvňujúce krvný obeh a metabolizmus tekutín zahŕňajú súhrn navzájom úzko súvisiacich neuronálnych a humorálnych mechanizmov:

- baroreceptorové reflexy
- chemoreceptorové reflexy
- reabsorpcia tekutiny z interstícia
- renálna reabsorpcia vody a nátria
- stimulácia pocitu smädu
- následky cerebrálnej ischémie
- hematopoéza.

Pokles tlaku krvi a zníženie aktivity baroreceptorov nachádzajúcich sa v aortálnom oblúku a na sútoku karotických ciev reaguje aktiváciou sympatikového systému na pokles tlaku krvi ako prvé. Tento efekt je zvýraznený poklesom stimulácie predsieňových a komorových baroreceptorov. Útlm aktivity baroreceptorov pri poklese tlaku spôsobí katecholamínovú reakciu s následným zvýšením cievnej rezistencie v riečisku reagujúcom na alfa-1-stimuláciu: v koži, svale, splachnickej cirkulácii. Následkom je vzostup systémovej vaskulárnej rezistencie (SVR) a skrat do orgánov, v ktorých katecholamíny nespôsobia vazokonstrikciu – primárne srdce a mozog. Ďalším efektom tejto redistribúcie je zvýšenie centrálného venózneho tlaku krvi (CVT) a stúpnutie prietoku smerom k pravému srdcu – preloadu.

Beta efekt cirkulujúcich katecholamínov pôsobí pozitívne inotropne a chronotropne. Súhra týchto účinkov znamená obmedzenie prietoku v komplexe koža-svaly-splachnikus, ale zvýšenie prietoku a dodávky kyslíka vo vitálne dôležitých orgánoch. Je nutné poznamenať, že vo včasných fázach katecholamínovej kompenzácie sú klinické známky šoku veľmi diskrétné. Typicky hovoríme o „klinicky kompenzovanej fáze šoku“, to znamená, že pacient má normálny tlak, pulz a prípadná mentálna deteriorácia býva pripisovaná okolnostiam, čo môže neskúsenému ošetrovateľovi „externistovi“ navodiť pocit pokoja. Diskrétné klinické známky obmedzenia periférneho prietoku (centralizácie) je možné pozorovať ako spomalený kapilárny návrat, vymiznutie peristaltiky či obmedzenie diurézy (za poslednú hodinu – sledovateľné len na JIS).

3.1 Chemoreceptory

Pri vyčerpaní kompenzačnej úlohy baroreceptorov a poklese stredného tlaku pod 60 mmHg dochádza k vzniku tkanivovej hypoperfúzie a stagnačnej hypoxie v karotických telieskach a následným metabolickým zmenám v zmysle tkanivovej acidózy. Na tento centrálny i periférny stimul mohutne zareagujú chemoreceptory s agraváciou katecholamínovej odpovede. Súvisiace podráždenie dychového centra vedie v hyperventilácii, akcentované inšpirium zvyšuje venózný návrat a tak zvyšuje preload (abdomino-torakálna pumpa).

3.2 Reabsorpcia tekutiny z interstícia

Pokles kapilárneho tlaku na artériovej i venóznej strane je v hemoragickom šoku bežný, navyše vplyvom katecholamínových kompenzačných mechanizmov dochádza k zvýšeniu prekapilárnej rezistencie a zvýšeniu transkapilárnej reabsorpcie. Tento jav, známy ako „autoinfúzia“, dokáže podľa experimentálnych prác „nasat“ až 1 l izosmolárnej tekutiny z intersticiálneho priestoru do ciev. Mechanizmus je samozrejme limitovaný v zmysle Frank-Starlingovho zákona poklesom onkotického tlaku plazmy v kritickom stave krvácania spojeného predovšetkým so systémovým zápalom, a to v klinike veľmi dramaticky. Môžeme ho však bežne pozorovať v skorej fáze mohutného krvácania, keď prvé vyšetrenie krvného obrazu pacienta napriek stratám nekorešponduje s klinickým obrazom.

3.3 Cerebrálna ischémia

Pri vyčerpaní horeuvedených mechanizmov kompenzácie dochádza k poklesu systémového tlaku aj naďalej; zhruba pri hodnotách systémového tlaku okolo 60 mm Hg a aktivácii chemoreceptorov dochádza k dysfunkcii mechanizmu mozgovej autoregulácie (mozgová autoregulácia = napriek tlaku rovnaký prietok). Následkom je cerebrálna ischémia s niekoľkonásobne silnejšou katecholamínovou reakciou ako reakcia baroreceptorov (katecholamínová búrka, podobne ako pred mozgovou smrťou).

Nič účinnejšieho už ľudský organizmus nemá, takže po vyčerpaní tejto kompenzácie dochádza k dekompenzáci.

3.4 Dekompenzácia

Ak sú kompenzačné mechanizmy nedostatočné, dochádza k ďalšej strate krvi, resp. objemová resuscitačná liečba je nedostatočná, je ďalším vyústením situácie cirkulačná dekompenzácia:

- kardiogénny šok
 - pokles diastolického tlaku vedie k zníženiu koronárnej perfúzie
 - hypoxia myokardu
 - systolicko-diastolická dysfunkcia
- sympatiková dysfunkcia
 - zníženie systémovej vaskulárnej rezistencie
 - progresívna hypotenzia a hypoperfúzia
 - zvýšený kapilárny tlak so zvýšením filtrácie do interstícia a stratou tekutiny
- cerebrálna ischémia
 - strata autonómnej regulácie
 - hypoperfúzia a hypoxia CNS
- syndróm generalizovanej zápalovej odpovede
 - uvoľnenie endotoxínov do systémovej cirkulácie
 - mohutná expresia prozápalových cytokínov
 - tvorba O₂ radikálov a NO na endoteli
 - mikrovaskulárne zrážacie abnormality
 - multiorgánové zlyhanie
- metabolická acidóza
 - negatívne intotropný efekt
 - relaxácia hladkého svalstva ciev a strata reaktivity na katecholamíny
 - dôvod cirkulačného kolapsu.

Jednotlivé mechanizmy dekompenzácie na seba úzko nadväzujú a spolu súvisia. Terapeutické ovplyvnenie šoku v tejto fáze je väčšinou neúspešné.

4 Diagnostika

Odhad závažnosti stavu pri hemoragickom šoku je možný na základe merania viditeľných strát krvi a sledovania klinických známk šokového syndrómu. Vo väčšine prípadov je meranie objemu strát nerealizovateľné a riadi sa len nepresným odhadom.

Klinické známky šoku sú predovšetkým klinickými známkami kompenzačnej reakcie organizmu. Je nutné brať do úvahy, že vďaka kompenzačným mechanizmom môže byť klinický stav neskúseným lekárom nesprávne vyhodnotený a že dlhodobá kompenzácia poškodzuje ischémiou centralizované zóny – čiže predovšetkým splanchnikus.

Parametre ako krvný tlak a pulz, ktoré sa tradične nesprávne používajú na diagnostiku šoku, sú ovplyvnené až v neskorších fázach – prakticky pri vyčerpaní kompenzačných mechanizmov, podľa štádií kompenzácie šoku až pri strate cca 1500 ml krvi. Citlivejšie markery sú známky skorej kompenzácie – obmedzená diuréza, spomalený kapilárny návrat a podobne.

Tabuľka. Štádia šoku

| | Stupeň I | Stupeň II | Stupeň III | Stupeň IV |
|-------------------------|------------|-------------|---------------|---------------------|
| Strata celkovo | <750 ml | 750-1500 ml | >1500-2000 ml | >2000 ml |
| Strata v % cirk. objemu | <15 % | 15-30 % | >30-40 % | >40 % |
| Pulz /min | <100 | >100 | >120 | >140 |
| TKsys | norma | norma | znížený | znížený |
| Pulzný tlak | norma | znížený | znížený | znížený |
| Kapilárny návrat | oneskorený | oneskorený | oneskorený | oneskorený |
| Dychov/min | 14-20 | 20-30 | 30-40 | >35 |
| Diuréza (ml/h) | >30 | 20-30 | 5-15 | minimálna |
| Mentálny status | nepokoj | strach | zmätenosť | zmätenosť, letargia |

Koncentrácia hemoglobínu je pri akútnej strate celej krvi zmenená len málo, až neskôr Hb klesá ako následok nariedenia krvi tekutinou interstícia a podanými intravenóznymi preparátmi.

Komplikovaná situácia s odhadom strát nastáva pri nechirurgickom krvácaní (tupé poranenia – panva, retroperitoneum) a vnútornom gastrointestinálnom krvácaní, kde straty krvi nie sú identifikovateľné a merateľné. Klinický obraz je ovplyvnený aj chronickou liečbou pacienta – napríklad antihypertenzívami a beta-blokátormi priamo ovplyvňujúcimi kompenzačnú odpoveď.

Ďalším následkom závažného krvácania je hypokoagulačný stav. Štatisticky je až u 1/3 pacientov so závažným krvácaním primárne zistený aj hypokoagulačný stav, čo signifikantne koreluje s incidenciou multiorgánového zlyhania a smrťou.

Hypokoagulačný stav je spôsobený:

- krvácaním a stratou koagulačných faktorov
- konzumpciou faktorov pri tvorbe trombínu
- súčasnou aktiváciou antikoagulácie a fibrinolýzy
- stratou a dysfunkciou trombocytov
- ďalšími faktormi.

K ďalším faktorom radíme dilúciu infúznou liečbou, metabolickú acidózu, hypotermiu a anémiu.

Pri diagnostike a stratifikácii závažnosti hemoragického šoku kladieme dôraz na sledovanie dynamických zmien klinických i laboratórnych parametrov a efektívnosť liečby. Pri rôznorodosti klinických krvácaných stavov nie je možné predpísať frekvenciu odberov a vyšetrení. Pri pokračujúcich ťažkých stratách môže frekvencia dosiahnuť každé 2 - 4 hodiny.

Sledovanie laboratórnych parametrov zahŕňa monitorovanie zmien krvného obrazu a koagulačných parametrov v dynamike pokračovania krvácania a hradení strát preparátmi s rôznym koagulačným potenciálom a rôznym hematokritom.

Klasické laboratórne vyšetrenia (PT, aPTT, Fbg) pritom nie sú vyšetrenia určené pre krvácajúceho pacienta. Informujú o hladine plazmatických koagulačných faktorov, sú však vykonávané in vitro (bez prítomnosti endotelu, erytrocytov, trombocytov), pri štandardnej teplote 37 °C (pacient môže byť v hypotermii), test končí pri prvých fibrínových vláknach (5 % Ila) a nehovorí nič o pevnosti koagula a rýchlosti jeho degradácie. V akútnej fáze teda vystupujú do popredia metódy trombelastografie alebo rotačnej trombelastometrie (TEG, ROTEM), ktoré dokážu charakterizovať v reálnom čase kinetiku tvorby koagula, jeho pevnosť i spôsob (primárna, sekundárna) a dynamiku fibrinolýzy. Metóda umožňuje lepšiu orientáciu v situácii masívnych strát a masívnych náhrad a presnejšiu voľbu terapie krvnými derivátmi i ostatnými preparátmi ovplyvňujúcimi koaguláciu a fibrinolýzu.

Samozrejmosťou sledovania stavu cirkulácie je rozšírený hemodynamický monitoring, zahŕňajúci meranie artériového tlaku, meranie razového a minútového srdcového výdaja, parametre preloadu (plniace tlaky predsieni, variácie vývrhového objemu) a laboratórne sledovanie parametrov kyslíkového metabolizmu – acidobázickej rovnováhy, extrakcie kyslíka, hladiny laktátu a podobne.

5 Liečba

Hemoragický šok je život ohrožujúcim stavom; jeho liečba je komplexná a obsahuje podporu základných životných funkcií, identifikáciu zdroja krvácania a jeho ošetrovanie, tekutinovú liečbu šoku a podanie všetkých druhov krvných derivátov i podporných syntetických prípravkov.

V súčasnosti sú k dispozícii inštrukcie jednotlivých odborov medicíny; zvlášť úrazová medicína a medicína kriticky chorých nám ponúka podrobné a komplexné postupy, ktoré je možné extrapolovať na každé masívne krvácanie. K všeobecným princípom ošetrovania pacienta s masívnym a pokračujúcim krvácaním patria:

- Príjem, diagnostika a liečba musí prebiehať na pracovisku s adekvátnym laboratórnym, technickým a personálnym vybavením (zobrazovacia a endoskopická diagnostika, krvný sklad, odborný personál – hematológia, gastroenterológia, traumatológia, anestézia a intenzívna medicína)
- Včasná prevencia nedostatočnej ventilácie a oxygenácie (včasná intubácia, UPV)
- Včasné zaistenie hrubých žilových prístupov, resp. centrálného žilového prístupu
- Úvodné posúdenie závažnosti stavu, rozsahu krvácania, vytipovanie možných zdrojov, mobilizácia personálu a vybavenia

- Včasné ošetrovanie zdroja krvácania zodpovedajúcim odborníkom – endoskopista, traumatológ, chirurg, urológ, neurochirurg...
- Pri nejasnom zdroji krvácania a pri úrazoch je indikácia k celotelovému CT vyšetreniu liberálna a nemá sa odkladať
- Včasný a opakovaný laboratórny monitoring (najmä krvný obraz, hemokoagulačné vyšetrenie + viskoelastické metódy, základná biochémia, acidobázická rovnováha a laktát)
- Doplnenie cirkulujúceho objemu, hradenie strát červenej krvnej zložky a koagulačných faktorov.

Resuscitácia obehu tekutinami je prvý krok v obnovení tkanivovej perfúzie v ťažkom hemoragickom šoku. Najrozšírenejší a najbezpečnejší prístup spočíva v začatí liečby podaním kryštaloidných roztokov. Známu farmakokinetickou vlastnosťou kryštaloidov je ich nedostatočná objemová efektivita pri distribučnom objeme celého extracelulárneho priestoru – čo v praxi znamená rozdelenie 1 l fyziologického roztoku na 200 ml do intravenózneho priestoru a 800 ml do interstícia. Distribučný objem syntetických koloidov (deriváty želatíny a hydroxyetylškrobu) je v porovnaní s kryštaloidmi zhruba v 100% intravenózny, čo znamená výrazne rýchlejší a dôraznejší objemový efekt. Niektorým preparátom je však pripisovaný negatívny účinok na hemostázu, ku ktorému dochádza zvlášť pri prekročení odporúčaných dávok. Pokiaľ sa nedarí udržať dostatočný perfúzný tlak krvi, je potrebné tekutinovú liečbu kombinovať s vazopresorickou podporou (noradrenalín, dopamín, ev. adrenalín). Pri neošetrenom zdroji krvácania (gastrointestinálne krvácania, strelné a bodné poranenia, traumatické amputácie) je zvyšovanie tlaku na 60 - 70 mmHg systoly vhodné až po ošetrení zdroja krvácania – inak hrozí úplná exsanguinácia.

Okamžite, ako je to logisticky možné, je pri masívnom krvácaní nutné začať podávať krvné deriváty – erytrocytárnu masu a mrazenú ľudskú plazmu. Napriek tomu, že štúdie dokázali efektivitu reštrikčnej stratégie podávania krvi s transfúznym triggerom Hb 70 g/l, tieto odporúčania sú platné pre stabilizovaných pacientov a v kritickej situácii pokračujúceho krvácania ich nemôžeme použiť. Platí dokonca, že napríklad pri stabilizovanom krvnom tlaku a pri Hb 110 g/l a krvácaní z neošetriteľných zdrojov (panva, retroperitoneum) ďalej pokračujeme v podávaní erytrocytárnej masy s plazmou, i keď rýchlosť podania je samozrejme iná ako u nestabilného, ťažko anemického pacienta.

Podľa naliehavosti môžeme v spolupráci s krvným skladom postupovať takto:

- **Extrémne naliehavá situácia (život zachraňujúca):**
 - Vydanie 4 - 6 konzerv erytrocytovej masy O Rh negatívnej bez krížovej skúšky
 - Vydanie 4 - 6 jednotiek ČZP krvnej skupiny AB
 - Overenie krvných skupín pri lôžku pacienta pred podaním transfúzie
- **Mimoriadne naliehavá situácia (nutné podať transfúzie do 10 minút):**
 - Stanovenie krvných skupín AB0 a Rh (aglutinogény a aglutiníny)
 - Vydanie 4 - 6 konzerv nenakřížených konzerv erytrocytov kompatibilných v AB0 a Rh systéme
 - Vydanie 4 jednotiek konzerv ČZP kompatibilnej v AB0 systéme (alebo AB plazmy)
 - Overenie krvných skupín pri lôžku pacienta pred podaním transfúzie
- **Veľmi naliehavá situácia (nutné podať transfúzie do 30 minút):**
 - Vydanie dvakrát po 5 krvných konzerv erytrocytov kompatibilných v AB0 a Rh systéme, rýchla krížová skúška
 - Vydanie konzerv ČZP kompatibilnej v AB0 systéme
 - Overenie krvných skupín pri lôžku pacienta
- **Naliehavá situácia (nutné podať transfúzie do 45 minút):**
 - Vydanie dvakrát po 5 krvných konzerv kompatibilných v AB0 a Rh systéme, klasická krížová skúška
 - Vydanie konzerv ČZP kompatibilnej v AB0 systéme
 - Overenie krvných skupín pri lôžku pacienta pred podaním transfúzie

- Rýchla transfúzia (nutné podať transfúzie do 60 minút)
 - Okrem údajov ako pri naliehavej situácii vykonať test na vyhládavanie nepravidelných protilátok.

O urgentnosti situácie a spôsobe krízenia rozhoduje ošetrujúci lekár, ktorý za daný postup nesie plnú zodpovednosť.

Ako vyplýva z naliehavosti situácie, okamžite s podaním erytrocytov podávame i mrazenú plazmu. Okrem samozrejmej indikácie, ako je substitúcia koagulačných faktorov, je plazma v ťažkom hemoragickom šoku i kľúčovým objemovým doplnením cirkulácie. Všetky ostatné prípravky (kryštaloidy, koloidy) „riedia“ koagulačné faktory alebo pôsobia priamo antikoagulačne. Odporúčania na podávanie fixného pomeru erytrocyty/plazma sa zavádzajú od roku 2005 na podklade údajov z vojenskej medicíny, predstavujú jednotnú formulu v životohrozujúcej situácii obsahujúcu hemoglobín, koaguláciu i objem cirkulujúcej krvi. Pomer erytrocyty/plazma je udávaný v rozsahu 1 : 1 - 2 : 1, odporúča sa iniciálne podanie fibrinogénu na prevenciu hypofibrinogémie a podanie antifibrinolytík. Vo väčšine prípadov sa masívne krvácanie nezaobíde i bez podania koncentrátov trombocytov.

Z ďalších prípravkov je možné po zvážení použiť koncentráty plazmatických zrážanlivých faktorov – najmä pri liečbe antikoagulanciami alebo pri ťažkom chronickom hypokoagulačnom stave – napríklad pri cirhóze pečene. Rozsiahle, chirurgicky neošetriteľné krvácanie je možnou indikáciou na použitie rekombinantného faktora VII.

Súčasťou ovplyvnenia hemostázy je i blokovanie fibrinolýzy. Tu sa v súčasnosti najviac používa kyselina tranexamová. Je to kompetitívny inhibítor plazminogénu a plazmínu, zabráňuje naviazaniu plazmínu na fibrín. Ďalším preparátom je epsilon-aminokaprónová kyselina, syntetický analóg lyzínu, ktorý má asi 10x slabší účinok ako tranexamová kyselina. Použitie tranexamovej kyseliny a epsilon-aminokaprónovej kyseliny znižuje potrebu transfúzií asi o 30 %, v priemere ušetrí 1 TU erytrocytov v hemoterapii. Posledným používaným antifibrinolytikom je aprotinín, extrakt z bovinného pľúcneho tkaniva, čo je širokospektrálny inhibítor serínových proteáz so silným antiplazminovým účinkom. Jeho použitie sa postupne obmedzuje, jednak pre riziko anafylaxie ako aj pre údaje o zvýšenom riziku srdcového infarktu, mozgovej príhody alebo renálneho zlyhania v kardiochirurgii. Napokon treba spomenúť ešte terlipresín, syntetický analóg arginín vazopresínu. Uvoľňuje von Willebrandtov faktor z endotélií a zvyšuje doštičkovú aktivitu.

6 Prognóza

Prognóza hemoragického šoku závisí od viacerých faktorov. Základom pre dosiahnutie dobrého výsledku je zvrátenie hemoragického šoku a znovuobnovenie adekvátnej dodávky kyslíka do všetkých tkanív v čo najkratšom čase. To predpokladá efektívne zastavenie krvácania, včasné obnovenie perfúzneho tlaku v systémovej cirkulácii, suplementáciu červenej krvnej zložky, koagulačných faktorov a objemu cirkulujúcej krvi tak, aby došlo k zrušeniu kompenzačnej centralizácie, reštitúcie mikrocirkulácie a splateniu kyslíkového dlhu.

7 Literatúra

1. Fábryová V. a kol. Anémie. Vyd. Osveta, 2017.
2. Máca J, Kula R, Chýlek V. Ovlivnění hemostázy při terapii náhradními roztoky. Vnitř lék 2009;55:27-36.
3. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA et al. Clinical practise guideline: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. Crit Care Med 2009;37:3124-3156.
4. Rossaint R, Bouillon B. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Critical Care 2016;20:100.
5. Uvzl R, Klementa B, Neiser J, Fritscherová Š, Adamus M. Vliv podání transfúzních jednotek erytrocytárních koncentrátů na koncentrace elektrolytu a acidobázickou rovnováhu in vivo. Anesteziologie a Intenzivní Medicina 2011;22,13-18.
6. Vincent JL, Piagnerelli M. Transfusion in the intensive care unit. Crit Care Medicine 2006;34,S96

Starostlivosť o pacienta s polytraumou

Eva Kušíková

Polytrauma je termín, ktorý môže byť v rôznych kontextoch použitý aj pochopený rôzne. V najširšom slova zmysle je pacient s polytraumou ktorýkoľvek pacient s viac ako jedným poranením dvoch a viacerých častí tela (diagnózy T06.x a T07 podľa MKCH-10). Pre účely tohto textu však bude platiť užšia špecifikácia, keď pacient s polytraumou je ten, ktorý *má dve a viac závažných poranení, z ktorých minimálne jedno ho (potenciálne či aktuálne) ohrozuje na živote.*

Na pacienta s polytraumou sa dá pozerat' ako na špecifickú nozologickú jednotku. Má zranenia viacerých častí tela, ktoré synergicky ovplyvňujú fyziologické procesy v organizme. Stav je často sprevádzaný masívnou krvnou stratou. Z tejto situácie vyplýva, že máme pod rukami pacienta s (blížiacim sa či už prítomným) vyčerpaním fyziologických rezerv organizmu a s iminentnou katastrofickou deterioráciou stavu.

Pri starostlivosti o traumatizovaného pacienta je nutné maximálne zefektívniť a skrátiť čas do odhalenia a vyriešenia životohrožujúcich stavov. American College of Surgeons preto od roku 1978 používa, učí a pravidelne aktualizuje algoritmus s názvom *Advanced Trauma Life Support¹*, ktorý je dnes celosvetovo uznávaným štandardom. Podrobné vysvetlenie a nácvik ATLS protokolu je náplňou certifikovaného kurzu a presahuje rozsah tohto textu, tu si však v skratke zhrnieme najdôležitejšie princípy.

1. Celková stratégia

V zásade ide o zhodnotenie stavu pacienta a stanovenie priorít liečby podľa zranení, stavu vitálnych funkcií a mechanizmu poranenia. Celkový manažment pacienta sa skladá z primárneho vyšetrenia s resuscitáciou vitálnych funkcií, sekundárneho detailného vyšetrenia a začatia definitívnej starostlivosti.

2. Primárne vyšetrenie

Postup vyšetrenia polytraumatizovaného pacienta sa principiálne líši od bežného postupu, zaužívaného v štandardných situáciách. ATLS algoritmus rozlišuje prvotné, primárne vyšetrenie (ktoré je rýchle a má za úlohu odhaliť a vyriešiť životohrožujúce stavy) a následné, sekundárne vyšetrenie, (ktoré je komplexné a podrobné).

Pri primárnom vyšetrení postupujeme podľa *ABCDE* algoritmu (anglický akronym, pozri nižšie). Tento nám pomôže nielen spomenúť si na všetky životne dôležité fyziologické funkcie, ale čo je dôležité, navedie nás ich vyšetriť v poradí, v ktorom pacienta najviac ohrozujú na živote. To je aj dôvod, prečo ATLS protokol diktuje okamžite vyriešiť zistený životohrožujúci stav pred tým, než postúpime k vyšetreniu ďalšej životnej funkcie (napríklad vyriešiť obštrukciu dýchacích ciest pred drenážou hemothoraxu či nasadením panvového pásu).

- **A – Airway** (Dýchacie cesty): Vyšetrenie začína zhodnotením priechodnosti dýchacích ciest a adekvátneho spôsobu ich zaistenia vzhľadom na celkový stav pacienta. V tomto kroku sa dbá aj na dodržanie správneho znehybnenia krčnej chrčtice.
- **B – Breathing** (Dýchanie): Nie každé poranenie hrudníka bezprostredne ohrozuje pacienta na živote. K najzávažnejším poraneniam, spôsobujúcim dychovú tieseň, patria tenzný pneumothorax, otvorený pneumothorax, masívny hemothorax a vľajúci hrudník pri blokovej fraktúre rebier. Ostatné zranenia (jednoduchý pneumothorax, jednoduchá či sériová fraktúra rebier, menšia kontúzia či lacerácia pľúc) sú obvykle menej závažné a nespôsobujú bezprostredné ohrozenie života.
- **C – Circulation** (Krvný obeh): Problémy krvného obehu obvykle vyplývajú z nedostatočného cirkulujúceho objemu alebo obmedzeného srdcového výdaja. Ku klinickým

známkam zhoršeného obehu patria najmä porucha vedomia, zmena farby kože a zmena kvality pulzu. Hypotenziu u pacienta s úrazom, u ktorého sme vylúčili tenzný pneumothorax, treba považovať za dôsledok krvácania, až kým sa nepreukáže opak. K ďalším, menej častým príčinám šoku u pacienta s polytraumou patria najmä tamponáda srdca, kontúzia myokardu a neurogénny šok. Pri pátraní po (možnom) zdroji masívneho krvácania sa, okrem viditeľného vonkajšieho krvácania, zameriavame na vylúčenie krvácania do telesných dutín, zlomenín panvy a veľkých kostí.

- **D – Disability** (Neurologické poškodenie): Rýchle orientačné zhodnotenie neurologického stavu sa zameriava na úroveň vedomia, veľkosť, symetriu a reaktivitu zreníc, známky lateralizácie a úroveň spinálnej lézie.
- **E – Exposure&Environment** (Expozícia celého tela): Kompletná expozícia pacienta, vrátane vyšetrenia chrbta (pri dodržaní postupov minimalizujúcich riziko zhoršenia spinálneho zranenia), býva často podceňovaným krokom. Je za každých okolností nevyhnutné snažiť sa zabrániť ďalším stratám tepla (*environment*-prostredie) a z nich plynúcej hypotermie, ústiacej do prehĺbenia traumatickej koagulopatie.

Vyššie zmienený postup si zaslúži niekoľko poznámok: 1) Katastrofické krvácanie (obvykle tepenné) a jeho zastavenie má prioritu pred zhodnotením a zaistením priechodnosti dýchacích ciest. Preto sa niekedy vyššie uvedený algoritmus uvádza ako (C)ABCDE. 2) Rýchlou metódou, aj keď len orientačnou, ako na začiatku zhodnotiť vitálne funkcie, je pacienta osloviť. Orientovaný pacient schopný priliehavej komunikácie a vyhovaniu jednoduchej výzve má priechodné dýchacie cesty a dostatočné dýchanie aj obeh k perfúzi a oxygenácii mozgu. 3) Je dôležité opakované hodnotenie stavu pacienta. Najmä keď sa jeho stav nevysvetliteľne horší, je nutné sa vrátiť a zhodnotiť ho opätovne podľa ABCDE postupu. V takejto situácii je vhodné vziať do úvahy aj technickú komplikáciu (rozpojený či zalomený okruh ventilátora, nechcenú extubáciu, unilaterálnu intubáciu, zalomený alebo extrahovaný hrudný drén, odpojenú alebo prestrihnutú EKG elektródu...) 4) Pri hodnotení životných funkcií a dynamiky ich zmien je samozrejme nevyhnutná znalosť odlišnej fyziológie pacientov rôznych vekových skupín, a tiež tehotných žien v rôznych štádiách tehotenstva. Podrobná diskusia tejto problematiky presahuje rozsah tohto textu.

3. Sekundárne vyšetrenie

Sekundárne vyšetrenie začína až potom, keď je primárne vyšetrenie (ABCDE) dokončené, začali úkony vedúce k resuscitácii životných funkcií, a začala byť viditeľná normalizácia týchto funkcií.

Sekundárne vyšetrenie je zhodnotením pacienta tak, ako je to bežné aj v iných situáciách. To znamená, zistíme čo možno najdetailnejšiu anamnézu a vyšetríme pacienta „od hlavy po päty“. Všetky laboratórne odbery a zobrazovacie metódy, ktoré nebolo nutné spraviť už počas primárneho vyšetrenia, sú robené v tomto kroku.

4. Damage Control Resuscitácia

Termín „damage control“, pochádzajúci z anglosaskej literatúry, bol prebratý z terminológie vojenského námorníctva². Opisuje prístup k poškodeným vojenským lodiam, ktorý má za cieľ udržať ich plavbyschopnosť a dokončenie vojenskej misie pred opravou poškodenia lode v celom rozsahu. Vo vojenskej medicíne bol tento termín prevzatý a v spojení *damage control resuscitácia* použitý na označenie proaktívnej stratégie včasnej liečby, ktorá sa zameriava na letálnu triádu pri prijatí do poľnej nemocnice.

V súčasnom ponímaní je *damage control resuscitácia* súbor postupov, ktoré majú za cieľ udržať pri živote pacienta so závažnými zraneniami, a zároveň sa vyhnúť takým intervenciám a situáciám, ktoré by prehĺbili letálnu triádu (hypotermia, acidóza, koagulopatia), či ďalej nevhodne stimulovali imunitnú a zápalovú odpoveď organizmu, so závažnými a nezvratnými

dôsledkami na (pato)fyziologické procesy v organizme. Rôzne zdroje sa mierne líšia v tom, čo považujú za súčasť *damage control resuscitácie*. V princípe však ide o nasledujúcu stratégiu^{3,4}:

- (C)ABCDE resuscitácia
- Permisívna hypotenzia
- Hemostatická resuscitácia
- *Damage control chirurgia*.

4.1. Permisívna hypotenzia

Snaha o normalizáciu krvného tlaku objemovými náhradami pred definitívnym ošetrením chirurgického krvácania môže viesť k dislokácii a vyplaveniu krvných koagúl, vytvorených v miestach porušeného krvného riečiska, a tým k obnoveniu krvácania s jeho obťažnejším zastavovaním (spotrebované faktory hemostázy, najmä fibrinogén a trombocyty; zhoršené aj ďalšie aspekty akútnej traumatickej koagulopatie). Súčasná odporúčania sa preto prikláňajú ku konceptu tzv. „permisívnej hypotenzie“, s cieľom nájdania kompromisu medzi adekvátnym perfúznym tlakom (a tkanivovou oxygenáciou), a znížením rizika obnovy krvácania. Cieľové hodnoty systolického tlaku krvi (TK) u pacientov bez poranenia mozgu sú preto odporúčané 80 - 90 mmHg^{4,5}. U pacientov so závažným poranením mozgu (GCS \leq 8), je odporúčaná cieľová hodnota systolického TK 110 - 120 mmHg, prípadne stredný artériový tlak \geq 80 mmHg^{4,5}. Pre zjednodušenie sa v prednemocničnej starostlivosti odporúča dosiahnuť hmatný periférny pulz. Zároveň je nutná snaha o čo najkratšie trvanie stavu permisívnej hypotenzie, najlepšie do 60 minút⁵.

4.2. Hemostatická resuscitácia

U pacienta so životohrozujúcim traumatickým krvácaním je prioritou náhrada cirkulujúceho objemu s obnovou hemokoagulácie, a zároveň okamžitá identifikácia zdroja a zastavenie krvácania (chirurgické alebo rádiointervenčné).

4.2.1. Náhrada objemu s obnovou hemokoagulácie

4.2.1.1. Akútna traumatická koagulopatia

Klasický pohľad na koagulopatiu u traumatických pacientov, ktorý nás učí o „letálnej triáde“ hypotermia – acidóza – koagulopatia, bol v posledných 10 - 15 rokoch doplnený o nové poznatky tejto problematiky. Ukazuje sa, že tzv. „akútna traumatická koagulopatia“ vzniká pomerne rýchlo po úraze, jej závažnosť koreluje so závažnosťou poranenia, a (najmä v počiatkoch) je do istej miery nezávislá od tekutinovej resuscitácie (vzniká aj pri absencii „nariadenia“ koagulačných faktorov po masívnej infúzii kryštaloidov)^{2,6,7}. Podľa rôznych prác má až 40 % pacientov s úrazom v nejakej miere rozvinutú koagulopatiu už pri prijatí do nemocnice^{6,8}. Koncept akútnej traumatickej koagulopatie si spolu s (často iatrogénnym) prehlbovaním hypotermie a acidózy všíma aj zápalovú odpoveď organizmu ako reakciu na inzult, fibrinolýzu, konzumpciu koagulačných faktorov, ale aj genetickú predispozíciu pacienta, jeho komorbidity a chronickú medikáciu⁷.

Diskusia ohľadne problematiky objemových náhrad pri masívnom traumatickom krvácaní nie je ani zďaleka ukončená. Panuje všeobecný konsenzus, že je vhodné obmedziť použitie kryštaloidov v prospech skorého použitia transfúzných prípravkov a krvných derivátov, s cieľom včasnej obnovy hemostatickej funkcie krvi. Menej už je zhody na tom, akým spôsobom tento cieľ dosiahnuť. Autorka textu je presvedčená, aj na základe vlastných skúseností, že pacient, ktorý stráca vo veľkom objeme plnú, teplú, čerstvú krv, bude (aspoň v počiatkových fázach objemovej resuscitácie) najviac profitovať z transfúzie plnej, teplej, čerstvej krvi. Bohužiaľ, na rozdiel od armády, (ktorá má v poľných podmienkach obvykle k dispozícii tzv. „walking blood bank“, chodiacu krvnú banku), je v civilných podmienkach tento cieľ prakticky nemožné dosiahnuť. Je preto užitočné zistiť, ako sa k reštitúcii takejto krvi čo najviac priblížiť, a kedy je prípadne vhodné sa od tohto konceptu odkloniť.

4.2.1.2. Masívny transfúzny protokol

Veľký prínos pre pacienta s polytraumou znamená použitie tzv. masívneho transfúzneho protokolu (MTP). Presný algoritmus tohto protokolu sa líši podľa konkrétneho pracoviska, ktoré ho používa, a ktoré si ho „ušíje na mieru“. V princípe ale vždy ide o čo najrýchlejšie podanie transfúzných prípravkov (s vopred stanoveným pomerom erytrocyty/plazma/trombocyty, E/P/T) u pacienta s traumatickým masívnym krvácaním. Často je prvý takýto „balíček“ transfúzných prípravkov pripravený na urgentnom príjme traumacentra už pred príchodom ohláseného pacienta na základe údajov poskytnutých personálom z prednemocničnej starostlivosti. (Niektoré centrá dokonca začínajú s podávaním transfúzných prípravkov už v prednemocničnej starostlivosti). Konkrétny odporúčaný pomer E/P/T je predmetom diskusií a štúdií, zatiaľ bez jednoznačnej odpovede. Najčastejšie sa odporúča pomer 1:1:1, prípadne 2:1:1, medzi ktorými nebol zistený rozdiel v mortalite^{4,5,9}.

S používaním MTP je spojená aj snaha zlepšiť čo najviac logistiku celého procesu. V prípade použitia plazmy tak niektoré centrá majú neustále k dispozícii už rozmrazenú, alebo dokonca nezmrazenú plazmu. V prípade erytrocytárneho koncentrátu je snaha použiť čo najčerstvejšiu konzervu, v ktorej je „kondícia erytrocytov“ na optimálnej úrovni. Takáto konzerva máva, v porovnaní so staršou, nižší obsah voľného draslíka, erytrocyty obsahujú vyššie množstvá difosfoglycerátu, a vykazujú lepšie reologické vlastnosti. Je však nutné zdôrazniť, že štúdie potvrdili, že použitie MTP znamená v konečnom dôsledku nižší celkový objem transfúzných prípravkov podaných pacientovi so závažným krvácaním, preto je dobré si uvedomiť, že masívny transfúzny protokol *neznamená* masívne použitie transfúzných prípravkov. Tým sa v neposlednom rade aj znižujú nepriaznivé imunologické dôsledky masívnych alogénnych transfúzií (TRALI, imunosupresia).

4.2.1.3 Cielená hemostatická liečba

So zvyšovaním dostupnosti zhodnotenia aktuálnej hemostázy pacienta viskoelastickými metódami *bed-side* prístrojmi (TEG a ROTEM), sa významne zlepšujú možnosti cielej obnovy hemostatickej funkcie krvi. S pokračujúcim krvácaním totiž klesá hladina koagulačných faktorov rôzne rýchlo, a tiež význam rôznych koagulačných faktorov pre výslednú optimálnu hemostázu je rôzny. Najdôležitejšími pre adekvátne formovanie koagúl sú dostatočná hladina fibrinogénu a dostatočné množstvo (fungujúcich) trombocytov. Tieto dve zložky hemostázy sú aj medzi prvými, ktorých hladina s pokračujúcim krvácaním klesá pod hodnoty kritické pre adekvátnu hemostázu. Významnú výnimku z tejto skutočnosti samozrejme tvoria pacienti s iatrogénne ovplyvnenými parametrami krvácania, to znamená pacienti na dlhodobej antikoagulačnej alebo antiagregačnej liečbe.

Ukazuje sa preto ako výhodné cielene substituovať práve tie zložky hemostázy, ktoré u konkrétneho pacienta chýbajú, alebo funkcia ktorých je narušená. Za bežných situácií je ako prvé a najdôležitejšie nutné substituovať fibrinogén. Práca Khana et al.⁸ naznačuje, že adekvátna hemostáza sa začína prejavovať až od podania cca 6 g fibrinogénu. Je dobré si uvedomiť, že jedna jednotka čerstvej mrazenej plazmy (ČMP) obsahuje cca 0,8 - 1 g fibrinogénu, a preto 6 g fibrinogénu sa dá dosiahnuť transfúziou až 6 - 8 TU ČMP, čo je množstvo, ktoré so sebou nesie nezanedbateľné riziko negatívnych dôsledkov (imunosupresia, TRALI, infekcie). Podrobná diskusia o interpretácii výsledkov viskoelastických metód a následnej indikácii konkrétnych transfúzných prípravkov a krvných derivátov presahuje rozsah tohto textu.

Adekvátna hladina erytrocytov je dôležitá nielen pre oxygenáciu tkanív, ale erytrocyty zohrávajú úlohu aj v hemostáze. Je dobré sa však vyhnúť príliš vysokým hladinám hemoglobínu, keďže normovolemická anémia je obvykle dobre tolerovaná a prispieva k zlepšeniu reologických vlastností krvi. Odporúčaná hladina hemoglobínu je 70 - 90 g/l⁵, výnimku môžu tvoriť pacienti so známou ischemickou chorobou srdca.

4.2.1.4 Koloidy

Používanie syntetických koloidných roztokov v situácii traumatického krvácania sa neodporúča vzhľadom na ich nepriaznivé dôsledky na hemostázu. Niektoré práce zdôrazňujú najmä potenciálne škodlivé vlastnosti hydroxyetyľškrobu⁵.

4.2.1.5 Tranexamová kyselina

Tranexamová kyselina (TXA) je antifibrinolytikum; jej podanie podľa výsledkov štúdie CRASH-2¹⁰ znižuje mortalitu pacientov s masívnym traumatickým krvácaním. U dospelého pacienta je iniciálna bolusová dávka 1 g, podaná v priebehu 10 minút, a pokračuje sa infúziou 1 g v priebehu 8 hodín. Podávanie TXA musí byť začaté čo najskôr, najlepšie už v prednemocničnej starostlivosti, najneskôr však do 3 hodín od úrazu.

Napriek tomu, že TXA bola dokonca zaradená WHO do zoznamu esenciálnych liekov, nemá (v čase vzniku textu) na Slovensku štandardnú registráciu. Je však dostupná na mimoriadny dovoz.

4.2.1.6 Rekombinantný faktor VIIa

Podanie rFVIIa si v najnovších odporúčaní zachovalo pozíciu *rescue* postupu, ak pokračuje krvácanie napriek použitiu všetkých zmienovaných opatrení. Pre správnu funkciu rFVIIa sú nutné nasledujúce podmienky: pH > 7,2, hematokrit > 24 %, trombocyty > 50 x 10⁹/l (ideálne > 100x10⁹/l), fibrinogén > 1,5 - 2 g/l, normokalcémia, normotermia⁵.

4.2.1.7 Autotransfúzia krvi z traumatického hemothoraxu

Krv, ktorá sa hromadí v hrudnej dutine, je obvykle pomerne ľahko dostupná drenáži. Svojimi vlastnosťami sa od plnej krvi mierne líši²³.

- Je čiastočne defibrinovaná kontaktom so seróznymi povrchmi a vykazuje mierny stupeň hemolýzy
- Má nižšie hladiny trombocytov (50x10⁹/l), fibrinogénu (0,5 g/l), labilných koagulačných faktorov (V, VIII), má stopové hladiny fibrín-degradačných produktov
- Má predĺžené PT, PTT a TT
- Má hematokrit 25 - 30 % a hemoglobín cca 90 g/l
- 725 ml krvi z hemothoraxu približne zodpovedá 1 TU erytrocytárneho koncentráту.

Pre použitie na retransfúziu má však hneď niekoľko nesporných výhod:

- Je ľahko a okamžite dostupná
- Má telesnú teplotu
- Má vysoké hladiny 2,3 difosfoglycerátu
- Má lepšiu funkčnosť a dlhšiu životnosť erytrocytov
- Má takmer normálnu hodnotu pH a kaliémie
- Odpadá riziko inkompatibility
- Odpadá riziko prenosu infekčných chorôb
- Neboli dokumentované signifikantné komplikácie aj pri autotransfúzii 100 % objemu krvi.

V súčasnosti existujú komerčne vyrábané autotransfúzne sety, vďaka ktorým je možné využiť krv získanú drenážou krvi z pleurálnej dutiny pre retransfúziu.

K potenciálnym rizikám autotransfúzie krvi z traumatického hemothoraxu patrí systémová infekcia pri kontaminovaných zraneniach. V týchto situáciách je však už aj bez použitia autotransfúzie indikovaná empirická antibiotická terapia, preto je riziko takto zapríčinennej systémovej infekcie skôr teoretické. Je však odporúčané sa vyhnúť autotransfúzii krvi z masívne kontaminovaných zranení alebo pri odloženej retransfúzii.

Ďalším teoretickým rizikom je navodenie či prehĺbenie koagulopatie pacienta, u ktorého bola použitá výlučne krv z autotransfúzie a vo veľkých množstvách, pretože táto krv je ochudobnená o fibrinogén, trombocyty a niektoré koagulačné faktory. Ako však už bolo spomínané, boli popísané aj prípady s autotransfúziou celého objemu krvi bez závažnejších komplikácií. Keďže táto krv môže obsahovať bunkový debris (rovnako ako štandardná konzerva), je nutné pri retransfúzii používať štandardný transfúzny set s filtrom.

Pri postupujúcej hemolýze krvi v pleurálnej dutine hrozí, že ak bude použitá krv z iného ako akútneho hemothoraxu, vysoká miera hemolýzy môže spôsobiť akútnu renálnu insuficienciu. Preto sa odporúča použiť krv maximálne do 6 hodín od vzniku krvácania.

4.2.1.8 Praktické poznámky

Konkrétny postup pri hemostatickej resuscitácii závisí na technických, personálnych a logistických možnostiach daného pracoviska. Zaujímavou ukážkou odlišných postupov dvoch pracovísk s rovnakou základnou filozofiou je článok autorov pod vedením P.I. Johanssona¹¹.

Na pracovisku autorky sa obvykle postupuje nasledovne: Dospelému pacientovi s masívnym krvácaním sú čo najskôr po prijatí na urgentnom prijíme podané 3 - 4 g fibrinogénu, 3 TU erytrocytov skupiny 0 Rh neg a 1 g TXA (pokiaľ nebola podaná v prednemocničnej starostlivosti a pokiaľ od úrazu neuplynuli viac ako tri hodiny). Po podaní fibrinogénu je odobratá krv na vyšetrenie krvnej skupiny, základných koagulačných parametrov vrátane hladiny fibrinogénu, krvného obrazu, rotačnej tromboelastometrie (ROTEM), biochemických parametrov a *bed-side* krvných plynov (vrátane laktátu a hemoglobínu). Ďalej sa, podľa možnosti a dostupných výsledkov, postupuje cielene podľa aktuálnych údajov, získaných hlavne z ROTEM, podľa ktorých je indikované podanie fibrinogénu, trombocytov, koagulačných faktorov či mrazenej plazmy. Je snaha o udržanie hladiny hemoglobínu nad 70 g/l, ideálne však 90 - 100 g/l pred zastavením chirurgického krvácania. Pokiaľ je nutné pokračovať v neцielenej terapii profúzneho krvácania ešte pred dostupnosťou akýchkoľvek laboratórných výsledkov, s ďalšími erytrocytárnymi koncentrátmi a fibrinogénom sú podávané aj trombocyty. Podáva sa infúzia TXA v dávke 1 g na 8 hodín. V prípade traumatického hemothoraxu je drénovaná krv pomocou autotransfúzneho setu použitá na okamžitú retransfúziu. Zároveň je snaha o čo najrýchlejšiu diagnostiku (FAST, CT) a ošetrovanie zdroja krvácania. Veľký dôraz je kladený na prevenciu tepelných strát a aktívne ohrievanie pacienta.

4.2.2. Diagnostika zdroja krvácania

4.2.2.1. Focused Assessment with Sonography in Trauma (FAST)

V situácii starostlivosti o pacienta so závažným poranením a hemodynamickou nestabilitou je ultrazvukové vyšetrenie rýchlou, neinvazívnou, bezpečnou a opakovateľnou technikou diagnostiky hemoperitonea a hemoperikardu. Vo svojej variante eFAST (*extendedFAST*), ktorá hodnotí aj hrudník, odhalí aj hemothorax a pneumothorax. Indikáciou tohto vyšetrenia je tupé a penetrujúce poranenie brucha a hrudníka a nevysvetlená hypotenzia u pacienta po úraze. V súčasnej dobe existujú centrá, ktoré používajú prenosné ultrazvukové prístroje na diagnostiku voľnej intraperitoneálnej, intrapleurálnej či perikardiálnej tekutiny už v prednemocničnej starostlivosti. Jedinou skutočnou kontraindikáciou je situácia, v ktorej je indikovaná laparotómia (a teda FAST vyšetrenie by bolo iba zbytočným zdržovaním).

FAST vyšetrenie je technicky jednoduché, má strmú krivku učenia a v mnohých krajinách patrí do kompetencie nielen rádiológa, ale aj traumatológa či urgentológa. U hemodynamicky nestabilných pacientov sa jeho senzitivita a špecificita blíži 100 %¹². Dovoľuje okamžite diagnostikovať a riešiť hemothorax, pneumothorax, tamponádu srdca a voľnú intraperitoneálnu tekutinu bez nutnosti transportu pacienta na CT vyšetrenie a predlžovania času do definitívneho ošetrovania. Skrátenie času stráveného na urgentnom prijíme je dôležitým faktorom v znižovaní mortality pacientov, keďže bolo vypočítané, že pravdepodobnosť úmrtia hemodynamicky nestabilných pacientov sa zvyšuje o 0,35 % za každú minútu strávenú na urgentnom prijíme¹³.

Negatívny výsledok FAST robí vnútrobrišný zdroj hemodynamickej nestability nepravdepodobným, avšak nevylučuje iné intraabdominálne poranenie (napr. perforáciu čreva). Retroperitoneálny priestor tiež nie je touto metódou spoľahlivo vyšetriteľný.

4.2.2.2. CT

CT vyšetrenie s použitím kontrastnej látky ostáva zlatým štandardom diagnostiky pacienta s polytraumou. Samotný sken je v súčasnej dobe moderných prístrojov pomerne rýchly a podrobný. Je však nutné mať na pamäti, že transport nestabilného pacienta a s ním rôznych prístrojov, nevyhnutných na podporu vitálnych funkcií (ventilátor s kyslíkovou fľašou, dávkovače, infúzie...) celý proces väčšinou predlžuje a vystavuje riziku komplikácií (rozpojené či zalomené hadičky infúzií a katecholamínovej podpory, nechcená extubácia či extrakcia invazívnych vstupov, obnovenie krvácania z rán). Európske odporúčania aj americký ATLS protokol odporúčajú CT vyšetrenie u hemodynamicky stabilných pacientov^{1,5}.

4.2.3. Zastavenie krvácania

Hlavným kľúčom k úspešnej resuscitácii hypovolemického šoku je *bezodkladné* zastavenie chirurgického krvácania⁴. Stlačiteľné krvácanie by malo byť provizórne ošetrené priamym tlakom, škrtidlom alebo topickými preparátmi. Nestlačiteľné krvácanie je nebezpečnejšie a náročnejšie na ošetrenie. Zlomeniny je nevyhnutné stabilizovať (dlaha, extenzia), čím sa obmedzia krvné straty pri manipuláciách s pacientom. Nestabilnú zlomeninu panvy treba komprimovať (panvový pás). Pri niektorých otvorených ranách sa dajú event. použiť niektoré topické preparáty^{5,14}. V prípade nestlačiteľného krvácania je okamžité chirurgické/ rádiointervenčné ošetrenie absolútnou prioritou⁴.

4.3. Damage Control Chirurgia

Chirurgické techniky *damage control* sú založené na koncepte skrátenej laparotómie, ktorá prioritne rieši dočasnú obnovu fyziologických funkcií pred anatomicou rekonštrukciou poranených orgánov. Cieľom tohto postupu je minimalizácia prehĺbenia negatívnych dôsledkov zápalovej odpovede organizmu, (naštartovanej už primárnym inzultom), v reakcii na nadmerný chirurgický stres. Moderné traumatologické postupy zdôrazňujú nevyhnutnosť súbežného použitia *damage control* chirurgie a *damage control* resuscitácie.

Princíp „skrátenej laparotómie“ bol popísaný už v roku 1983 Stoneom a kol.¹⁵ V ďalších dekádach bol tento postup ďalej rozvíjaný a v súčasnej dobe zahŕňa 4 fázy³.

Fáza 0 (DC 0) sa odohráva pred príchodom do operačnej sály. Má za úlohu zhodnotiť rozsah a závažnosť poranení pacienta a indikovať *damage control* postupy. Tieto postupy nevyhnutne nesú so sebou riziko komplikácií (pozr nižšie), nie je však možné jednoznačne identifikovať vhodných pacientov pre ich indikáciu na základe mechanizmu úrazu či charakteru zranení. *Damage control* postupy sú preto indikované na základe miery narušenia fyziologických funkcií. Sú to najmä: závažné krvácanie (> 10 TU erytrocytárnych koncentrátov), závažná metabolická acidóza (pH < 7,30), hypotermia (TT < 35 °C), dlhý operačný čas (> 90 minút), koagulopatia, hyperlaktatémia (> 5 mmol/l), závažné extraabdomálne poranenie^{3,4}. Celkovo sa odhaduje, že približne 10 % pacientov so závažnou traumou by profitovalo z použitia *damage control* chirurgie, neexistuje však jeden izolovaný faktor, ktorý by pomohol týmto pacientom identifikovať. Navyše, čím neskôr je indikovaný postup *damage control* chirurgie, tým menšia je pravdepodobnosť úspešného výsledku. Jedným zo základných cieľov fázy DC 0 je aj maximálne skrátiť čas do príchodu pacienta do operačnej sály.

Fáza I (DC I) začína príchodom pacienta do operačnej sály. Ide o okamžitú exploratívnu laparotómiu, ktorá má dve priority: zastavenie krvácania a zastavenie kontaminácie dutiny brušnej. Nasleduje *packing* (rúšky v dutine brušnej) a dočasný uzáver laparotómie. Cieľom chirurgického výkonu v tejto chvíli je obnova nevyhnutných fyziologických funkcií, a nie obnova anatomických pomerov. Cievne štruktúry sú ošetrené ligáciou, výnimočne je našíť by-pass pomocou plastovej hadičky; rekonštrukčné cievne výkony sú kontraindikované. Pri dlhotrvajúcej končatinovej ischémii je indikovaná fasciotómia. Perforované črevá sú resekované lineárnym staplerom, možný je aj dočasný podváz sterilnou šnúrkou či tkanicou. Črevo sa dočasne ponecháva v diskontinuite, šitie stomií aj anastomóz (vrátane biliárnych a pankreatických) nie je indikované, pretože predlžuje operačný výkon a ich viabilita je v danej situácii veľmi neistá. Solidné orgány (slezina, oblička, chvost pankreasu) sa ošetrí parciálnou alebo totálnou resekciou, pečeň väčšinou *packingom*, pankreatické a žľčové cesty drénom. Ureter je tiež možné ošetriť drénom, prípadne podvázom v kombinácii s nefrostómiou. Dutina brušná sa ponecháva bez definitívneho uzáveru fascie (laparostómia), pretože prítomnosť rúšok (*packing*) a nástup ischemicko-reperfúzneho poškodenia zvyšuje riziko intraabdominálnej hypertenzie (IAH) a brušného kompartment syndrómu (ACS).

Fáza II (DC II) je pobyt pacienta na resuscitačnom lôžku, kde je snahou obnoviť stabilitu vitálnych funkcií, telesnej teploty, hemostatickej funkcie krvi a vnútorného prostredia. Podľa možnosti je snaha o zlepšenie mikrocirkulácie znížením stupňa vazokonstrikcie (napríklad adekvátnou analgosedáciou, doplnením cirkulujúceho objemu)¹⁶. Dynamika sérového laktátu a deficitu báz podľa niektorých autorov môže pomôcť odhaliť okultnú tkanivovú hypoperfúziu u pacientov s normálnymi hemodynamickými parametrami. Je však vhodné vyhnúť sa tekuti-

novému preťaženiu, ktoré prispieva k tkanivovému edému a zvýšenému riziku IAH a abdominálnemu kompartment syndrómu. Dôsledné terciárne vyšetrenie má za úlohu zistiť doteraz nediodagnostikované zranenia. Odhaduje sa, že až 6,5 % úmrtí na závažnú traumu sú zapríčinené nezistenými zraneniami¹⁶. Ďalšími komplikáciami v tejto fáze manažmentu pacienta môžu byť *Transfusion-Associated Lung Injury* (TRALI), *Transfusion-Associated Circulatory Overload* (TACO), *Transfusion-Related Immunomodulation* (TRIM), rabdomyolýza, minerálové dysbalancie (hyperkaliémia a hypokaliémia pri veľkoobjemových transfúziách).

Osobitnú pozornosť si zaslúži IAH (vnútrobrušný tlak ≥ 12 mmHg) a ACS (≥ 20 mmHg + novovzniknutá orgánová dysfunkcia). Rizikovými faktormi pre ACS sú: infúzia > 3 l kryštaloïdov, transfúzia > 3 TU erytrocytov, hypotermia $< 34^{\circ}\text{C}$, acidóza (BE < -14 mmol/l), anémia (Hgb < 80 g/l). Ďalším rizikom sú šokový stav a agresívna tekutinová resuscitácia, prípadne ischemicko-reperfúzne poškodenie. IAH môže prispievať ku kardiálnemu zlyhaniu (kompresia *vena cava inf*), renálnemu zlyhaniu (kompresia renálnych ciev), a dokonca môže navodiť stav podobný hepatorenálnemu syndrómu s hepatálnou insuficienciou¹⁶. Na IAH je nutné myslieť a diagnostikovať ju včas. Medzi možnosti konzervatívneho riešenia IAH patria tekutinová reštrikcia, diuretiká, dialýza, navýšenie analgosedácie a nervosvalová blokáda. V mnohých prípadoch je jediným riešením okamžitá laparotómia s ponechaním laparostómie.

Fáza III (DC III) nastáva po stabilizácii fyziologických procesov, niekedy už po 3 - 4 hodinách, obvykle však za 12 - 24, výnimočne za 48 hodín. Ide najmä o dosiahnutie normotermie, normalizácie koagulačných parametrov, pH a vnútorného prostredia. Pacient podstúpi *second-look* operačný výkon s cieľom definitívneho ošetrovania všetkých zranení. Toto môže v konečnom dôsledku znamenať aj niekoľko oddelených operačných výkonov.

Riziká *damage-control* chirurgických techník zahŕňajú najmä zvýšený výskyt intraabdominálnych infekcií, zvýšený výskyt fistúl a hernií brušnej steny³.

S postupujúcimi znalosťami a skúsenosťami s *damage control* stratégiou vznikajú analogické postupy aj v iných špecializáciách, z ktorých tu stojí za zmienku najmä *damage control* ortopédia. Dôležitou súčasťou rozhodovania o starostlivosti o niektorých pacientov sa totiž stáva rozhodnutie o spôsobe ošetrovania závažných končatinových poranení, kde proti sebe nezriedka stojí možnosť dlhého rekonštrukčného výkonu (pokús zachrániť končatinu) a rýchlej amputácie (s lepšou šancou na záchranu života pacienta). Použitie niektorého z vytvorených skórovacích systémov (napríklad *Mangled Extremity Severity Score*, *Predictive Salvage Index*, *Limb Salvage Index*,...) môže skúsenému operatérovi napomôcť v rozhodovaní; je však nutné mať na pamäti, že zatiaľ žiaden skórovací systém nie je schopný v prípade zachránenej končatiny spoľahlivo odhadnúť mieru zachovania jej funkčnosti¹⁷. V krízových situáciách je preto absolútne nevyhnutná komunikácia všetkých špecialistov v traumatíme (ortopéd, anesteziológ, chirurg, cievny chirurg, plastický chirurg...), keďže rozsiahly rekonštrukčný výkon môže naopak prispieť k zvýšenej morbidite a mortalite pacientov s polytraumou.

5. Traumatické zastavenie obehu

Traumatické zastavenie obehu nesie so sebou vysokú mortalitu, avšak pacienti, u ktorých sa podarí obnoviť účinný obeh, majú vysoký predpoklad dobrého zotavenia neurologických funkcií⁴. Najčastejším vstupným rytmom je bezpulzová elektrická aktivita (PEA) alebo asystólia.

Algoritmus resuscitácie pri traumatickom zastavení obehu sa mierne líši od bežnej rozšírenej kardiopulmonálnej resuscitácie⁴. Popri účinnej masáži srdca sa dôraz kladie na simultánnu diagnostiku a riešenie potenciálne reverzibilných príčin zastavenia, bez ktorých je len malá šanca na úspešné obnovenie účinného obehu. Zo známej skupiny „4H a 4T“ to zahŕňa najmä diagnostiku a manažment hypoxie, hypovolémie, tenzného pneumothoraxu a tamponády srdca. Okamžitým resuscitačným zásahom môže byť bilaterálna hrudná dekompresia (bilaterálna torakotómia v mieste obvyklej inzercie hrudných drénov v strednej axilárnej čiare je efektívnejšia ako punkčná dekompresia ihlou).

Ďalšou možnosťou je resuscitačná torakotómia (RT), obvykle obojstranná (tzv. „clamshell“ –mušľová či pántová), niekedy ľavostranná. Jej úlohou je umožniť okamžitú manuálnu

kompresiu aorty s dočasným zastavením exsanguinačného krvácania do hrudníka či brucha, ktorá umožní náhradu cirkulujúceho objemu s vyššou pravdepodobnosťou obnovy účinného obehu. Zároveň sprehladní operačné pole a event. umožní chirurgické ošetrenie zdroja krvácania. Ďalšou výhodou resuscitačnej torakotómie je možnosť efektívnejšie vyriešiť tamponádu srdca než pomocou punkcie, keďže krv v perikarde môže byť koagulovaná a teda obtiažne aspirovateľná. Resuscitačná torakotómia je podľa dostupných údajov efektívnejšia v prípade penetrujúceho poranenia trupu než pri tupom poranení, a v ideálnom prípade ju treba vykonať do 15 minút (pri penetrujúcom poranení) alebo do 10 minút (pri tupom poranení) od straty vitálnych funkcií. Pri indikácii tohto výkonu je dobré zvážiť, či máme k dispozícii vybavenie a tím, potrebný k okamžitému vyriešeniu intratorakálneho či intraabdominálneho nálezu.

Osobitnou problematikou je zastavenie obehu u *tehotnej* ženy. Od cca 20. týždňa tehotenstva (pri jednopločnom tehotenstve) spôsobuje tehotná maternica tlakom na *vena cava inf.* významné zníženie venózneho návratu, a tým aj znižuje pravdepodobnosť úspešného obnovenia účinného obehu matky. V tejto situácii je preto indikovaný emergentný cisársky rez kvôli resuscitácii matky. Od cca 24. týždňa umožňuje cisársky rez aj lepší prístup k úspešnej resuscitácii novorodenca. (Orientačne je, pri supinačnej polohe matky, fundus tehotnej maternice v 20. týždni v úrovni pupku, v 24. týždni cca 3 - 4 cm nad pupkom). Cisársky rez je nutné začať do cca 4 minút od straty vitálnych funkcií matky, aby bolo dieťa možné vybaviť v piatej minúte KPCR (preferovaný prístup je dolná stredná laparotómia pred Pfannenstiellovým rezom). Boli popísané aj prípady detí, ktoré prežili aj dlhšiu resuscitáciu matky (až do 25 minút)^{4,18,19,20}.

6. Traumacentrum a traumatím

Výraz „zlatá hodina“ je dobre známy nielen traumatológom a urgentológom, ale dostal sa aj do učebníc študentov medicíny a tým aj do povedomia odbornej verejnosti. Vyjadruje myšlienku, že pacient by mal dostať definitívne ošetrenie do 60 minút od zranenia, pretože potom signifikantne stúpa morbidita aj mortalita²⁰. Tento koncept je pripisovaný Cowleymu, ktorý sa v r. 1975 snažil presvedčiť authority na podporu vzniku špecializovaného úrazového centra. Či už jeho teória bola podložená dátami alebo bola iba využitá na lobbing, v priebehu dekád sa na svete rozvinula myšlienka a systém traumacentier. Ide o nemocnice, ktoré majú vybavenie na špecializovanú starostlivosť o polytraumatizovaných pacientov (od *bed-side* laboratórnych prístrojov po hybridné operačné sály), ale predovšetkým také, kde sa pacientom so závažným poranením venuje multiodborový tím špecialistov, trénovaný nielen v problematike traumatológie, ale aj vo vzájomnej komunikácii, efektívnej interakcii a najmä horizontálnom prístupe k pacientovi²¹. Takýto manažment nielen skraca čas do definitívneho ošetrenia, ale premieta sa aj do zlepšenej prognózy pacientov s polytraumou²¹. Toto môže byť aj príčinou, prečo sa klasická „trimodálna distribúcia úmrtí“, popísaná Trunkeym v r. 1983 (deliaca úmrtia na okamžité, skoré a neskoré), podľa novších poznatkov zmenila na bimodálnu, s výrazným poklesom neskorých úmrtí ako následku infekčných komplikácií či multiorgánového zlyhania²².

Je len veľmi ťažko obhájitelný fakt, že ani po 42 rokoch od uvedenia myšlienky „zlatej hodiny“ a osvedčenia konceptu traumacentier pre benefit pacientov, na Slovensku tento systém nebol doteraz zavedený.

7. Zhrnutie

V súčasnej dobe sú v starostlivosti o pacienta so závažným poranením považované v indikovaných prípadoch takzvané damage-control postupy. Ide o stratégiu, ktorá uprednostňuje dočasnú obnovu a zachovanie fyziologických funkcií pred opravou anatomických pomerov a normalizáciou číselných hodnôt vitálnych funkcií. Táto stratégia je principiálne jednoduchá, musí však byť správne indikovaná, vykonaná včas, v správnom poradí a správnym spôsobom. Najlepšie predpoklady pre jej zvládnutie majú, v špecializovaných a k tomuto účelu vybavených traumacentrách, multidisciplinárne trauma tímy, zložené zo špecialistov, ktorí využívajú horizontálne rozložené kompetencie v prospech pacienta.

8. Literatúra

1. Advanced Trauma Life Support, Student's Course Manual, Ninth Edition, American College of Surgeons' Committee on Trauma, 2012.
2. Giannoudi M et al. Damage control resuscitation: lessons learned. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016 Jun;42:273-82.
3. Lamb CM, MacGoey P, Navarro AP, Brooks AJ. Damage control surgery in the era of damage control resuscitation. *Br J Anaesth* 2014;113:242-9.
4. Truhlář A et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015 95:148-201.
5. Rossaint R et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;12:20-100.
6. Brohi K et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127-30.
7. Hess JR et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65:748-54.
8. Khan S et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med* 2015;41:239-47.
9. Holcomb JB et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015 313:471-82.
10. Shakur H et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. CRASH-2 trial collaborators, *Lancet* 2010;376 (9734):23-32.
11. Johansson PI et al. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood* 2014;124:3052-8.
12. Rozycki GS et al. Surgeon-performed ultrasound for the assessment of truncal injuries: lessons learned from 1540 patients. *Ann Surg* 1998;228:557-67.
13. Clarke JR et al. Time to laparotomy for intra-abdominal bleeding from trauma does affect survival for delays up to 90 minutes. *J Trauma* 2002;52:420-5.
14. Pusateri AE et al. Making sense of the preclinical literature on advanced hemostatic products. *J Trauma* 2006;60:674-82.
15. Stone H et al. Management of the major coagulopathy with onset during laparotomy *Ann Surg* 1983;197:532-535.
16. Shere-Wolfe RF et al. Critical care considerations in the management of the trauma patient following initial resuscitation. *Scand J Trauma Resus Emerg Med* 2012;20:68.
17. Schiro GR et al. Primary amputation vs limb salvage in mangled extremity: a systematic review of the current scoring system. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:372.
18. Jain V et al. Guidelines for the management of a pregnant trauma patient. *J Obstet Gyneacol Can* 2015;37:553-74.
19. Smith KA et al. Trauma in the pregnant patient: an evidence-based approach to management. *Emerg Med Pract* 2013;15:1-18.
20. Rogers FB et al. The golden hour in trauma: dogma or medical folklore? *Injury* 2015;46:525-7.
21. Tiel Groenestege-Kreb D et al. Trauma team. *Br J Anaesth* 2014;113:258-65.
22. Gunst M et al. Changing epidemiology of trauma deaths leads to a bimodal distribution. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2010;23:349-54.
23. Salhanick M et al. Autotransfusion of hemothorax blood in trauma patients: is it the same as fresh whole blood? *Am J Surg* 2011;202:817-21.

Poranenia hlavy a chrbtice

Judita Capková

I. Kraniocerebrálne poranenia

Najčastejšou príčinou kraniocerebrálnych poranení (KCP) sú dopravné úrazy, ktoré majú aj najvyššiu mortalitu.

V súčasnosti sa u KCP používa nasledujúce delenie:

- primárne a sekundárne poranenie
- fokálne a difúzne poranenie.

Primárne poranenie je štrukturálne poškodenie mozgového parenchýmu, ktoré vzniká v okamžiku pôsobenia traumatických síl a môže mať podobu fokálneho alebo difúzneho poškodenia. Primárne fokálne poranenie je napr. mozgová kontúzia a intracerebrálny hematóm. K primárnemu difúznemu poraneniu patrí komócia a difúzne axonálne poranenie.

K rozvoju sekundárneho poranenia prispievajú extrakraniálne aj intrakraniálne mechanizmy. Z extrakardiálnych príčin je to predovšetkým hypoxia a hypotenzia, ďalej hyperkapnia, hypokapnia, hyperglykémia, hypoglykémia, hypertermia. Intrakraniálny pôvod má edém mozgu, pričom najdôležitejšími typmi edému mozgu po úraze sú vazogénny a cytotoxický edém.

Patofyziológia

V patofyziológii poranenia mozgu zohrávajú zásadnú úlohu excitačné aminokyseliny (glutamát a aspartát), k ich vyplaveniu dochádza na základe mechanického poškodenia mozgu. Tieto aminokyseliny aktivujú vstup kalcia a sodíka do bunky a tiež fosfolipázu C. Zvýšená koncentrácia intracelulárneho kalcia je príčinou poruchy oxidatívnej fosforylácie. Naštartovaná lipolýza vedie k poruche membránových funkcií, kalcium ďalej aktivuje niektoré enzymatické systémy za tvorby voľných radikálov. Medzi lipidmi v membráne dochádza k reťazovej oxidačnej reakcii, ktorá sa môže šíriť aj na proteíny v membráne, čo znamená postihnutie iónových kanálov. Sekundárne môže dôjsť k deštrukcii veľkej časti mozgového parenchýmu, ktorý nebol pri úraze primárne postihnutý.

Dôležitým faktorom v patofyziológii poranenia mozgu je intrakraniálna hypertenzia (ICH). Príčinou akútne vzniknutej vnútrolebkovej hypertenzie vo včasnej posttraumatickej fáze, prvých 48 hodín, sú predovšetkým intrakraniálne hematómy a progresia edému mozgu, v ďalších dňoch najčastejšie edém mozgu. Zväčšenie intravaskulárneho objemu krvi (brain swelling) sa môže vyskytnúť kedykoľvek po úraze. Po vyčerpaní kompenzačných mechanizmov môže prudko sa zvyšujúci tlak vo vnútrolebkovom priestore spôsobiť posuny mozgu a vznik mozgovej herniácie.

Napriek množstvu publikovaných odporúčaní odborných spoločností (Brain Trauma Foundation 2016, European Brain Injury Consortium), výsledkov štúdií, názorov odborníkov („Lund Concept“), nie sú jednoznačné názory na manažment pacientov s KCP.

Základným cieľom liečby je zabezpečiť adekvátnu perfúziu a oxygenáciu mozgu, znížiť úroveň metabolizmu mozgu a komplexná podporná liečba.

Monitorovanie chorých s KCP

Monitorovanie chorých s KCP na špecializovaných oddeleniach (oddelenie intenzívnej medicíny, jednotky intenzívnej starostlivosti na neurochirurgickom oddelení) zahŕňa okrem štandardného monitorovania (HR, MAP - invazívne, SaO₂, ETCO₂, CVT, TT, biochemické parametre) aj **multimodálne neuromonitorovanie (MN)**. Multimodálne monitorovanie upozorňuje v predstihu na sekundárne zmeny v mozgovom tkanive a tým umožňuje terapeuticky zakročiť ešte pred vznikom klinických príznakov. Je užitočné hlavne pri hlbokoj analgosedácii

u ťažkého KCP, pretože kombinuje metódy kontinuálne a nekontinuálne, invazívne a neinvazívne, globálne a regionálne. Medzi metódy MN patria:

- meranie intrakraniálneho tlaku (IKT), mozgového perfúzneho tlaku (CPP)
- oxymetria: jugulárna ($S_{vj}O_2$), tkanivová ($P_{bt}O_2$), cerebrálna (NIRS)
- cerebrálna mikrodialýza (laktát, glukóza, pyruvát)
- transkraniálna dopplerovská ultrasonografia (CBF-prietok krvi mozgom)
- intracerebrálna teplota
- elektrofyziológia (EEG).

Manažment pacienta s ťažkým KCP pomocou informácií z **monitorovania IKT** je odporúčaný na zníženie mortality v nemocnici a mortality po 2 týždňoch od úrazu.

Intrakraniálny tlak by mal byť monitorovaný u všetkých zachraniteľných pacientov s KCP (GCS 3 - 8 b) a abnormálnym nálezom na CT. Abnormálny nález na CT zahŕňa hematómy, kontúzie, opuch, herniáciu alebo stlačené bazálne cisterny. Ďalej by malo byť indikované u pacientov s ťažkým KCP s normálnym nálezom na CT, ak sú pri prijatí prítomné ≥ 2 z týchto príznakov: vek > 40 rokov, jednostranné alebo obojstranné motorické postihnutie, alebo $sysTK \leq 90$ mmHg (TBF IIB).

Najpresnejšie monitorovanie IKT je pri použití intraventrikulárnych snímačov, ktoré umožňujú aj vonkajšiu drenáž likvoru.

Liečba IKT > 22 mmHg je odporúčaná, pretože hodnoty nad touto úrovňou sú spojené so zvýšenou mortalitou (TBF IIB).

Kombinovanie hodnôt IKT, klinického a CT nálezu sa môže použiť na rozhodovanie pri manažovaní pacientov (TBF III).

Jugulárna oxymetria umožňuje zhodnotenie rovnováhy medzi CBF a metabolickými nárokmi mozgu. Pri tejto metóde sa zavádza špeciálny fiberoptický katéter do oblasti bulbu v. jugularis interna na sledovanie saturácie hemoglobínu kyslíkom vo venóznej krvi bulbus jugularis ($S_{vj}O_2$). Normálne hodnoty $S_{vj}O_2$ (55 - 75 %) nevylučujú prítomnosť fokálnej ischémie, lebo jugulárna oxymetria prináša informácie len o globálnej mozgovej perfúzii, nie je schopná odlíšiť potenciálne regionálne poruchy perfúzie. Je však nesporne prínosná pri zamedzení neindikovanej hyperventilácie, ktorá povedie k hypoperfúzii.

Hodnota $S_{vj}O_2 < 50$ % je hodnotou, ktorej sa treba vyhnúť pre zníženie mortality a zlepšenie výsledného nálezu. Jugulárna oxymetria, ako zdroj informácií pre rozhodovanie pri manažovaní, sa môže zväziť na zníženie mortality a zlepšenie výsledného nálezu 3. a 6. mesiac po poranení (TBF III).

Pri **tkanivovej oxymetrii** sa zavádza oxymetrické čidlo, ktoré meria parciálny tlak kyslíka ($P_{bt}O_2$) vo svojom okolí, do ischémiiu ohrozenej oblasti mozgu (okolie kontúzie, pod hematómom pri subdurálnom krvácaní). Nízka hodnota $P_{bt}O_2$ je spojená so vzostupom IKT, znížením CBF a nepriaznivým klinickým výsledkom.

Cerebrálna oxymetria je neinvazívna metóda, využívajúca infračervenú spektroskopiu na monitorovanie saturácie mozgového hemoglobínu kyslíkom z hĺbky 1,5 - 2 cm mozgového tkaniva. Je to neinvazívna metóda, ale nie je celkom jasná interpretácia meraných hodnôt.

Cerebrálna mikrodialýza umožňuje monitorovanie metabolitov z extracelulárneho priestoru v mozgu. Slúži na včasnú detekciu ischémie a metabolických zmien ešte pred vznikom klinických príznakov. Medzi sledované parametre patria: parametre energetického metabolizmu: glukóza, laktát, pyruvát, neurotransmitery: glutamát, aspartát, marker poškodenia bunkovej membrány: glycerol.

Liečba

Liečba pacientov s KCP je komplexná, zahŕňa všeobecné a špecifické opatrenia.

Všeobecné postupy

Umelá pľúcna ventilácia

Porucha vedomia (GCS < 8 bodov) je indikácia na intubáciu a napojenie na UPV s cieľom udržať oxygenáciu a normokapniu (P_aCO_2 35 - 45 mmHg, 4,6 - 5,9 kPa); treba sa vyhnúť hypoxémii $P_aO_2 < 60$ mmHg (8 kPa) a hyperoxii $P_aO_2 > 300$ mmHg (39,9 kPa).

Prolongovaná profylaktická hyperventilácia s $\text{PaCO}_2 \leq 25$ mmHg (3,3 kPa) nie je odporúčaná. Hyperventilácia je odporúčaná ako prechodné opatrenie na zníženie zvýšeného IKT. Hyperventilácii sa treba vyhnúť počas prvých 24 hod po poranení, keď CBF je často kriticky znížený. Ak sa použije hyperventilácia, potom na monitorovanie dodávky kyslíka je odporúčané SjO_2 alebo P_{btO_2} . (TBF IIB).

Pri nastavovaní ventilačných parametrov treba brať do úvahy nielen pozitívny tlak na konci výdychu (PEEP), ale aj stredný tlak v dýchacích cestách, ktorý, ak presahuje IKT, môže obmedziť drenáž venóznej krvi z mozgu.

Včasná tracheostómia je odporúčaná na zníženie dní na UPV, keď celkový prínos prevažuje nad komplikáciami, spojenými s procedúrou, hoci nie sú dôkazy, že včasná tracheostómia redukuje mortalitu alebo počet nozokomiálnych pneumónií (TBF IIA).

Kardiovaskulárna stabilita

Udržanie systémového TK je nevyhnutné pre zabezpečenie dostatočného cerebrálneho perfúzneho tlaku ($\text{CPP} = \text{MAP} - \text{IKT}$).

Odporúčaná cieľová hodnota CPP pre prežitie a priaznivý výsledok je medzi 60 - 70 mmHg. Či je 60 - 70 mmHg minimálna optimálna hodnota CPP nie je jasné a môže závisieť od stavu autoregulácie pacienta (TBF IIB).

Manažovanie pacienta s ťažkým KCP na základe odporúčaní o monitorovaní CPP je odporúčané na zníženie 2-týždňovej mortality (TBF IIB).

Príčinou hypotenzie môže byť kardiálna instabilita, hypovolémia (polyúria, krvné straty), analgosedácia. Cieľom je udržať normovolémiu (zabráni aktivácii endogénnej sympatikovej odpovede), podáva sa roztok 0,9% NaCl.

Udržiavanie systolického TK ≥ 100 mmHg pre pacientov 50 - 69-ročných alebo ≥ 110 mmHg pre pacientov 15 - 49-ročných a nad 70 rokov sa môže zväziť na zníženie mortality a zlepšenie výsledného nálezu (TBF III). Kvôli riziku respiračného zlyhania sa môže zväziť vyhnutie agresívnym pokusom udržať CPP > 70 mmHg pomocou tekutín a vazopresorov (TBF III).

Hypertenzia sa môže podieľať v oblastiach s porušenou autoreguláciou alebo poruchou hematoencefalickej bariéry (HEB) na rozvoji edému mozgu. Na kontrolu hypertenzie môže byť použitý krátko pôsobiaci β -blokátor alebo urapidil.

Hyponatriémia a hypernatriémia

Hladinu nátria udržujeme pri hornej hranici normy. Pri KCP príčinou hyponatriémie býva: SIADH (syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu), CSWS (syndróm cerebrálne podmienenej straty soli), ďalej hypokortikalizmus, podávanie hypotonických roztokov. Edém mozgu spôsobuje len hypoosmolárna hyponatriémia. Je potrebné viackrát denne monitorovať natriémiu u pacientov s akútnym poranением mozgu. Korekcia hyponatriémie musí prebiehať postupne. Hypernatriémia býva multifaktoriálneho pôvodu: následok podávania diuretík, centrálného diabetes insipidus. Hypernatriémia (viac ako 160mmol/l) patrí medzi nezávislé ukazovatele vzostupu mortality.

Analgosedácia

Analgosedácia na zníženie spotreby kyslíka mozgom (CMRO_2) je nutná u pacientov s ťažkým KCP ($\text{GCS} \leq 8$ b). Medzi odporúčané kombinácie patria opiáty s benzodiazepínmi, alebo propofolom, s neuroleptikami, α_2 -agonistami.

Podávanie barbiturátov na navodenie burst suppression (EEG so striedaním periód s vysokou voltážou a periód bez elektrickej aktivity v mozgu) monitorované pomocou EEG ako profylaxia proti rozvoju ICH nie je odporúčané. Podanie vysokých dávok barbiturátov je odporúčané na kontrolu zvýšeného IKT, ktorý je refraktérny na maximálnu štandardnú liečbu liekmi a chirurgickú liečbu. Hemodynamická stabilita je podstatná pred a po liečbe barbiturátmi. Hoci propofol je odporúčaný na kontrolu IKT, nie je odporúčaný na zlepšenie mortality alebo 6-mesačného výsledného nálezu. Opatrnosť je potrebná, lebo vysoké dávky propofolu môžu signifikantne zhoršiť morbiditu (TBF IIB).

Telesná teplota

Pri telesnej teplote $> 37,5$ °C je indikované podávanie paracetamolu a fyzikálne chladenie s cieľom normotermie.

Výživa

Je odporúčané živiť pacienta s cieľom dosiahnuť základný kalorický príjem najmenej do 5 dní a najviac do 7 dní po poranení na zníženie mortality (TBF IIA).

Je odporúčané živiť nazojejunálnou sondou pre zníženie incidencie ventilátorovej pneumónie (VAP) (TBF IIB).

Profylaxia hlbokaj venóznej trombózy

LMWH alebo malá dávka nefrakcionovaného heparínu sa môže použiť v kombinácii s mechanickou profylaxiou, hoci to znamená zvýšené riziko zväčšenia intrakraniálnej hemorágie.

Okrem kompresných pančúch sa môže zväziť aj farmakologická profylaxia, ak poranenie mozgu je stabilné a prínos prevažuje nad rizikom zhoršenia intrakraniálneho krvácania. Nie sú dostatočné dôkazy na podporu odporúčania ohľadom voľby typu, dávky alebo podávania farmakologickej profylaxie hlbokaj venóznej trombózy (TBF III).

Prevenia kŕčov

Profylaktické podávanie fenytoínu alebo valproátu nie je odporúčané na prevenciu neskorých postraumatických kŕčov. Fenytoín je odporúčaný na zníženie incidencie včasných postraumatických kŕčov (do 7 dní po úraze), ak celkový prínos prevažuje nad komplikáciami spojenými s liečbou. Včasné postraumatické kŕče nie sú však spojené so zhoršeným výsledným nálezom. V súčasnosti nie sú dostatočné dôkazy pre uprednostnenie levetiracetamu v porovnaní s fenytoínom ohľadne prevencie včasných postraumatických kŕčov a toxicity (TBF IIA).

Špecifické opatrenia

Osmoterapia

Z osmoticky aktívnych látok sa v súčasnosti používa 20% roztok manitolu a 2 - 23,4% roztok NaCl. Manitol okrem osmotického účinku (spôsobuje presun vody nielen z buniek ale aj z interstícia), pôsobí aj hemodynamicky: zvyšuje cirkulujúci krvný objem a prietok krvi mozgom, v oblastiach so zachovanou autoreguláciou dochádza ku vazokonstrikcii a poklesu IKT v dôsledku zníženia intravaskulárneho objemu v mozgu. Ďalej znižuje viskozitu krvi a tým zlepšuje mikrocirkuláciu. Avšak pri poruche hematoencefalickej bariéry môže jeho podanie viesť k zhoršeniu mozgového edému (rebound fenomén).

Manitol je efektívny na kontrolovanie zvýšeného IKT v dávke 0,25 - 1 mg/kg. Hypotenzie (sTK < 90 mmHg) sa treba vyvarovať (TBF IIB).

Hypertonický roztok NaCl sa používa v rôznych koncentráciách (3 - 23,4%), u dospelých nie je odporúčané pre optimálnu koncentráciu a dávku. Cieľom je dosiahnuť natriémiu 145 - 155 mmol/l. Výhodou je neprítomnosť rebound fenoménu ani po opakovaných podaniach. Používanie hypertonického roztoku NaCl v klinickej praxi narastá, hoci porovnávacie štúdie manitolu a hypertonického roztoku NaCl nepriniesli dostatočné dôkazy v prospech hypertonického roztoku NaCl.

Kortikosteroidy

Použitie kortikosteroidov nie je odporúčané na zlepšenie neurologického nálezu alebo zníženie IKT. U pacientov s ťažkým KCP vysoké dávky metylprednizolónu boli spojené so zvýšenou mortalitou a sú kontraindikované (TBF I).

Drenáž likvoru

Ak je prítomný hydrocefalus, je indikovaná vonkajšia komorová drenáž, ktorá jednak umožní monitorovať IKT ako aj drénovať likvor.

Vonkajšia komorová drenáž likvoru s nulou na úrovni stredného mozgu a s kontinuálnou drenážou likvoru sa môže považovať za viac efektívnu v znižovaní IKT ako intermitentná drenáž. Použitie drenáže likvoru na zníženie IKT u pacientov so vstupným GCS < 6 b. počas prvých 12 hodín po úraze by sa mohlo zväziť (TBF III).

Antibiotikami impregnované katétre sa môžu zväziť v prevencii katéetrových infekcií počas vonkajšej komorovej drenáže likvoru (TBF III).

Dekompresívna kraniotómia (DK)

Je indikovaná pri intrakraniálnej hypertenzii refraktérnej voči druhostupňovej liečbe (osmoterapia, vonkajšia drenáž). Nedávno publikovaná európska multicentrická prospektívna randomizovaná štúdia Hutchinsona a kol. (2016) síce zistila zlepšené prežívanie, ale s výrazným neurologickým deficitom u pacientov s hemikraniektómiou alebo bifrontálnou kraniotómiou v porovnaní s konzervatívne liečenými pacientmi.

Bifrontálna DK nie je odporúčaná na zlepšenie výsledného neurologického nálezu po KCP s difúznym poškodením (bez ložiskového poškodenia), a pri zvýšení IKT > 20 mmHg na vyše 15 minút, ktoré je refraktérne na prvolíniovú terapiu, hoci táto procedúra preukázala zníženie IKT a dĺžku hospitalizácie na JIS. Veľká frontotemporoparietálna DK (nie menšia ako 12 x 15 cm alebo 15 cm priemer) je odporúčaná oproti malej frontotemporoparietálnej DK na *zníženie* mortality a zlepšenie neurologického nálezu u pacienta s ťažkým KCP (TBF IIA).

Hypotermia

Výsledky multicentrickej prospektívnej randomizovanej štúdie Andrews a kol. (2015) nepriniesli lepší výsledný nález u pacientov, ktorí boli podchladení (32 - 35 °C) v porovnaní s tými, ktorí mali len štandardnú druhostupňovú liečbu (osmoterapia) intrakraniálnej hypertenzie.

Včasná (do 2,5 hod), krátkotrvajúca (48 hod po poranení) hypotermia nie je odporúčaná na zlepšenie neurologického stavu u pacientov s difúznym poškodením mozgu (TBF IIB).

II. Poranenie miechy

Poranenie chrbtice a miechy môžeme predpokladať pri úrazoch s vysokou rýchlosťou a deceleráciou. Priemerný vek poranených je vyše 40 rokov a výskyt stúpa u seniorov, najčastejšie po páde.

Poranenie miechy

Kompletné: transverzálna lézia miechy je charakterizovaná chýbaním motorických a senzitívnych funkcií miechy 3 segmenty pod úrovňou miechy a nižšie.

Inkompletné: pri tomto type zostávajú niektoré dráhy zachované. Patria sem:

- Brown-Séquardov syndróm: prerušenie polovice miechy vedie k motorickej obrne na strane poškodenia a poruche vnímania bolesti a teploty na opačnej strane
- Centrálny miechový syndróm: postihuje predovšetkým sivú hmotu miechy. Väčší motorický deficit býva na horných končatinách
- Syndróm a. spinalis anterior: je prítomná motorická obrna, hypalgézia a hypestézia pod úrovňou postihnutia
- Syndróm conus medularis: poranenie chrbtice v oblasti Th/L prechodu vedie k chabej paraparéze a poruche sfinkterov.

Primárne poranenie miechy v momente úrazu je nezvratné. **Cieľom liečby** je prevencia ďalšieho sekundárneho poranenia (hlavne pri manipulácii s pacientom).

V prednemocničnej starostlivosti je potrebné sa zamerať hlavne na stabilizovanie chrbtice.

Diagnostika zahŕňa okrem klinického vyšetrenia hlavne zobrazovacie metódy (RTG, CT, magnetická rezonancia).

Intubácia

Žiadna intubačná technika nie je bez rizika. Vhodná je intubácia flexibilným bronchoskopom alebo videolaryngoskopom. Asistujúca osoba by mala fixovať krčnú chrbticu pozdĺžnym položením oboch predlaktí po stranách krku a pevným uchopením ramien. Ak je nevyhnutné použiť tlak na prstencovú chrupavku, musí sa druhou rukou podložiť krk. Pred intubáciou je vhodné lokálne znecitlivenie orofaryngu, lebo dráždenie n. vagus môže spôsobiť bradykardiu. Relaxácia suxametóniom je kontraindikovaná, lebo pri fascikuláciách môže dôjsť k dislokácii

a od 3. - 4. dňa po úraze je zvýšené nebezpečenstvo hyperkaliémie (pri denervácii svalového tkaniva).

Umelá ventilácia pľúc (UVP)

Ak je lézia nad C3 - C5, je porušená funkcia n. phrenicus a tým aj funkcia bránice a je potrebná UVP. Ak je poranená nižšia časť krčnej miechy (pod C5 - C6), bránica funguje, ale nefungujú interkostálne svaly, je prítomné paradoxné dýchanie (brušná stena sa pri inšpiriu vtáhuje) a výrazné zníženie dychových objemov, vitálnej kapacity. Pacient nie je schopný účinne kašľať, rozvíjajú sa atelektázy s rizikom vzniku pneumónie. Postihnutého je potrebné často odsávať z dolných dýchacích ciest, pri odsávaní sa môže vyskytovať závažná bradykardia.

Postihnutie sympatikového nervového systému

Ak je poranenie nad oblasťou Th5 - Th6, prevláda vplyv n. vagus. Je výrazný sklon k bradykardii a hypotenzii. Bradykardia je zo straty tónusu sympatika, rieši sa atropínom (nemusí byť úspešný), izoprenalínom, dočasnou kardiostimuláciou. Hypotenzia sa rieši podaním tekutín a noradrenalínom. Paralytický ileus sa lieči podaním tekutín, zavedením nazogastrickej sondy, podávaním prokinetik a laxatív. Keďže je zvýšená náchylnosť na vznik dekubitov, v prevencii je dôležité polohovanie a antidekubitárny matrac. Zvýšené prekrvenie kože vedie ku stratám tepla a hypotermii.

Pod spinálnym šokom rozumieme formu distribučného šoku pri poruche tonusu sympatika; je významne znížená SVR a zvýšená kapacita žilového systému. Môže pretrvávajú niekoľko týždňov.

Poranenie miechy vedie k **inkontinencii moču a stolice**. Väčšinou počas intenzívnej starostlivosti má pacient zavedený permanentný katéter kvôli monitorovaniu bilancie tekutín a obličkových funkcií.

Podávanie vysokých dávok **metylprednizolónu** (NASCIS II 30 mg/kg bolus, 5,4 mg/kg/h 24 – 48 hod) by nemalo byť rutinné, ale mal by sa zväžiť pomer prínosu a rizika v konkrétnej situácii.

Chirurgická liečba spočíva v repozícii fraktúry alebo dislokácie chrbtice. Stabilizácia chrbtice eliminuje ďalšiu traumatizáciu miechy a uľahčuje polohovanie a včasnú rehabilitáciu.

Literatúra

1. Aries MJH, et al: Neuromonitoring of patients with severe traumatic brain injury at the bedside. *Neth J Crit Care*;2015:20.
2. Andrews P.J.D. et al: Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 2015; 373:2403-2412.
3. Bellal J., Ansab Haider, Rhee P.: Traumatic brain injury advancements. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21:506-511.
4. Carney N. et al: Guidelines for the management of severe brain injury. 4th edition. September 2016. https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.
5. Chowdhury T, Cappellani RB, Schaller B, Daya J.: Role of colloids in traumatic brain injury: Use or not to be used? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017;29:299-302. <http://www.joacp.org/text.asp?2013/29/3/299/117043>.
6. Firment J., Studená A. a kol.: Anestéziológia a intenzívna medicína. Košice 2014, ISBN 978-80-8152-084-6, s. 229-236.
7. Hutchinson PJ., et al.: Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med* 2016;375:1119-1130.
8. Tyll T., Dostálová V., Netuka D.: Neuroanestezie a základy neurointenzívnej péče. *Mladá fronta as*, 2014, ISBN 978-80-204-3148-6, s.108-119, 247-253.
9. Spinal injury: assessment and initial management. NICE guideline [NG41] Published date: February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng41/chapter/Recommendations>
10. Ševčík P., Matějovič M., Černý V., Cvachvec K., Chytra I.: Intenzívna medicína, 3. vydanie, Galén, 2014, ISBN 978-80-7492-066-0, s. 496- 504.

Poranenia hrudníka, brucha a panvy

Igor Krupa

1 Úvod

Úrazy všeobecne sú najčastejšou príčinou smrti u ľudí vo veku do 44 rokov. V USA dlhodobo profitujú z dôkladných rozsiahlych štatistík, hlavne čo sa týka samotných úrazov, vďaka ktorým majú odborníci dostatok dát na konkrétne štúdie, na základe ktorých vznikajú odporúčania s najvyššou hodnotou relevancie.

V Spojených štátoch v roku 2014 zomrelo pri úrazoch takmer 200 000 ľudí, pričom až dve tretiny boli spôsobené nehodami. Z úmrtí pri úmyselných poraneniach bolo vyše 70 % spôsobených samovraždou. Okrem úmrtí vedú úrazy približne ku 41 miliónom návštev na urgentných príjmoch a k okolo 2,3 milióna hospitalizácií ročne.

Pacienti, ktorých poranenia sú závažné, ale nie okamžite smrteľné, majú najväčší prínos z liečby po priamom transporte z miesta udalosti do traumacentra, ktoré má ciele školený personál a protokoly, poskytujúce okamžitú a definitívnu starostlivosť vážne poraneným pacientom.

2 Etiológia

Drvivá väčšina poranení môže byť rozdelená do dvoch hlavných kategórií, ako *tupé* a *penetrujúce*. *Tupé* poranenie zahŕňa silný náraz, ako napr. úder, kop, pád, zasiahnutie pevným letiacim predmetom, prudká decelerácia, výbuch. Penetrujúce poranenie znamená vždy porušenie kože, zväčša ostrým predmetom, ako napr. nôž, či rozbité sklo, alebo rýchlo letiacim projektilom, ako napr. guľka zo strelnej zbrane alebo šrapnel z výbuchu.



Ďalšie typy poranení zahŕňajú tepelné a chemické popáleniny, inhalácie alebo požitie toxických látok a radiačné poškodenie.

3 Patofyziológia

Všetky poranenia podľa definície spôsobujú priame poškodenie tkaniva, povahou a rozsahom v závislosti od anatomického miesta, mechanizmu a intenzity traumy. Ťažké priame poškodenie tkaniva životne dôležitých orgánov (napr. srdce, mozog, miecha) je zodpovedné za bezprostredné smrteľné úrazy.






Navyše u pacientov, ktorí prežili priamy úraz, sa môžu vyvinúť aj nepriame úrazy. Prerušenie krvných ciev spôsobuje krvácanie, ktoré môže byť vonkajšie (a teda viditeľné) alebo vnútorné, buď obmedzené v orgáne ako kontúzia alebo hematóm, alebo ako voľné krvácanie do telesného priestoru (napr. peritoneálna dutina, hrudník). Malá časť krvácania (< 10 % objemu krvi) je dobre tolerovaná u väčšiny pacientov. Väčšie množstvá spôsobujú prudký pokles krvného tlaku a perfúzie orgánov (šok), čo vedie k bunkovej dysfunkcii, zlyhaniu orgánu a eventuálne k smrti.

Hemoragický šok spôsobuje väčšinu úmrtí v priebehu niekoľkých hodín, multiorgánové zlyhanie v dôsledku dlhodobého šoku zodpovedá za neskoršie úmrtia (zvyčajne do 14 dní). Dodatočné úmrtia v blízkej budúcnosti sú dôsledkom infekcie pre narušenie normálnych anatomických bariér a dysfunkcie imunitného systému.

4 Vyšetrenie a bezprostredná liečba

- Primárne vyšetrenie: vyšetrenie a stabilizácia dýchacích ciest, dýchania, cirkulácie, neurologického stavu a narušenia integrity tela
- Sekundárne vyšetrenie: vyšetrenie od hlavy po päty po počiatočnej stabilizácii, anamnéza, odbery krvi na vyšetrenie krvnej skupiny, krvného obrazu (KO), vnútorného prostredia (VP), koagulačných parametrov, mineralogramu, acidobázickej rovnováhy (ABR)
- Selektívne použitie počítačovej tomografie (CT) a iných zobrazovacích metód.

V súčasnej dobe sa uprednostňuje rýchle, systematické vyšetrenie a stabilizácia stavu pacienta na mieste udalosti podľa schémy A, B, C, D, E a podľa možností bezodkladný transport pacienta na špecializované pracovisko, ktoré je schopné zabezpečiť definitívne ošetrenie a liečbu daného stavu (traumacentrá).

| | | |
|---|----------------------------------|--|
|  | Airway | Maintain airway with cervical spine control. |
|  | Breathing | Assess breathing and ventilation. Apply high flow O ₂ . |
|  | Circulation | Assess circulation with haemorrhage control. |
|  | Disability | Check neurological status. |
|  | Exposure/ Environment | Complete assessment of the patient but prevent hypothermia. |

Vyšetrenie a liečba sa vykonávajú pokiaľ možno súčasne, počnúc systémami, ktoré môžu pacienta najrýchlejšie ohroziť na živote. Masívne vonkajšie artériové krvácanie, či poškodené dýchacie cesty a dýchanie, dokážu usmrtiť pacienta rádo v minútach, no vnútorné dutinové krvácanie, porušený neurologický status, alebo periférne narušenia integrity tela, ohrozujú pacientov rádo v desiatkach minút.

Venovanie primárnej pozornosti dramaticky vyzeraujúcim, no život neohrožujúcim poraneniam, ako napr. otvorená zlomenina dolných končatín, či amputácia prstov, pred okamžitým zhodnotením životných funkcií, ako sú dýchacie cesty a dýchanie, môže byť fatálna chyba.

Užitočná mnemotechnika A, B, C, D, E v sebe zahŕňa hlavne prioritu vyšetřovaných systémov podľa stupňa ohrozenia života. Po vykonaní primárneho vyšetřenia a stabilizácii životne dôležitých funkcií pacienta môže nasledovať sekundárne detailnejšie vyšetřenie.

4.1 Airway - Dýchacie cesty

Priechodnosť dýchacích ciest je pri traume zväčša ohrozená možným výskytom krvi, krvných zrazenín, zubov, alebo iných cudzích telies v orofaryngu, poddajnosť mäkkých tkanív závesného aparátu koreňa jazyka už pri plytkej poruche vedomia (z dôvodu úrazu hlavy, šoku, intoxikácie) môže spôsobiť obštrukciu, až obturáciu dýchacích ciest (ako aj opuch, alebo hematóm pri priamom poranení krku). Tieto prekážky sú však ľahko viditeľné pri priamom vyšetření ústnej dutiny a krku.

Navyše, ak je pacient schopný rozprávať a bez problémov artikulovať, je obštrukcia dýchacích ciest vysoko nepravdepodobná. Pacienti s poruchou vedomia, ktorých schopnosť udržať priechodné dýchacie cesty je narušená, majú poškodené obranné reflexy, alebo majú nedostatočnú oxygenáciu a ventiláciu, vyžadujú endotracheálnu intubáciu. Polohu zavedenia endotracheálnej kanyly je odporúčané overiť kapnometriou, alebo kapnografiou.

U pacientov, ktorí vyžadujú zaistenie dýchacích ciest a endotracheálna intubácia nie je možná (z dôvodu opuchu, alebo inhalačnej traumy pri popáleninovom úraze), alebo je kontra-indikovaná (pre rozsiahle maxillofaciálne poranenie), je odporúčaná perkutánná alebo chirurgická koniotómia.

Pri vyšetřovaní a zabezpečovaní dýchacích ciest musí byť krčná chrbtica fixovaná (naložením krčného fixačného goliera spolu s fixáciou hlavy v headblockoch, alebo manuálne ručne), až do vylúčenia poranenia definitívnym vyšetřením a zobrazovacími metódami.

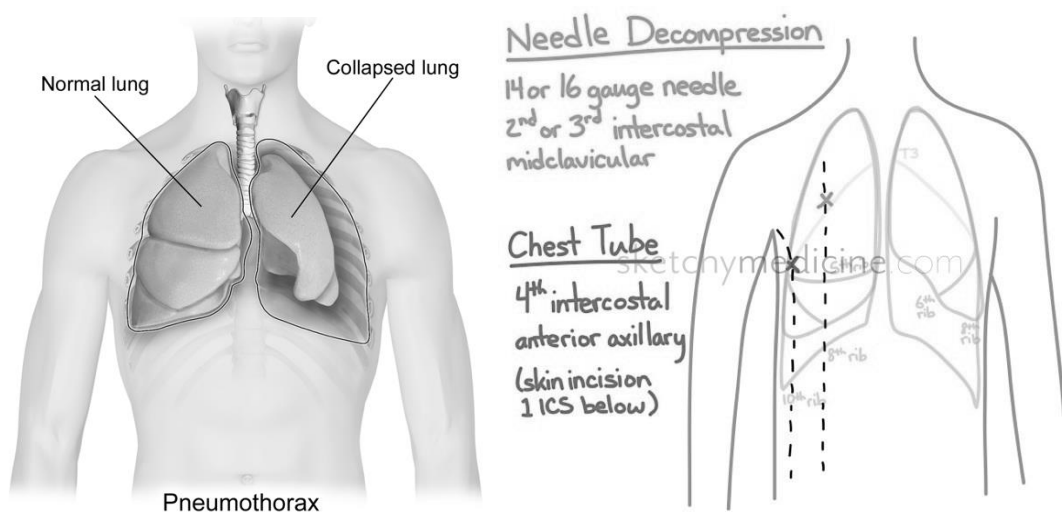


4.2 Breathing – Dýchanie

Primeraná ventilácia je ohrozovaná najmä centrálnou zníženou dychovou prácou (zvyčajne v dôsledku poranenia hlavy, intoxikácie, či takmer fatálneho šoku), alebo poranením hrudníka (ako napr. hemotorax, pneumotorax, viacnásobné zlomeniny rebier, alebo pľúcna kontúzia).

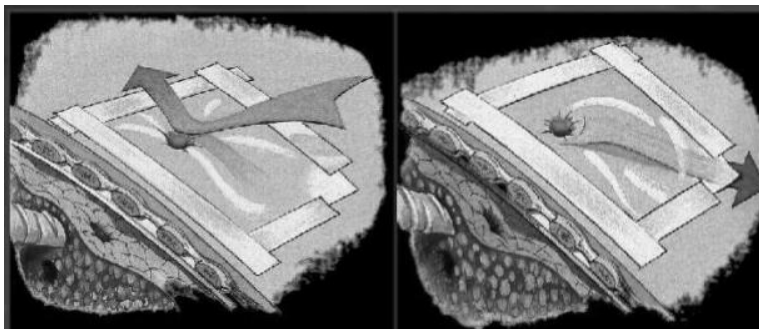
Na hrudnej stene je možné vyšetřením zistiť rôzne vonkajšie známky traumy, deformácie, nepravidelnosti, či paradoxný pohyb hrudnej steny pri dýchaní. Je možné na nej vizuálne, palpačne, alebo perkusiou vyšetřiť zlomeniny rebier, alebo subkutánnu prítomnosť vzduchu – emfyzém (ktorý je často v úvode jedinou známkou pri pneumotoraxe).

Samotnú kvalitu dýchania najlepšie vyšetříme auskultáciou. Nález oslabeného, až vymiznutého dýchania na jednej strane môže znamenať výskyt rôznych foriem pneumotoraxu. Prítomnosť neskorších známk, ako zvýšená náplň krčných žíl, hypotenzia a deviácia priedušnice smerom od poranenia, môžu signalizovať rozvoj tenzného pneumotoraxu a vyžadujú urgentné riešenie. Zlatým štandardom liečby pneumotoraxu je zavedenie hrudného drénu do hrudnej dutiny s následným napojením na hrudnú podtlakovú drenáž. U pacientov, ktorým diagnostikujeme pneumotorax a súčasne vyžadujú umelú pľúcnu ventiláciu, je žiaduce pred jej realizáciou vykonať röntgenové vyšetrenie hrudníka alebo USG. Umelá pľúcna ventilácia môže zväčšiť jednoduchý pneumotorax, alebo ho skonvertovať na tenzný. V rámci akútnej stabilizácie stavu pacienta pri výskyte tenzného pneumotoraxu je možné vykonať dekompresívnu torakotómiu ihlou G14 v druhom medzirebrí medioklavikulárne, alebo v piatom medzirebrí v strednej axilárnej čiare vždy pri hornom okraji spodného rebra.



Nedostatočné dýchanie, ktoré aj napriek inhalácii O_2 s vysokým prietokom (10 - 15 l/min.) vedie k poklesu SpO_2 , vyžaduje zaistenie dýchacích ciest supraglotickýmipomôckami, alebo endotracheálnou intubáciou.

Blokovú zlomeninu steny hrudníka môžeme stabilizovať jemným tlakom na nestabilnú časť. Otvorený jednoduchý pneumotorax fixujeme prekrytím štvorcovej nepriedušnej vrstvy cez penetrujúcu ranu a utesnením troch zo štyroch strán tak, aby bol možný únik prebytočného vzduchu z hrudnej dutiny, čím zároveň pôsobíme preventívne proti konverzii na tenzný pneumotorax.



4.3 Circulation – Obeh

Významné vonkajšie krvácanie sa môže vyskytnúť z akejkol'vek väčšej cievy, ale je takmer vždy dobre viditeľné a zistiteľné. Život ohrozujúce vnútorné krvácanie je často menej zrejmé. Život ohrozujúce vnútorné krvácanie, čo do objemu, sa však môže vyskytnúť iba v niekoľkých častiach tela: hrudník, brucho a mäkké tkanivá panvy alebo stehna (napr. pri zlomenine panvy, alebo stehennej kosti). Ak máme podozrenie na masívne vnútorné krvácanie, v rámci rýchleho zhodnotenia stavu vyšetrujeme hlavne pulz, TK (palpačne systola) a pátrame po príznakoch šoku (ako napr. tachypnoe, bledá, studená, spotená koža, zmenený duševný stav, slabá kapilárna náplň). Abdominálna citlivosť, défanse, nestabilita panvy, deformity a nestability stehien sú častými súbežnými známkami výskytu vnútorného, život ohrozujúceho krvácania. Vonkajšie krvácanie je zväčša dobre kontrolovateľné priamym tlakom, alebo správnym naložením, zafixovaním a označením turniket, podľa možnosti nad miestom krvácania. Správne naložený a zaistený turniket spôsobí, že krvácanie sa zastaví a nebude možné distálne palpovať pulz.

Instructions for Use: Two-handed Application

To prepare for use, store the C-A-T® in its one-handed configuration



1 Apply tourniquet proximal to the bleeding site. Route the band around the limb and pass the tip through the inside slit of the buckle. Pull the band tight.



2 Pass the tip through the outside slit of the buckle. The friction buckle will lock the band in place.



3 Pull the band very tight and securely fasten the band back on itself.



4 Twist the rod until bright red bleeding has stopped and the distal pulse is eliminated.



5 Place the rod inside the clip; locking it in place. Check for bleeding and distal pulse. If bleeding is not controlled, consider additional tightening or applying a second tourniquet proximal side by side to the first and reassess.



6 Secure the rod inside the clip with the strap. Prepare the patient for transport and reassess. Record the time of application.

Pri známkach šoku zaisťujeme dve veľké periférne cievne prístupy (napr. G14 alebo G16). Na úvod spúšťame 0,9% roztok NaCl, alebo Ringer laktátový roztok; pri príznakoch šoku a hypovolémie podávame rýchlu infúziu 1 až 2 litre roztokov (20 ml/kg pre deti) intravenózne.

V prípade dostupnosti krvných derivátov je žiaduce ich podať podľa vypracovaných transfúzných protokolov čo najskôr. Ak existuje silné klinické podozrenie na závažné vnútrob brušné krvácanie, pacienti môžu vyžadovať okamžitú laparotómiu. Pacientom s masívnym vnútrohrudným krvácaním môže byť podaná autotransfúzia krvi získaná z urgentnej torakotómie.

Známky hypovolemického šoku u pacientov so zdanlivo izolovaným poranením hlavy nás majú viesť ku zopakovaniu vyšetrenia a pátraniu po vnútro dutinovom krvácaní, pretože izolované poranenie hlavy nespôsobuje prejavy hypovolemického šoku.

4.4 Disability – Neurologický status

Vyšetrenie neurologického stavu akútneho pacienta môžeme rozdeliť na dve hlavné línie: vyšetrenie stavu CNS, teda mozgu a vyšetrenie periférneho nervového systému, konkrétne miechy a jej reflexov. Najjednoduchší a zároveň vysoko výťažný spôsob, ako pomerne jednoducho zistiť poškodenie mozgu a CNS je určenie Glasgow Coma Skóre (GCS) a reakcie zreníc na osvit. Schopnosť hýbať končatinami vo všetkých možných anatomických smeroch a citlivosť na každej končatine zvlášť, sú považované za dostatočný spôsob vyšetrenia možného závažného poranenia periférnej časti miechy.

Krčnú chrbticu palpačne vyšetrujeme z dôvodu výskytu rôznych deformít, alebo iných závažných poranení. Stabilizujeme ju správnym naložením pevného krčného goliera, ktorý by mal byť ešte navyše zafixovaný v tzv. „Head Blockoch“, čím zabránime akémukoľvek nežiaducemu pohybu v oblasti krčnej chrbtice. Tento spôsob fixácie by mal byť aplikovaný až do definitívneho vylúčenia poranenia miechy v nemocnici.

Pred znehybnením polohy tela pacienta pred transportom, za šetrnej fixácie hlavy a krčnej chrbtice v osi tela, by mal byť pohľadom a pohmatom vyšetrený aj chrbát pacienta. V tejto polohe je možné vykonať rovnako aj digitálne vyšetrenie tonusu análneho zvierača a prostaty, ktoré nám taktiež vedia odhaliť možné poškodenie distálnej časti miechy. Znížený tonus análneho zvierača môže svedčiť pre závažné poškodenie chrbtice a naopak, zvýšené napätie prostaty môže znamenať poškodenie na úrovni močovej rúry a panvy.

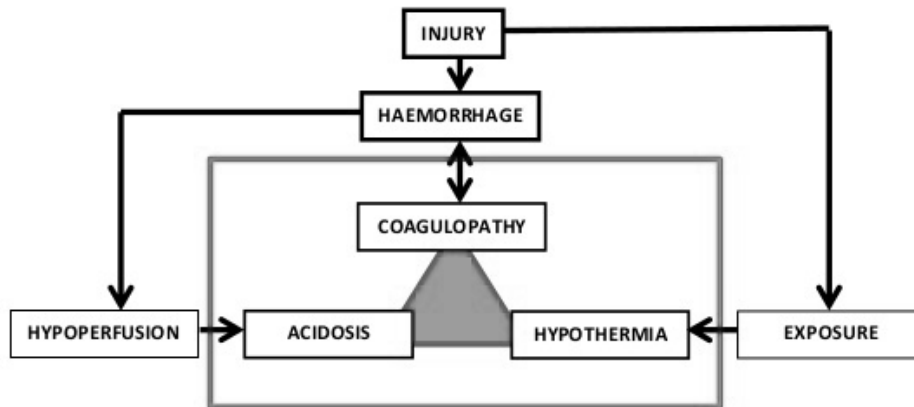
Pacienti po úrazoch sú privázaní na urgentné príjmy zafixovaní na pevných dlhých chrbticeových doskách, na ktorých by mali zotrvať v danej polohe len čo najkratší nevyhnutný čas. Ležaním na pevnej doske môžu u pacientov vzniknúť tlakové porušenia celistvosti kože, ktoré neskôr môžu viesť ku vzniku preležanín.

Pacienti s poruchou vedomia s GCS < 8 bodov vyžadujú, za adekvátnej sedácie a relaxácie, protektívne zaistenie dýchacích ciest, ideálne endotracheálnou intubáciou (ETI). Po ETI je možné bezpečne vykonať diagnostické úkony, ako napr. zobrazovacie vyšetrenia, multiodbové konzíliá, a ETI má veľký význam pri snahe zabrániť vývoju sekundárneho poškodenia mozgu, ktoré je pri poranení hlavy, hrudníka a brucha pomerne časté (krčová aktivita, zvýšený intrakraniálny tlak, hypoventilácia).

4.5 Exposure – Vplyvy vonkajšieho prostredia na integritu tela

Vyšetrovanie pacienta, u ktorého máme podozrenie na úraz, musí prebehnúť dôkladne, teda, nesmieme zabudnúť na kompletne vyzlečenie a odhalenie tela a pátranie po známkach okultnej traumy. Týmto vyšetrením však nesmieme zhoršiť teplotný komfort pacienta a narušiť jeho súkromie. Ideálne je vykonávať ho v stabilných podmienkach, ako napr. v termostabilnom prostredí ambulancie záchrannej zdravotnej služby (ZZS), či za asistencie aktívneho ohrievania, alebo podávania ohriatych roztokov i.v., aby sme predišli hypotermii. Pacient v rozvinutom akútnom šoku, napríklad pri polytraume, vyžaduje dôkladný aktívny manažment teploty. Hypotermia je súčasťou letálnej triády (hypotermia, acidóza a koagulopatia) a môže rapídne zhoršiť pacientov zdravotný stav a ohroziť ho na živote.

THE LETHAL TRIAD IN POLYTRAUMA



COAGULOPATHY / ACIDOSIS / HYPOTHERMIA (CAH) – A VICIOUS CYCLE

Druhotné vyšetrenie

Po vykonaní primárneho vyšetrenia a stabilizácii vitálnych funkcií pacienta je čas na druhotné vyšetrenie; to znamená detailné zhodnotenie stavu pacienta od hlavy po päty a odobratie anamnézy. Ak sme v časovej tiesni, môžeme použiť rýchlu mnemotechnickú anglickú pomôcku SAMPLE, ktorá nás cielene navedie a pokryje základné informácie:

| | Popis | Otázka |
|----------|----------------------------------|--------------------------------------|
| S | Symptoms | Čo vás trápi? |
| | Hlavné ťažkosti pacienta | Prečo ste volali zdrav. pomoc? |
| A | Age and allergies | Máte alergie? |
| | Prítomnosť alergií | Ako sa prejavujú? |
| M | Medications | Užívate lieky? Aké? |
| | Užívané lieky, rastlinné výťažky | Kedy ste ich naposledy požili? |
| P | Past medical history | Už sa vám to stalo? |
| | Anamnéza | Máte iné ochorenia? |
| L | Last oral intake (meal) | Kedy ste naposledy jedli a pili? |
| | Posledný príjem stravy | Čo to bolo? |
| E | Events (of injury) | Ako došlo k poraneniu? |
| | Ako došlo k poraneniu, ochoreniu | Ako vznikali vaše terajšie ťažkosti? |

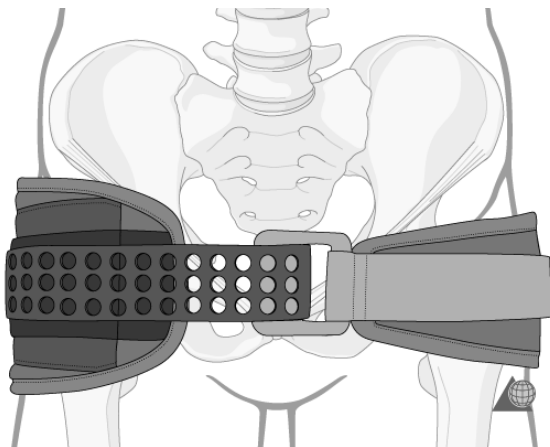
Po úplnom odhalení tela pacienta, zabezpečení tepla a súkromia, pokračujeme postupným detailným vyšetrením všetkých orgánov, mäkkých tkanív a kostí. Mäkké tkanivá sa kontrolujú plošne na poškodenie a opuch, všetky kosti sú palpované na deformácie a rozsah pohybu v kĺboch, samozrejme, pokiaľ nie je zjavná deformácia, či zlomenina.

U všetkých závažných stavov, kde sú pacienti s poruchou vedomia, zavádzame močový katéter za predpokladu, že neexistuje žiadny nález uretrálneho poškodenia (napr. krvácanie z ústia močovej rúry, podkožné hematómy perinea, zvýšený tonus prostaty).

U vážne poranených pacientov s ETI zavádzame, ak je to možné, nazo- alebo orogastrickú sondu, opatrni však musíme byť pri podozrení na zlomeninu spodiny lebky.

Otvorené rany sú kryté sterilnými obväzmi, no čistenie a liečba sa odkladá až na neskôr, po vyriešení vážnejších poranení. Závažné, klinicky zjavné dislokácie, s výraznou deformáciou alebo neurovaskulárnym poškodením, sa reponujú ihneď, ako sa stabilizujú okamžité životné funkcie. Jednoduchšie zlomeniny sú zafixované do dlahy, až do definitívneho vyšetrenia adekvátnymi zobrazovacími metódami v ďalšom slede.

Pri možnom, akomkoľvek poranení panvy, sa už nesnažíme manuálne vyšetrovať pevnosť panvového okruhu, ale rovno správne naložíme fixátor panvy, čím považujeme stabilizáciu v úvodnej fáze za dostatočnú.



Ak nemáme k dispozícii fixátor panvy, môžeme manuálne tlakom rúk, položených na trochanteroch oproti sebe, fixovať kosti a zároveň telo uložiť do vákuového matraca, v ktorom sa odsatím vzduchu, vyformovaním polohy a zatahnutím popruhov panvové kosti zafixujú.

Ak aj napriek stabilizácii závažné krvácanie z oblasti panvy pokračuje, vyžaduje naliehavú angiografickú embolizáciu, chirurgickú fixáciu alebo priamu chirurgickú kontrolu. V takomto prípade má byť bezodkladne kontaktované cieľové pracovisko, aby bolo pripravené na akútny stav, boli pripravené krvné deriváty a platí zásada, že rýchlosť transportu takéhoto pacienta má prednosť pred šetrnosťou.

U gravidných pacientiek s traumou je prvoradá priorita v stabilizácii matky, čím sa zabezpečí najlepšia stabilita plodu. Polohovanie, fixácia a prevoz tehotnej pacientky na pevnej transportnej doske na chrbte môže veľmi rýchlo spôsobiť situáciu, kde zväčšená maternica zatlačí na dolnú dutú žilu a obmedzí venózný návrat do srdca, čím spôsobí výraznú hypotenziu a šokový stav matky. Tomuto stavu sa môžeme vyhnúť naklonením tela pacientky (celej transportnej jednotky) na ľavú stranu, poprípade manuálnym kontinuálnym odtláčaním maternice doľava.

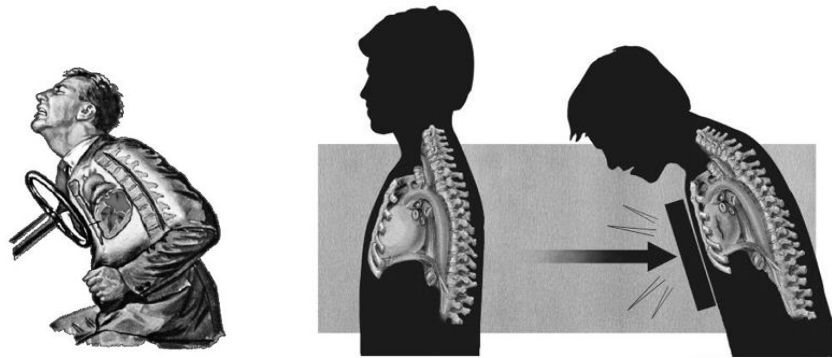


Po úraze tehotnej ženy, sa vyžaduje monitoring oziev plodu; ak je plod starší ako 20 gestačných týždňov, mal by byť vykonávaný kontinuálne minimálne 4 - 6 hodín. U žien, ktoré v gravidite utrpeli závažné poranenia a majú známky komplikácií (napr. gynekologické krvácanie, kontrakcie, abnormálne ozvy plodu), by mal byť čo najskôr konzultovaný pôrodník. Všetky Rh negatívne gravidné pacientky, ktoré utrpeli aj na prvý pohľad jednoduchý úraz, by mali dostať Rh0(D) imunoglobulín.

Ak dôjde v nemocnici u tehotnej pacientky k zastaveniu obehu a resuscitácia by bola márnou liečbou, urgentná sekcia môže byť vykonaná ak plod je starší ako 24 gestačných týždňov, čo zodpovedá výške materničného fundu okolo 4 cm nad umbilikom.

Vyšetrovacie metódy

Zobrazovacie metódy sú pri úrazoch kľúčové. Laboratórne vyšetrenia sú všeobecne vedľajšie, s výnimkou vyšetrenia hemoglobínu pri masívnych krvných stratách. Pacienti s penetračným poranením majú zvyčajne dobre lokalizované a ohraničené poranenie, ktoré môže zúžiť nutnosť vyšetrenia len na danú poranenú oblasť. Tupé poranenia, hlavne tie, pri ktorých došlo ku výraznej decelerácii (napr. pád z výšky, poranenia pri dopravnej nehode), môžu postihovať viaceré časti tela, čomu sa prispôbuje aj rozsah zobrazovacích vyšetrení.



V minulosti sa u väčšiny pacientov s tupými poraneniami vykonávali rutinne RTG snímky a CT vyšetrenie krku, hrudníka a panvy. Avšak väčšina zahraničných traumacentier v súčasnosti uprednostňuje indikovanie týchto zobrazovacích vyšetrení na základe mechanizmu úrazu a výsledkov vyšetrenia pacienta.

Vyšetrovanie krčnej chrbtice môže byť odložené u pacientov, ktorí nie sú intoxikovaní, nevykazujú známky neurologického deficitu, napätia, či bolesti v oblasti krčnej chrbtice, nemajú možné súvisiace združené poranenia (napr. zlomeniny stehrovej kosti) a sú plne pri vedomí a orientovaní. Všetci ostatní pacienti by mali mať vykonané zobrazovacie vyšetrenia, najlepšie s použitím CT.

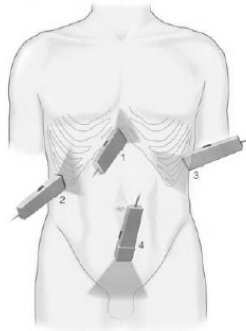
RTG hrudníka môže odhaliť patologický stav v dýchacích cestách, poškodenie pľúc, hemotorax a pneumotorax, môže tiež upozorniť na možné poranenie v oblasti hrudnej aorty (napr. rozšírením mediastína).

CT vyšetrenie hrudníka je však jednoznačne preferovanejšie, pre svoju lepšiu citlivosť pri vnútrohrudných poraneniach. V súčasnej dobe je vyšetrenie hrudníka po traume primárne uskutočnené ihneď po privezení pacienta na urgentný príjem pri lôžku metódou E-FAST ultrasonografie (rozšírená cielená ultrasonografia pri úraze). Tento spôsob vyšetrenia je prínosom hlavne u nestabilných pacientov. Hemotorax, pneumotorax, či hemoperikard môžu byť okamžite zistené a následne urgentne liečené. U polytraumatizovaných pacientov je metódou voľby špirálovité celotelové vyšetrenie. Životne dôležité je vyšetrenie a identifikácia vnútrobrušného krvácania.

V minulosti sa na identifikáciu vnútrobrušného krvácania používala diagnostická peritoneálna laváž, kde sa do peritoneálnej dutiny zaviedol cez brušnú stenu peritoneálny katéter. Ak sa aspirovalo viac ako 10 ml krvi, bola indikovaná okamžitá laparotómia. V prípade, ak sa z katétra nenasala krv, instiloval sa cez katéter 1 liter 0,9% roztoku NaCl, ktorý sa následne spätne odsal, výsledky analýzy tohto aspirátu určovali ďalší postup. Od tohto invazívneho postupu sa všeobecne upustilo, diagnostiku nahradila neinvazívna metóda E-FAST, ktorá je dostatočne citlivá pri diagnostike prítomnosti voľnej tekutiny v dutine brušnej, pričom pomáha v indikácii urgentnej laparotómie.

Focused Assessment with Sonography in Trauma (FAST)

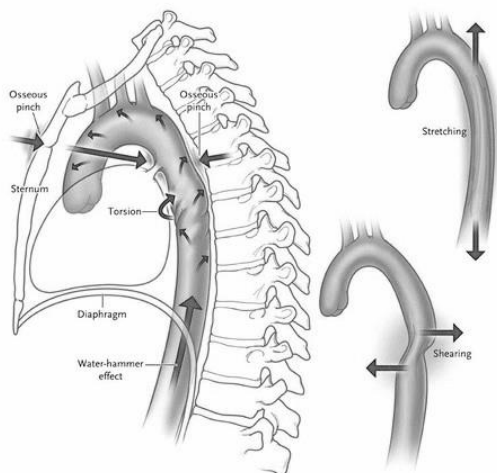
- First used in 1996
- Rapid , Accurate
- Sensitivity 86- 99%
- Can detect 100 mL of blood
- Cost effective
- Four different views- Pericardiac
Perihepatic
Perisplenic
Peripelvic space
- Eliminates unnecessary CT scans
- Helps in management plan



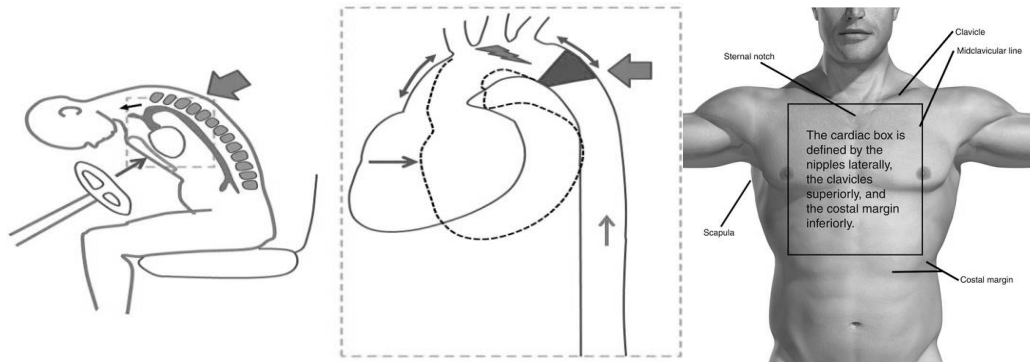
Ak sú pacienti stabilní, CT diagnostika je najlepšou voľbou, pretože je veľmi presná v zobrazovaní retroperitoneálnych štruktúr a kostí, a dokáže odhaliť objem a častokrát aj zdroj krvácania.

CT vyšetrenie hlavy je žiaduce vykonať u ľudí s poruchou správania, neurologickým deficitom a po poruche vedomia. Existujú dôkazy, že CT vyšetrenie akútne nepotrebujú pacienti, ktorí utrpeli krátku poruchu vedomia do 5 sekúnd, s prechodnou amnéziou a dezorientáciou a pri vyšetrení majú GCS 15 bodov.

Na poranenie aorty môžeme pomýšľať hlavne u pacientov po vysoko energetickom úraze hrudníka a s pridruženými príznakmi ako napr. deficitom periférneho pulzu, pri asymetrických hodnotách TK, ischémii periférie končatín, či podozrivých nálezochoch na RTG hrudníka. Títo pacienti by mali absolvovať CT angiografiu.



Všetci pacienti, ktorí prekonalí tupé poranenie hrudníka, by mali mať natočené 12 zvodové EKG a byť kontinuálne monitorovaní, aby sa včas odhalilo možné poškodenie srdca, alebo malígne arytmie. Pri kontúzii srdcového svalu sú v krvi zvýšené hodnoty kardiošpecifických enzýmov, echokardiografia môže výrazne napomôcť v detekcii poranenia srdca.



U pacientov s poraním hlavy a krku môže dôjsť k poškodeniu karotíd a vertebrálnych ciev, ktoré sa prejavujú jednostrannými neurologickými príznakmi, lineárnymi podliatinami od bezpečnostného pásu, alebo charakteristickými zlomeninami v úrovni C1 - C3, sublúxáciami na podklade závesného mechanizmu. Títo pacienti by mali absolvovať angio CT.

Laboratórne testy, ktoré môžu byť nápomocné v diagnostike úrazov, sú hlavne hodnoty hemoglobínu a krvného obrazu na posúdenie závažnosti krvácania, analýza krvných plynov a acidobázickej rovnováhy - pO₂, pCO₂ a deficit báz, ako aj vyšetrenie moču na krv, glykémia na vylúčenie hypoglykémie a krížna skúška pre potreby novej transfúzie.

U pacientov s kanylovanou centrálnou žilou hodnoty saturácie hemoglobínu kyslíkom vo venózne krvi, sérový laktát, deficit báz ako parametre perfúzie, môžu odhaliť začínajúci stupeň šoku. Ďalšie bežne používané laboratórne testy zväčša nie sú priamo potrebné, ak to priamo nevyžaduje zistená anamnéza (napr. renálna insuficiencia, používanie diuretík).

Zhrnutie

Pravdepodobnosť prežitia pacienta, ktorý utrpel ťažký úraz, priamo závisí od okamžitého rozpoznanie a zmiernenie situácie, ktorá priamo zodpovedá za narušenie tkanivovej perfúzie.

Aby sme však pri liečbe boli úspešní, potrebujeme systematický, prioritný, logický postup, ako správne a rýchlo získať najdôležitejšie informácie a reagovať na nich. Tento postup nazývame vyšetrenie pacienta.

Pokiaľ sme v teréne, vyšetrenie vždy začíname zhodnotením bezpečnosti a miesta udalosti. Následne pristupujeme k vyšetreniu poraneného, ktoré zahŕňa celkový prvý dojem zo situácie, v ktorej je pacient a z primárneho vyšetrenia. Ak to zdravotný stav pacienta a bezpečnosť okolia dovoľia, pokračujeme sekundárnym vyšetrením.

Tieto získané informácie sú základom pre liečbu poraneného pacienta; na základe nich sa rozhodujeme o spôsobe a celi transportu. Každý prehliadnutý problém znižuje šancu na prežitie pacienta.

Po súčasnom zhodnutí bezpečnosti priestoru a prvotnom dojme o udalosti sa všetka pozornosť sústreďuje na prioritne životné funkcie, pomocou postupu vyšetrenia podľa ABCDE, teda rozpoznanie priechodnosti dýchacích ciest, kvality dýchania, stability obehu a masívneho tepenného krvácania, základného neurologického stavu pacienta, či vyzlečenia pacienta a pátraní po ďalších významných skrytých poraneniach.

Napriek tomuto postupnému a zdĺhavému literárnemu opisu jednotlivých krokov primárne vyšetrenie sa prakticky deje simultánne, naraz v jednom čase. Okamžité ohrozenia vitálnych funkcií sú rýchlo odstránené spôsobom „find & fix“.

Hne, ako sú zaistené dýchacie cesty a stabilizované dýchanie a obeh, vylúčené masívne krvácanie, pacient je po základnom neurologickom vyšetrení a odhalení tela termostabilne zafixovaný na transportný prostriedok a bez nadbytočnej, v danom čase nepotrebnéj liečby, je bezpečne a rýchlo transportovaný do cieľovej nemocnice na definitívne ošetrovanie.

Primárne a sekundárne vyšetrenia by sa mali pravidelne opakovať, ideálne aj počas transportu, aby sa rozpoznali závažné zmeny v zdravotnom stave pacienta a mohlo sa na nich okamžite terapeuticky zareagovať.

Literatúra

1. Bouida W, Marghli S, Souissi S, et al. Prediction value of the Canadian CT head rule and the New Orleans criteria for positive head CT scan and acute neurosurgical procedures in minor head trauma: a multicenter external validation study. *Ann Emerg Med* 2013;61:521-527.
2. Advanced Trauma Life Support (ATLS) Subcommittee, Committee on Trauma. Initial assessment and management. In: *Advanced Trauma Life Support Course for doctors, Student Course Manual*. 9th ed. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2012.
3. Kragh JF, Littrel ML, Jones JA, et al. Battle casualty survival with emergency tourniquet use to stop limb bleeding. *J Emerg Med* 2011;41:590-597.
4. <http://www.msmanuals.com/professional/injuries-poisoning/approach-to-the-trauma-patient/approach-to-the-trauma-patient>

Ošetrovanie a liečba popálenín

Peter Lengyel

Popáleninami rozumieme termické poškodenie ľudského organizmu v oblasti kožného povrchu a hlbších tkanív alebo na slizniciach, ktoré je dané škodlivým odovzdaním tepelnej energie zdrojom postihnutia. K popáleninám sa priradzujú a obdobne sú ošetrované a liečené aj poleptaniny, kde dochádza k chemickému poškodeniu žieravinami, kyselinami a lúhmi, úrazy elektrickým prúdom, poškodenie dýchacích ciest horúcim vzduchom, plameňom alebo toxickými plynmi a splodinami. Popáleninami je spravidla poškodený kožný kryt (integumentum commune), ktorý tvorí priemerne 13 - 15 % telesnej hmotnosti a je najväčším orgánom ľudského tela s plochou 1,6 - 2 m² u dospelého človeka.

Etiológia

Príčinami popálenia bývajú najčastejšie obarenie horúcimi tekutinami (obareniny), popáleniny plameňom, horúce predmety (kontaktné popáleniny), elektrický prúd (elektrické popáleniny), ožiarenie (radiačné popáleniny) a priradené poleptaniny kyselinami alebo lúhmi (chemické). Obarenie je najčastejšou príčinou u nás hospitalizovaných pacientov (64 %), na druhom mieste plameň (26 %), kontaktné tvoria 5 %, popáleniny elektrickým prúdom 3,5 %, chemické 1,2 % a radiačné 0,3 %.

Stupne a klasifikácia závažnosti popálenín

Závažnosť a prognóza popálenín závisí od mnohých faktorov, z ktorých najdôležitejšie sú tieto:

A. Hĺbka popáleniny – čím je hlbšia popálenina, tým býva horšia prognóza. Rozlišujeme niekoľko stupňov popálenia:

Popáleniny I. stupňa

| | |
|-------------------|---|
| klinické symptómy | bolestivosť, začervenanie |
| histológia | epidermis je parciálne zničená, intaktná bazálna membrána |
| prognóza | hojí sa v priebehu niekoľkých dní (5 - 7) |

Popáleniny II. a stupňa (povrchové)

| | |
|-------------------|--|
| klinické symptómy | začervenanie, pľuzgieri, bolestivosť |
| histológia | bazálna membrána čiastočne deštruovaná |
| prognóza | hojenie 10 - 15 dní |

Popáleniny II. b stupňa (hlboké)

| | |
|-------------------|---|
| klinické symptómy | začervenanie, pľuzgieri, menej bolestivé |
| histológia | bazálna membrána úplne deštruovaná, dermálna vrstva kože čiastočne zničená, prežívajú epidermálne bunky v okolí vlasových folikulov |
| prognóza | hojenie pomalé 3 - 4 týždne alebo sa nezhoja, vyžadujú operáciu |

Popáleniny III. stupňa

| | |
|-------------------|--|
| klinické symptómy | hnede, čierne alebo biele, bez pľuzgierov, bez citlivosti |
| histológia | epidermis a dermis úplne zničené, podkožné tkanivo viac, alebo menej poškodené |
| prognóza | nehoja sa, vyžadujú operáciu |

Popáleniny IV. stupňa

Táto skupina popálenín postihuje celú hrúbku kože a okrem toho súčasne po termickom poškodení nekrotizujú aj hlboko uložené tkanivá (svaly, šľachy, nervy, cievy, kosti). Prejavuje sa to zuhoľnatením tkaniva alebo aj mumifikáciou. Takéto poškodenia vznikajú najmä pri úrazoch spôsobených plameňom, kontaktom u epileptikov alebo elektrickým prúdom vysokého napätia.

B. Rozsah popáleniny - s narastajúcim rozsahom popáleného povrchu tela rastie aj závažnosť popáleniny. Tento sa stanovuje podľa pravidiel deviatich (rule of nines) a zakresľuje do Lund Browderovho náčrtku popáleného pacienta. Plocha hlavy je 9 %, plocha horných končatín 2 x 9 %, predná plocha trupu je 2 x 9 %, zadná plocha trupu 2 x 9 %, pravej dolnej končatiny 2 x 9 %, ľavej dolnej končatiny 2 x 9 % a genitálu 1 %.

C. Lokalizácia popáleniny - popáleniny tváre a v oblasti genitálií vyžadujú zvláštnu starostlivosť a hospitalizáciu pacienta. Popáleniny v oblastiach inguiny alebo axily môžu spôsobiť pri nedostatočnej rehabilitácii vznik kontraktúr a obmedzenie pohybu. Pri cirkulárnych popáleninách je nevyhnutné sledovanie cirkulácie v postihnutej časti tela, v prípade zastavenia cirkulácie je nevyhnutné vykonať uvoľňovacie nárezy.

D. Prítomnosť inhalačného poranenia dýchacích ciest a intoxikácia oxidom uhoľnatým (CO) výrazne zhoršujú zdravotný stav a prognózu pacienta. Obzvlášť závažný je edém v oblasti laryngu, ktorý môže spôsobiť úplnú obštrukciu dýchacích ciest a smrť zadusením. Zvlášť závažnou komplikáciou dýchacích ciest je hnisavá bronchopneumónia.

E. Prítomnosť špecifických druhov popálenín – popáleniny elektrickým prúdom alebo poleptaniny si vyžadujú hospitalizáciu kvôli tomu, že sa spravidla jedná o hlboké poškodenie tkanív a je nutná špecializovaná zdravotná starostlivosť.

F. Zdravotný stav pacienta pred popálením a pridružené ochorenia – vysoký vek a preexistujúce ochorenia výrazne zhoršujú a komplikujú priebeh popáleninovej choroby. V súbore 31 338 pacientov prijatých na 70 popáleninových centier v USA (vo veku od 18 do 89 rokov, s priemerným povrchom popálenej plochy tela 13,1 % a 13,2 % výskytom popálenia dýchacích ciest) bol sledovaný vplyv pridružených ochorení na dĺžku hospitalizácie a mortalitu. Z tohto počtu malo 26,4 % pacientov jedno alebo viac pridružených ochorení. Z výsledkov štúdie vyplýva, že dĺžka pobytu v nemocnici pre pacientov s tromi a viac komorbiditami je predĺžená približne dvojnásobne oproti pacientom bez komorbidít a pravdepodobnosť úmrtia je zvýšená takmer štvornásobne. Medzi najčastejšie komorbidity patria hypertenzia (9,6 %), alkoholizmus (5,8 %), chronické pľúcne ochorenia (5,1 %), diabetes (4,4 %), závislosť od užívania drog (3,3 %) a psychiatrické diagnózy (2,9 %). Zo všetkých pridružených ochorení malo najväčší vplyv na zvýšenú mortalitu výskyt ochorenia HIV/AIDS až viac ako 10-násobne (oproti pacientom bez tohto ochorenia) a ochorenia pečene a obličiek približne 5-násobne. Pacienti s chronickým pľúcny ochorením boli postihnutí dvojnásobne vyššou mortalitou, pobyt na JIS bol takmer dvojnásobne dlhší a celková doba pobytu bola takisto signifikantne zvýšená.

Rozdelenie a klasifikácia popáleninového úrazu

a) Kritické popáleniny – dospelí > 40 %, deti > 30 % popálenej plochy tela (BSA), z toho aspoň polovica III.stupňa (st.), u dospelých nad 60 rokov a detí do 3 rokov pridružené poranenia, postihnutie dýchacích ciest, otrava CO, elektrické popáleniny vysokým napätím

b) Ťažké popáleniny – dospelí > 25 % BSA, deti > 15 %, aspoň polovica III. st., hlboké popáleniny hlavy, rúk, nôh, perinea, bez prítomnosti popálenia dýchacích ciest, chemické popáleniny, preexistujúce ochorenia alebo pridružená trauma

c) Stredne ťažké popáleniny – popálená plocha 15 - 25 % BSA, hĺbka popáleniny najviac II. st., postihnutie aj rúk, nôh, tváre, ale bez postihnutia dýchacích ciest, pridružená nezávažná trauma

d) Lahké popáleniny – popálená plocha nepresahuje 15 % BSA u dospelých a 10 % u detí, nepostihuje lokalitu tváre, rúk, nôh, genitálií ani perineum, hĺbka nepresahuje IIa.st.

Patofyziológia termickej traumy a popáleninová choroba

Po závažnom popáleninovom poranení dochádza k mnohým patofyziologickým zmenám, ktoré spolu vytvárajú klinický obraz popáleného pacienta. Tieto zmeny zahŕňajú:

1. Elektrolytovú a tekutinovú dysbalanciu – popáleninová rana sa rýchlo stáva edematóznou vplyvom mikrovaskulárnych zmien indukovaných priamo termickým úrazom a uvoľnením chemických mediátorov zápalu. Tieto zmeny vedú k systémovým stratám vody, nátria, albumínu a červených krviniek. Ak nie je intravaskulárny objem dostatočne rýchlo hradený, dochádza k vývoju popáleninového šoku. Popáleninový šok je hypovolemický a vyžaduje adekvátnu tekutinovú náhradu.

2. Metabolické poruchy – prejavujú sa najmä zvýšenou pokojovou konzumpciou kyslíka (hypermetabolizmus), nadmernými stratami dusíka a zvýraznenou stratou hmotnosti (katabolizmus).

3. Bakteriálnu kontamináciu tkaniva – poškodená pokožka vytvára veľkú oblasť výživného média pre povrchovú infekciu a neskôr hĺbkovú inváziu mikroorganizmov. Popálení pacienti s rozsiahlym termálnym poranením majú narušenú imunologickú obranu, preto je u nich zvýšené riziko septického šoku.

4. Komplikácie zo strany vitálnych orgánov – všetky hlavné orgánové systémy sú ovplyvnené termickým úrazom; u rozsiahle popáleného pacienta sa tento stav označuje ako popáleninová choroba. Obličková nedostatočnosť sa môže vyvinúť na podklade hypoperfúzie alebo obštrukcie nefrónov myoglobínom a hemoglobínom. Pľúcna nedostatočnosť môže byť spôsobená iniciálnym poškodením dýchacieho traktu, alebo sa dychová nedostatočnosť môže progresívne vyvíjať v dôsledku pľúcneho edému, ARDS alebo bronchopneumónie. Najčastejšími gastrointestinálnymi komplikáciami sú paralytický ileus a gastrointestinálne ulcerácie. Ischémia tenkého čreva a stáza podporuje prestup baktérií ako mechanizmus endogénnej infekcie. Multisystémové orgánové zlyhanie často vedie k neskorej mortalite po popálení.

Časový priebeh popáleninovej choroby

A. Neodkladná fáza (popáleninový šok) – obdobie neodkladnej pomoci, trvá 3 - 4 dni, je nevyhnutná objemová substitúcia, vazoaktívna liečba, podpora diurézy na vyvedenie pacienta z popáleninového šoku, zaistenie dostatočnej ventilácie (zabezpečenie dýchacích ciest, ak je potrebná aj umelá ventilácia pľúc), urgentné chirurgické výkony (escharotómia, tracheostómia, preparácia venózneho systému), zabezpečenie centrálnej venózne linky, zavedenie močového katétra, nazogastrickej sondy, prevencia hypermetabolického syndrómu a zabezpečenie dostatočnej výživy pacienta, analgosedácia pacienta, profylaxia tetanu, prevencia trombembolickej choroby a stresového vredu.

B. Akútna fáza – trvá 2 - 3 týždne; v tomto období pristupujeme k podpore spontánnej epitelizácie, chirurgickej liečbe (nekrektómia, krytie nekrektomovaných plôch dočasnými alebo trvalými krytmi), započatie rehabilitácie a prevencia a liečba infekcie.

C. Fáza rekonvalescencie a rehabilitácie – v tejto fáze vykonávame rekonštrukčné zákroky na obnovenie funkcie tkanív, sekundárne plasticko-rekonštrukčné operácie, intenzívnu rehabilitáciu a prípravu na opätovné zaradenie sa do spoločnosti – resocializáciu pacienta.

Indikácia pre hospitalizáciu popáleného pacienta

Za hlavné kritériá sa považujú:

- Rozsah - dospelí nad 15 % celkovej plochy tela (TBSA- total body surface area), deti nad 8 % TBSA, batol'atá do 3 rokov nad 5 % TBSA
- Hĺbka popáleniny - III. st. a hlbšie sú indikáciou na chirurgickú liečbu a hospitalizáciu

- Lokalita – popáleniny v oblasti ruky a nohy, tváre a krku, perinea, axily a inguiny, cirkulárne popáleniny končatín, krku a hrudníka si vyžadujú špecifickú starostlivosť s hospitalizáciou
- Určité typy poranenia - elektrické popáleniny obzvlášť s nejasnou anamnézou bezvedomia, chemické popáleniny a veľmi suspektné podozrenie na popáleniny dýchacích ciest, hlavne pri úraze plameňom alebo výbuchu v uzavretom priestore
- Prítomnosť iných pridružených ochorení, ktoré zhoršujú možnosť starostlivosti o popáleninu alebo ohrozujú pacienta na živote, kedy je potrebné prijať pacienta aj s menším rozsahom ako je vyššie uvedené.

Úvodné opatrenia pri prvom ošetrení pacienta s popáleninami

1. Chladenie popálených plôch čím skôr po popálení za účelom odvedenia škodlivej tepelnej energie, v prípade elektrického prúdu vypnutie zdroja alebo oddelenie nevodivým predmetom
2. Zariadenie venózneho prístupu za účelom tekutinovej náhrady – ideálne centrálny venózne prístup, prípadne 2 periférne prístupy u rozsiahle popálených pacientov
3. V prípade dychovej nedostatočnosti, výrazného edému v oblasti hlavy, tváre, podozrenia na inhalačné popáleniny zariadenie dýchacích ciest
4. Výpočet rozsahu popáleniny a zakreslenie do Lund Browderovho náčrtku, fotodokumentácia
5. V prípade poleptania odstránenie chemickej látky a výplach masívnym objemom vody za účelom zníženia koncentrácie žieraviny na telesnom povrchu
6. Identifikácia iných život ohrozujúcich poranení nepopáleninového charakteru a ich riešenie
7. Overenie a protitetanová profylaxia
8. Zavedenie nazogastrickej sondy u rozsiahle popáleného pacienta, ktorý bude hospitalizovaný
9. Zariadenie močových ciest permanantným katétrom za účelom sledovania hodinovej diurézy
10. Ošetrovanie rán a popáleninových plôch za aseptických podmienok, vykonanie uvoľňujúcich nárezov pri cirkulárnych hlbokých popáleninách krku, hrudníka, končatín, prípadne fasciotómie u hlbokých popálení elektrickým prúdom, otvorenie karpálneho kanála v prípade neurocirkulačných porúch
11. Analgéria popáleného pacienta – kontrola bolesti.

Tekutinová resuscitácia u popáleného pacienta

Rozsiahle popálení pacienti (dospelí nad 20 %, deti nad 10 %) si vyžadujú neodkladný prísun tekutín v rámci rozvoja hypovolemického šoku. Sprievodným javom u závažne popálených pacientov je edém, ktorý je lokálny okolo regiónu popáleniny ako aj generalizovaný, vyskytujúci sa u rozsiahle popálených pacientov. Termickým úrazom vzniká zvýšená permeabilita kapilár, takže dôjde v celom organizme k úniku vody, iónov Na⁺, proteínov do interstícia. Skladba tejto tekutiny je analogická plazme, čo potvrdili viaceré štúdie. Regionálny edém sa vyskytne v popálenom tkanive vplyvom zvýšenej mikrovaskulárnej permeability, vazodilatácie, zvýšenej extravaskulárnej osmotickej aktivity v popálenom tkanive a infiltrácie tkaniva leukocytmi s uvoľnením vazoaktívnych látok. Endogénne zápalové mediátory zapojené do patogenézy popáleninového šoku zahŕňajú interleukíny, histamín, serotonín, kiníny, voľné kyslíkové radikály, lipidové peroxidy a produkty kaskády kyseliny eikosanoidovej. Posledná skupina zahŕňa produkty cyklooxygenázy ako napríklad tromboxan, prostacyklín a prostaglandíny E a F2 a produkty lipooxygenázy - leukotriény B4, C4, D4 a samozrejme aj E4. Tromboxan, vďaka svojmu efektu na vazokonstrikciu a agregáciu doštičiek, môže významne zvýšiť ischémiu kože, umocňujúc pri tom tkanivovú deštrukciu z tepelného poškodenia.

Maximum úniku tekutín nastáva podľa súčasných poznatkov okolo 6 - 8 hodín po úraze, úprava zvýšenej permeability kapilár nastáva 36 - 48 hodín po popálení. V súčasnosti neexistuje možnosť farmakologického ovplyvnenia tejto zvýšenej priepustnosti kapilár, preto je možné jedine nahrádzať tekutiny, ktoré unikli do 3.priestoru v rámci tekutinovej resuscitácie rozsiahle popáleného pacienta za účelom udržania cirkulujúceho objemu.

Možnosti kalkulácie výpočtu a skladba resuscitačných tekutín (prvých 24 hodín)

EVANSOVA FORMULA

1 ml/kg/% popáleného povrchu Ringer laktát

1 ml/kg/% popáleného povrchu plazma

2000 ml/m² povrchu tela 5 % dextróza

Pri rozsahoch nad 50 % plochy tela popálenín počítame max. 50 %, druhých 24 hodím polovica množstva.

BROOKOVA FORMULA

1,5 ml/kg/% popáleného povrchu – kryštaloidy/Hartman

F^{1/2} + 0,5 ml/kg/% popáleného povrchu – koloidy/plazma, dextran

1500 až 2000 ml 5% glukózy – denná potreba vody

Pri rozsahoch nad 50 % plochy tela popálenín počítame max. 50 %, druhých 24 hodín polovica množstva.

PARKLANDSKÁ FORMULA podľa BAXTERA

4 ml/kg/% popáleného povrchu – Ringer laktát

MONAFO, BELBA FORMULA

1,5 - 2 ml/kg/% popáleného povrchu HLS (hypertonický laktátový roztok:

Na 240 - 300 mmol/l, osmolalita 500 - 600 mOsm/kg)

BARCLAY, MUIR FORMULA

0,5 ml/kg/% koloidy (plazma) pre intervaly 4, 4, 4, 6, 6, 12 h v prvých 36 hodinách

CARVAJALOVA FORMULA

1. deň 5000 ml/m² popáleného povrchu + 2000 ml/m² povrchu tela

2. deň 3750 ml/m² popáleného povrchu + 1500 ml/m² povrchu tela

Podávame izotonický roztok s 20% albumínom.

Zloženie izotonického roztoku:

- 400 ml Ringer laktát
- 100 ml 5% glukóza
- 30 ml 20% albumín.

Pre dospelých sa v súčasnosti preferuje dešokovanie Parklandskou formulou a pre deti formulou Carvajala. Dôležité je podanie polovice množstva tekutín vypočítaného na prvých 24 hodín po úraze v rámci 8 hodín a druhej polovice v rámci zvyšných 16 hodín. Je to dané maximom strát v menovaných časových obdobiach. Dôležité je sledovať tekutinový výdaj pri dešokovaní vo forme hodinovej diurézy, ktorá má byť 1 ml moču/kg váhy pacienta/hodinu. Je nutné uviesť, že formuly na výpočet úhrady tekutín sú orientačné a je potrebné riadiť sa aktuálnym stavom pacienta. Sérový albumín sa pri hypoproteinémii odporúča hradiť po 24 hodinách po úraze, aby jeho hladina dosahovala 25 g/l. Primerané je podľa väčšiny autorov hradiť 0,5 g/kg pacienta/24 hodín, u pacientov s hmotnosťou do 20 kg 6,25 g, s hmotnosťou od 20 do 40 kg 12,5 g a nad 40 kg (dospelí) 25 g. Samozrejme, k hradeniu pristupujeme individuálne podľa klinického stavu a možností.

Syndróm hypermetabolizmu u rozsiahle popálených

Pacienti s rozsiahlymi popáleninami sa po úraze ocitnú v stave zrýchlenej látkovej premeny. Chýbanie kožného krytu na rozsiahlej časti tela vedie k zvýšeným stratám tepla, algickým podnetom; zvýšenú teplotu spôsobujú mediátory z poškodeného tkaniva, stresové podnety a samozrejme zvýšená činnosť štítnej žľazy. Tieto skutočnosti vedú od prvých dní po úraze (3. - 6.deň) k hypermetabolizmu, ktorý pretrváva do času kompletného zhojenia ranových plôch, čo znamená ukončenie podnetov, ktoré k nemu vedú. Klinickými a laboratórnymi prejavmi sú úbytok hmotnosti pacienta, negatívna dusíková bilancia, zvýšený rozpad bielkovín (proteolýza) ako aj úbytok viscerálnych a somatických proteínov, hypoproteinémia a hypoalbuminémia. Na vykrytie energetických potrieb v zmysle nutričných dávok sa taktiež používajú vzorce:

Curreri : vek 16 - 59 rokov - 25 kcal/kg + 40 kcal/% popálenej plochy tela

vek nad 60 rokov - 20 kcal/kg + 65 kcal/% popálenej plochy tela

Davies & Liljedahl: 20 kcal/kg + 70 kcal/ % popálenej plochy tela

Galveston: výpočet pre deti:

0 - 1 rok – 2100 x plocha tela/m² + 1000 x popálená plocha tela/m²/ v kcal/deň

1 - 11 rokov – 1800 x plocha tela/m² + 1300 x popálená plocha tela/m²/ v kcal/deň

12 - 18 rokov – 1500 x plocha tela/m²+ 1500 x popálená plocha tela/m²/ v kcal/deň

Predpokladané zloženie energetickej hodnoty živín by malo predstavovať 25 % bielkovín, 60 % cukrov a 15 % tukov. Samozrejme, je dôležité dodržať denné odporúčané dávky vitamínov a stopových prvkov.

Postihnutie dýchacích ciest pri popáleninách

Pri postihnutí dýchacích ciest hovoríme o náhlej obštrukcii laryngu, popáleninách tracheobronchiálneho stromu alebo popáleninách pľúcneho parenchýmu. Nepriamo sa sem priraduje otrava oxidom uhoľnatým a neskorá respiračná insuficiencia. Rozhodujúce je iniciálne vyšetrenie. Ak došlo k úrazu v uzavretom priestore, je ohorený nosový vchod, sadze v nazofaryngu, s veľkou pravdepodobnosťou sú popálené dýchacie cesty. V prípade respiračných porúch alebo i pri chýbaní respiračných porúch progreduje edém; všeobecne sa odporúča zaistiť dýchacie cesty pacienta intubáciou (Demling). Ak obeť nejaví známky respiračných porúch a edém nie je prítomný, odporúča sa inhalácia kyslíka, RTG vyšetrenie, vyšetrenie karboxyhemoglobínu a acidobázickej rovnováhy. Následne postupujeme podľa aktuálneho klinického stavu. Inhalačné poškodenia sa rozdeľujú do troch klinických štádií: 1. akútna pľúcna insuficiencia – v priebehu prvých 36 hodín po úraze, 2. vývoj pľúcneho edému počas prvých 72 hodín po úraze a neskoré 3. štádium bronchopneumónie – spravidla 10 dní po úraze. Tieto stavy vyžadujú zaistenie dýchacích ciest a podpornú ventiláciu s náhradou kyslíka a pri edéme pľúc vždy aj so zvýšením pozitívneho tlaku na konci expíria (PEEP). Skoré komplikácie sú spojené s postihnutím laryngu, prípadne tracheobronchiálneho stromu, neskoré s popálením pľúcneho parenchýmu, ktoré vedie v alveolokapilárnemu bloku a/alebo bronchopneumónii. V prípade intoxikácie CO, ktorý má 250x vyššiu afinitu k hemoglobínu ako kyslík, dochádza k zníženiu kapacity výmeny krvných plynov hemoglobínom. Liečba otravy CO sa má začať čo najskôr inhaláciou 100% kyslíka, na vytesnenie CO z väzby na hemoglobín. V prípade dostupnosti je indikovaná neodkladná liečba kyslíkom pod tlakom - hyperbarickou oxygenoterapiou (HBO) v kyslíkovej komore. V prípade popálenia dýchacích ciest sa odporúčajú bronchoskopie s toaletou dýchacích ciest, prípadne lavážou. Napriek intenzívnej starostlivosti, popáleniny dýchacích ciest aj v súčasnosti výrazne zvyšujú mortalitu u popálených pacientov bez ohľadu na celkový rozsah popálenia kožného krytu.

Elektrické popáleniny

Popáleniny elektrickým prúdom sú špecifickým poranením, kde môže dôjsť k prechodu toku elektrického prúdu a poškodeniu vnútorných orgánov a tkanív – svalov, šliach, ciev, nervov, skeletu. Mechanizmom úrazu je buď priamy kontakt s prechodom elektrického prúdu,

ošľahnutie elektrickým oblúkom alebo elektrická iskra so vznietením šatstva. Spravidla je miesto vstupu (entry wound) a miesto výstupu (exit wound) elektrického poranenia. Poškodenie je zvyčajne v hĺbke závažnejšie aj keď je poškodenie kože minimálne. Edém hlbokých štruktúr, hlavne svalstva, je často potrebné riešiť fasciotómiou, na zápästí a ruke aj uvoľnením a discíziou karpálneho kanála. Náhrada tekutín v šokovom stave si často vyžaduje väčšie množstvo tekutín, než je zdanlivo popálenie kožného krytu; navyše, priebeh komplikuje myoglobínúria, ktorá ohrozuje pacienta renálnym zlyhaním.

Odstránenie odumretého tkaniva popáleniny (nekrektómia)

Rozlišujeme enzymatické odstránenie nekrotického tkaniva, chemickú nekrektómiu a chirurgickú nekrektómiu. Enzymatické odstránenie nekroz je dané účinkom enzýmu sutiláinu, ktorý sa zväčša získava z koreňov ananásu, keď je enzymaticky selektívne rozložené odumreté tkanivo po 4 hodinách a možnosť získania vitálnej spodiny popálenej plochy. Chemická nekrektómia je rozklad a chemické odstránenie odumretého tkaniva kyselinou salicylovou (40 % koncentrácia) alebo kyselinou benzoovou, ktoré trvá 48 - 72 hodín, kde je možné toto tkanivo vystrihnúť po oddelení od spodiny zmienenými látkami.

Chirurgické odstránenie odumretého tkaniva je buď tangenciálnou excíziou alebo fasciálnou excíziou. Tangenciálna excízia podľa Janžekovičovej je vykonávaná na špecializovaných popáleninových pracoviskách, je spojená so značnými stratami krvi (0,5 - 3 ml/cm²), a preto je limitovaná plocha nekrektómie v rámci jedného sedenia spravidla do 20 % plochy tela u dospelého. Fasciálna excízia je odpreparovanie nekrotickej kože a podkožného tuku na fasciu a ich odstránenie, je spojená s menšími stratami krvi. Čím skôr je vykonaná nekrektómia, tým sú krvné straty menšie. Krvné straty je možné redukovat' použitím turniketu, použitím trombinu ako aj adrenalínu lokálne, elasticou bandážou.

Dočasné kožné náhrady

V prípade nedostatku vlastných kožných transplantátov alebo nevhodnosti použitia vlastných kožných transplantátov (infekcia, pochybnosti o vitalite tkaniva, značné krvácanie), používame syntetické alebo biologické dočasné kožné náhrady. Syntetické sú vyrobené na báze polyuretánu (Syspurderm), polyetylénu, silikonová vrstva spojená s vnútornou kolagénovou nylonovou matrix (Biobrane). Biologické kožné náhrady vydržia dlhšie v mieste po nekrektómii a patria sem xenotransplantáty, allotransplantáty, prípadne amnion ako aj kultivované keratinocyty. Xenotransplantáty sú bravčového pôvodu, odoberajú sa z krupónov a môžu nahradiť kožný kryt ako čerstvé xenotransplantáty, alebo sa konzervujú hlbokým zmrazením alebo vzostupnými koncentraciami glycerolu. Allotransplantáty kože môžu byť od príbuzných pacienta alebo dobrovoľných darcov, prípadne od kadaverózných darcov. Amnion sa používa ako dočasný kožný kryt na plochy po nekrektómii, prípadne odberové plochy alebo popáleniny IIb. stupňa so zvrátenou epidermis. Získava sa z ľudskej placenty a používa sa po spracovaní a konzervácii v tkanivovej kožnej banke. Biologické náhrady kože (Integra, Matriderm) pozostávajú z matrix tvorenej ľudským alebo hovädzím kolagénom, fibroblastov a kyseliny hyaluronovej. Na povrchu je navalcovaná silikónová membrána. Po prerastení granulačným tkanivom a sňatí silikónovej membrány je možná autotransplantácia.

Dermoepidermálne autotransplantáty

Tieto sú jediným trvalým kožným krytom po nekrektómii popáleninových plôch a môžu byť odobraté z rôznych častí tela. Ich hrúbka je spravidla 0,2 - 0,4 mm, častým odberovým miestom sú končatiny alebo chrbát. Odberové miesta sa hoja spontánnou epitelizáciou z kožných adnex a nezriedka u rozsiahle popálených pacientov je nutný opakovaný odber z rovnakých plôch. Kultivované keratinocyty sú v priebehu 2 - 3 týždňov v kožnej banke vypestované kožné bunky, ktoré predstavujú kožný kryt. Plocha musí byť dobre pripravená a po transplantácii chránená, pretože epitelizácia kultúry sú veľmi vulnérabilné voči mechanickému poškodeniu a citlivé na bakteriálnu infekciu.

Infekčné komplikácie pri popáleninách a sepsa

Rozsiahle popálený pacient s množstvom odumretého tkaniva predstavuje bohatý výživný potenciál pre rôzne druhy baktérií. Najčastejšími kmeňmi sú *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, v poslednom čase sa pri používaní širokospektrálnych antibiotík množia mykotické infekcie. Na počiatku je len kolonizácia rán, neskôr infekcia. Závažnou komplikáciou je septikémia a sepsa pri pozitívite hemokultúry s klinickým obrazom hyper/hypotermie, hyperventiláciou, ileom, trombocytopéniou, leukopéniou/ leukocytózou a septickým šokom. Jedine razantná a cieleňá antibiotická liečba, dostatočný príjem tekutín a komplexná liečba v zmysle všeobecne odporúčaných liečebných opatrení zabráni mnohopočetnému orgánovému zlyhaniu. Infekcia je najzávažnejšou komplikáciou rozsiahle popálených pacientov. Stupeň závažnosti je daný veľkosťou popálenej plochy a tkaniva. Sepsa je príčinou vyše 50 % úmrtí u popálených pacientov napriek zlepšeniu antimikrobiálnej terapie.

Literatúra

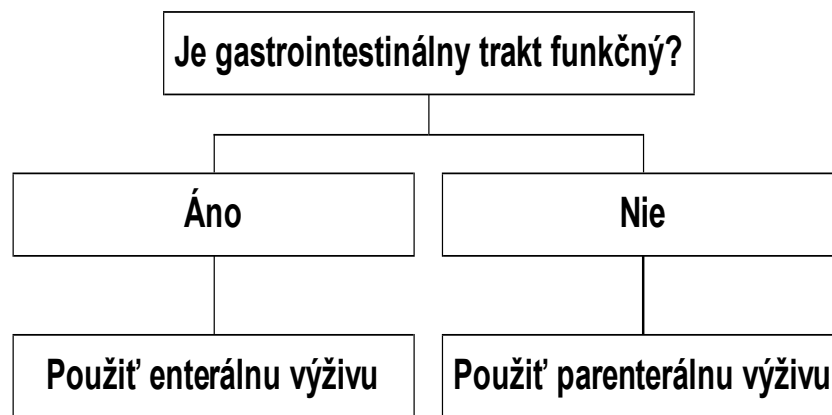
1. Herndon DN. Total Burn Care, Fourth Edition, Elsevier Ed, USA, 2012
2. Šimko Š, Koller J. Popáleniny, Osveta Martin 1992.
3. Snell A, et al. Clinical review: The critical care management of the burn patient. Crit Care 2013; 17:241-250.

Parenterálna a enterálna výživa

Jozef Firment, Vladimír Hudák

1. Úvod

Ak pacient nemôže alebo nesmie prijímať stravu prirodzenou perorálnou cestou, je potrebné pristúpiť k **umelej výžive**. Pri rozhodovaní sa o spôsobe umelej výživy (pozri **algoritmus**) je potrebné vždy na prvom mieste zvažovať možnosť aplikácie výživy enterálnou cestou. Tento spôsob má mnohé výhody.



Obr. 1: Algoritmus umelej výživy

Enterálna výživa (EV) Pod pojmom enterálna výživy sa myslí každý spôsob aplikácie výživy do gastrointestinálneho traktu inou ako prirodzenou cestou per os (pozri tabuľku “Prístupové cesty a potreba pacienta”).

Parenterálna výživa (PV) je aplikácia živín parenterálnou cestou. V praxi sa pod týmto pojmom myslí obyčajne krátkodobá (do jedného týždňa trvajúca) parenterálna výživa, v ktorej nie sú zastúpené všetky zložky výživy. Napr. nekomplikované pooperačné obdobie, kedy sú podané okrem kryštaloidov len roztoky glukózy a vitamínov...

Úplná parenterálna výživa (tiež kompletná alebo totálna): Parenterálne sa aplikujú všetky zložky výživy, t.j. cukry, tuky, aminokyseliny, kryštaloidy (K, Na, Ca, Mg, P, Cl), stopové prvky a vitamíny rozpustné vo vode a v tukoch.

Doplňková parenterálna výživa: Využíva sa u pacienta, ktorý nie je schopný prijať dostatočné množstvo živín per os, takže časť výživy sa dopĺňa parenterálne.

Kontinuálna výživa predstavuje spôsob umelej výživy, kedy sa živiny podávajú 24 hodín denne na rozdiel od **cyklickej výživy**, kde sa robí prestávka v aplikácii živín (napr. v noci sa parenterálne podávajú len kryštaloidy, alebo sa zastaví enterálny prívod), čím sa simulujú podmienky diurnálneho rytmu. Cyklická výživa sa obyčajne vykonáva u chronických stavov.

Ak chceme živiť kriticky chorého, je potrebné vždy **zhodnotiť stupeň stresu** a eventuálne prítomnosť šoku. Až po resuscitačnej (napr. objemovej) liečbe má nasledovať nutričná podpora.

Stupeň stresu ovplyvňuje stratégiu nutričnej podpory a účinnosť výživy. Niektoré parametre pre zhodnotenie stresového metabolizmu sú v tabuľke 1.

Je podstatný rozdiel v získavaní energie (ATP) za aeróbných a anaeróbných podmienok. Aj v tejto situácii je potrebné pacientom zabezpečiť dodávku kyslíka tkanivám (transportnú kapacitu krvi pre kyslík), aby bol umožnený aeróbný metabolizmus živín. Podávanie umelej výživy má v tejto situácii druhoradý význam (tab. 2).

Tab. 1. **Hladovanie bez stresu a v strese**

| | | Metabolizmus | |
|----------|-----------------------|--------------|----------|
| | | v hlade | v strese |
| Cukry | glykémia | ↓ | ↑ |
| | glykozúria | - | ↑ |
| | ketolátky | ↑ | - |
| Proteíny | ureogenéza | ↓ | ↑ |
| | proteíny akút. fázy | ↓ | ↓ |
| Tuky | triglyceridy | ↑ | ↓ |
| | voľné mastné kyseliny | ↓ | ↓ |

Tab. 2. **Energetický zisk pri normoxických a hypoxických podmienkach**

| |
|---|
| Energetický zisk pri normoxických podmienkach glukóza (+HbO ₂) + 38 ADP + 38 P = 38 ATP (+CO ₂) |
| Energetický zisk pri hypoxických podmienkach 1. glukóza + 2 ADP + 2P = 2 ATP + 2 laktát 2. P-Cr + ADP + H = ATP + kreatín 3. 2 ADP = ATP + AMP |
| Uvoľňovanie energie z ATP ATP = ADP + P + H + energia (osmóza, syntéza, mechanická práca...) |
| <i>Vysvetlenie skratiek:</i> HbO ₂ = oxyhemoglobín P-Cr = fosfokreatín ATP, ADP, AMP = adenzín tri-, di-, resp. monofosfát |

Telesné zásoby energie: Denná energetická spotreba je približne 2100 kcal. Dospelý človek má telesné zásoby na hladovanie **bez stresu** na asi 100 dní (tab. 3).

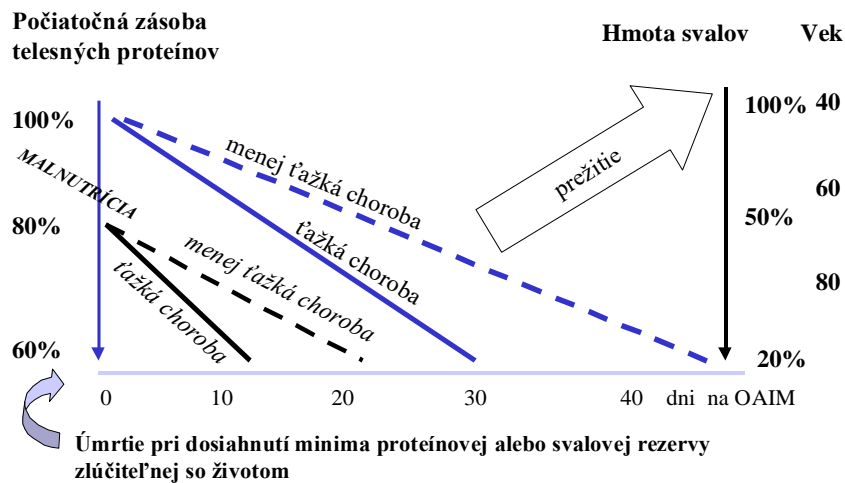
Tab. 3. **Telesné zásoby energie**

| | kg | kcal | kJ |
|---------------------|-------|---------|---------|
| Glukóza | 0,02 | 80 | 330 |
| Glykogén v pečeni | 0,07 | 280 | 1 170 |
| Glykogén vo svaloch | 0,12 | 480 | 2 000 |
| Proteín | 6,00 | 24 000 | 100 000 |
| Tuk | 15,00 | 141000 | 590 000 |
| Spolu cca: | | 150 000 | 627 000 |

Hladovanie v strese: Ak pacient stratí 40% svojich proteínových energetických zásob z obdobia zdravia (24000 kcal), stáva sa jeho malnutriícia ireverzibilná. Pri ťažkom ochorení alebo úraze sa bez výživy dostáva do tohto stavu asi už po 30 dňoch. Vzniká tzv. **proteínová katastrofa** kriticky chorých.

Hlavným cieľom **nutričnej podpory u kriticky chorých** je zachovanie ich aktívnej telesnej hmoty a podpora imunitných obranných mechanizmov.

Tab. 4: Ciele nutričnej podpory u kriticky chorých



Obr. 2. Proteínová katastrofa kriticky chorých

| |
|--|
| ⇒ zachovanie aktívnej telesnej hmoty |
| ⇒ podpora imunitných obranných mechanizmov |

2. Hodnotenie stavu výživy

Pri hodnotení stavu výživy máme za cieľ stanoviť stupeň podvýživy a odhadnúť ďalší možný výskyt komplikácií v súvislosti s malnutríciou. Na základe toho sa rozhodujeme o indikácii umelej výživy.

Anamnéza a klinické vyšetrenie: Považujú sa za veľmi dôležité. Najjednoduchším údajom pacienta je informácia o **poklese telesnej hmotnosti** v poslednom období. Podľa toho je možné odhadnúť o aký stupeň katabolizmu sa jedná.

Tab. 5. Strata telesnej hmotnosti

| Rýchlosť schudnutia | Signifikantný pokles | Ťažký pokles |
|---------------------|----------------------|--------------|
| 1 týždeň | 1-2 % | >2 % |
| 1 mesiac | 5 % | >5 % |
| 3 mesiace | 7,5 % | >7,5 % |
| 6 mesiacov | 10 % | >10 % |

Príkladom podrobnejšieho klinického zhodnotenia stavu výživy pacienta je **Subjektívne celkové hodnotenie** (SGA), podľa ktorého je pacient zaradený do jednej z troch skupín A = dobre živený, B = malnutricia mierneho stupňa (príp. podozrenie na ňu), alebo C = malnutricia ťažkého stupňa.

Tab. 6. Subjektívne celkové hodnotenie (SGA)

| |
|---|
| <p>1. Zmeny telesnej hmotnosti Celkový úbytok za posledných 6 mesiacov: (.....) kg; (.....) % Zmena počas posledných 2 týždňov: <input type="checkbox"/> vzostup, <input type="checkbox"/> bez zmien, <input type="checkbox"/> pokles</p> <p>2. Zmeny v stravovaní v porovnaní s bežným stavom: <input type="checkbox"/> bez zmien <input type="checkbox"/> zmena <input type="checkbox"/> trvanie = (.....) týždňov <input type="checkbox"/> typ zmeny: <input type="checkbox"/> suboptimálna tuhá strava, <input type="checkbox"/> úplná tekutá diéta <input type="checkbox"/> nízkoenergetické tekutiny, <input type="checkbox"/> hladovanie</p> <p>3. Gastrointestinálne príznaky (trvajúce dlhšie ako 2 týždne): <input type="checkbox"/> žiadne <input type="checkbox"/> nauzea <input type="checkbox"/> zvracanie <input type="checkbox"/> hnačky <input type="checkbox"/> nechutenstvo</p> <p>4. Fyzická zdatnosť: <input type="checkbox"/> nezmenená <input type="checkbox"/> zmenená trvanie = (.....) týždňov druh: <input type="checkbox"/> mierne znížená <input type="checkbox"/> schopný chôdze <input type="checkbox"/> upútaný na lôžko</p> <p>Fyzikálny nález, vždy upresniť: (0 = normálny, 1 = mierna zmena, 2 = zmena stredného stupňa, 3 = ťažká zmena) <input type="checkbox"/> Úbytok podkožného tuku (nad tricepsom, hrudník) <input type="checkbox"/> Úbytok svaloviny (quadriceps, deltoideus) <input type="checkbox"/> Opuchy členkov <input type="checkbox"/> Opuch sakrálnej oblasti <input type="checkbox"/> Ascites</p> <p>SGA (Subjective Global Assessment = Subjektívne celkové hodnotenie) <input type="checkbox"/> A = dobre živý <input type="checkbox"/> B = malnutícia mierneho stupňa (príp. podozrenie na ňu) <input type="checkbox"/> C = malnutícia ťažkého stupňa</p> |
|---|

Laboratórne vyšetrenia: Najčastejšie využívaným parametrom hodnotenia výživy je plazmatický albumín. Za kritickú hladinu albuminémie sa považuje hodnota pod 30 g/l. Z imunologických ukazovateľov sa sledujú lymfocyty (kritické pod 1 tis/mm³).

Tab. 7. Hodnotenie potreby pooperačnej parenterálnej výživy

| | |
|---|--|
| a) Stav výživy / pokles tel. hmotnosti | |
| Dobrý / žiaden | 0 |
| Redukovaný / <2 kg počas 2 mesiacov | 2 |
| Silne redukovaný / >2 kg počas 2 mesiacov | 3 |
| b) Katabolizmus / veľkosť zákroku | |
| Ľahký / bez chirurgického zákroku | 0 |
| Stredný / stredný zákrok resp. trauma | 1 |
| Ťažký / brušná operácia, polytrauma, sepsa | 2 |
| c) Predpokladaná karencia stravy | |
| 1-2 dni | 0 |
| 3-7 dní | 1 |
| >7 dní | 5 |
| Celkový súčet bodov (a+b+c) | Postup v pooperačnej výžive |
| 0-2 = | Voda a elektrolyty |
| 2-3 = | Periférna výživa so základnými výživnými roztokmi (glukóza, aminokyseliny) |
| 3-4 = | Periférna výživa s tukmi |
| >4 = | Totálna parenterálna výživa s tukmi, stopovými prvkami a vitamínmi |

Ako dlho pacienta pred operáciou živiť?

Umelá výživa je najúčinnějšía u podvýživných pacientov. Rôzni autori sa zhodujú v názore, že zvrátenie malnutricie, napr. v predoperačnej príprave, je možné dosiahnuť až **po 5 - 7 dňoch výživy**. Týmto sa môžu napr. priaznivo ovplyvniť operačné komplikácie. Sedem až 14 dní predoperačnej prípravy umelou výživou u malnutričných pacientov signifikantne znižuje pooperačné komplikácie a mortalitu.

Umelou výživou sledujeme preventívne aj liečebné ciele. Čo do dodávky živín a kompletnosti je parenterálna výživa rovnocenná enterálnej. Obe dokážu zvrátiť malnutriciu a zlepšiť odolnosť organizmu.

Pri porovnaní **perioperačnej totálnej parenterálnej výživy** a neúplnej parenterálnej výživy vo vplyve na incidenciu veľkých operačných komplikácií a mortality sa zistilo, že predoperačná totálna parenterálna výživa je vhodná **len u ťažko malnutričných** pacientov (indikátory ako napr. SGA, pokles telesnej hmotnosti, albumín, transferín, prealbumín, cholinesteráza) a u ostatných pacientov je vhodnejšie k operácii pristúpiť bez predchádzajúcej nutričnej prípravy!!

Predoperačná príprava výživou je vhodná len u ťažko malnutričných pacientov.
V takých prípadoch má trvať aspoň 7 - 10 dní.

Kedy je možné predpokladať priaznivý zvrät po aplikácii výživy?

Ak je napr. reverzia kožných testov do pozitivity, ak sa zlepši fyzická a psychická aktivita pacienta, ak má pacient subjektívne pocit zlepšenia stavu, ak je lepší "celkový dojem z pacienta".

3. Zložky výživy

S parenterálnou výživou, pokiaľ je indikovaná, treba začať **čo najskôr po inzulte**, t.j. **po zvládnutí šoku** a stabilizácii obehu, resp. na prvý pooperačný deň. Ako už bolo spomenuté, veľmi rýchlo po inzulte dochádza ku katabolizmu bielkovín a rozpadávajú sa nielen svaly, ale aj vnútorné vitálne orgány. Prednosť dávame vždy enterálnej výžive.

Hradenie energetickej potreby:
Základný Energetický Výdaj x max. 1,3

Energetika výživy

Hypermetabolizmus zvyšuje riziko infekčných komplikácií a zhoršenie hojenia rán. Aj keď je v strese spotreba energie organizmom 1,6 až 2 krát vyššia ako **základný energetický výdaj (ZEV)**, v súčasnosti sa odporúča podávať energiu po násobení ZEV faktorom **maximálne 1,3**. Vyhne sa tak ďalšiemu stresujúcemu vplyvu nadmerného prívodu energie.

Energia môže byť dodávaná vo forme cukrov (C), tukov (T) alebo bielkovín (B), resp. aminokyselín (AK). Množstvo energie z AK je v závislosti od druhu AK, stupňa a formy ich metabolizovania. V tabuľke ďalej sú pri AK uvedené priemerné hodnoty a energetický zisk zo základných živín (1 kcal = 4,18 kJ):

Tab. 8. Energetická hodnota živín

| v 1 g substrátu | | | Požiadavky na prísun živín (% energie) denná potreba: | Pacient s telesnou hmotnosťou 70 kg | |
|-----------------|----|------|--|--|--------------|
| | kJ | kcal | | g / 70 kg | kcal / 70 kg |
| Cukry | 17 | 4 | C 55% (3-6 g/kg) | 210-420 g | 840-1680 |
| Bielkoviny | 17 | 4 | B 15% (1-2 g/kg) | 70-140 g | 280-560 |
| Tuky | 39 | 9 | T 30% (0,5 - 1,5g/kg) | 35-105 g | 315-945 |
| Etyl | 29 | 7 | - | Spolu: | 1750-3200 |

V súvislosti s energiou sa často hovorí o tzv. **nebielkovinovom energetickom príjme** (energia len z C a T, po odpočítaní energetickej hodnoty pochádzajúcej z bielkovín, resp. AK).

Cukry

Roztoky glukózy sú k dispozícii v koncentrácii do 70 %, od podávania neglukózových cukrov (xylitol, sorbitol, fruktóza) sa upustilo. Počiatočná denná dávka by mohla byť 1,5 g/kg (100 g = 500 ml 20% roztoku, 1000 ml 10% roztoku), táto dávka sa denne zvyšuje o 1 g/kg, pričom v súčasnosti sa neodporúča prekračovať maximálnu dávku 6 g/kg/deň (čo je 420 g/70 kg = 2100 ml 20% glukózy). To však predstavuje iba 1700 kcal, takže vo všeobecnosti sa cukry kombinujú s tukmi.

Do **periférnej žily** sa odporúča podávať **maximálne 15%** (20%) roztok cukrov, koncentrovanejšie roztoky s osmolalitou vyššou ako 900 mOsmol/kg možno podávať iba do veľkej **centrálnej žily**, ako ešte bude uvedené ďalej.

Dôležitým dodávateľom energie v parenterálnej výžive je **glukóza**. Glukóza hrá centrálnu úlohu v metabolizme a je **esenciálna** pre niektoré orgány, napr. pre mozog. Ak je nedostatok exogénnej glukózy a glykogén je vyčerpaný, glukóza sa získava v tele z aminokyselín vznikajúcich rozpadom telesných proteínov (alanín - glukózový cyklus) - stúpajú straty dusíka (N) močom. Glukóza má regulačný účinok aj na metabolizmus bielkovín a tukov. Glukóza je cukrom prvej voľby pri PV.

Bazálna potreba glukózy sa udáva 100 - 200 g (400 - 800 kcal). Vyššie dávky glukózy podanej i.v. zvyšujú riziko vzniku hyperosmolality a hyperglykémie. Po náhlom vysadení hypertonickej glukózy môže vzniknúť rebound fenoménom hypoglykémia.

Glukóza sa utilizuje pomocou **inzulínu**. Štandardne sa inzulín **nepridáva** ku glukóze. Potreba exogénneho prívodu inzulínu je pri poruche tolerancie glukózy (stresová hyperglykémia, diabetes mellitus...), pri glykozúrii a pri podávaní vysokých dávok glukózy. Glykémiu sa odporúča udržiavať okolo 7 mmol/l, **maximálne do 10 mmol/l** (obličkový prah pre glukózu).

Rýchlosť utilizácie glukózy je **0,5 g/kg/hod**, t.j. pre 80 kg pacienta = 40 g/hod = 400 ml G 10% /hod.

Pri aplikácii je potrebné všimnúť si hyper-, hypoglykémiu, glykozúriu (diurézu) a fosfatémiu.

Pri podávaní najmä vyšších ako bazálnych dávok glukózy je potrebné obyčajne pridávať inzulín. Za optimálnu cestu aplikácie sa v súčasnosti považuje **kontinuálne** podávanie striekačkovým **dávkovačom** (obyčajne do 4 j/hod), aby sme mohli dávku inzulínu priebežne prispôbovať glykémii. Inzulín je možné podávať aj intermitentne subkutánne, alebo pri nemožnosti inej formy podávania, tzv. vyvažovať glukózu inzulínom v infúznom roztoku (inzulín pridávame priamo ku glukóze v pomere 1 jednotka na 2 - 6 g cukru).

Pri rýchlejšej aplikácii glukózy hrozí lipogenéza (so zvýšením tvorby CO₂ s následnými zvýšenými nárokmi na jeho odventilovanie) a steatóza pečene so zhoršením pečenevých funkcií.

Optimálny prívod glycidov je taký, ktorý potlačí glukoneogénu z aminokyselín (poklesne odpad dusíka močom), spaľovanie tukov (ak je k dispozícii málo cukru, objavia sa ketolátky v moči z metabolizmu tukov) a na druhej strane nevyvolá lipogénu (ak je podávaných veľa glycidov, stúpa produkcia CO₂).

Pri podávaní glukózy monitorujeme **glykémiu, ktorá by nemala presiahnuť hodnotu 10 mmol/l**, odpad cukru v moči a osmolalitu krvi. Nekompatibilné podávanie koncentrovaných hyperosmolálnych roztokov môže viesť v extrémnom prípade k hyperglykemickej neketogénnej kóme.

Aminokyseliny

Medzi proteosyntézou a proteolýzou je za normálnych okolností **rovnováha**. Za rôznych patologických okolností dochádza k jej porušeniu, obyčajne k zvýšeniu proteolýzy.

Dôsledkom zvýšenia proteolýzy dochádza k zníženiu proteínov v organizme. K ich doplneniu môžeme prispieť podávaním aminokyselín. A to esenciálnych, semiesenciálnych a neesenciálnych. Pomer aminokyselín v infúzných roztokoch prirovnávame k zloženiu biologicky vysoko hodnotného vaječného proteínu. Tieto roztoky aminokyselín obsahujú približne 40 - 50 % **esenciálnych** aminokyselín.

Tab. 9. Porovnanie proteosyntézy a proteolýzy v rôznych situáciách

| | Proteosyntéza | Proteolýza |
|--------------|---------------|------------|
| Norma | 100 | 100 |
| Malá trauma | 60 | 100 |
| Ťažká trauma | 100 | 130 |
| Hladovanie | 50 | 60 |

Pri hladovaní dochádza k spomaleniu metabolizmu aminokyselín, v strese k zvýšeniu.

Pri stratách 10 - 15 g N/deň je možné rovnováhu dusíka (N) udržať. Pri stratách N 20 - 30 g N/deň je to už veľmi ťažké až nemožné. Čiastočne sa proteokatabolizmus dá spomaliť podávaním aminokyselín a nebielkovinovej energie.

Prijaté množstvo a strata aminokyselín, resp. bielkovín sa vyjadrujú tzv. **dusíkovou bilanciou**.

Dusíková bilancia (v gramoch) =

= (prijaté bielkoviny, resp. AK prepočítané na dusík v gramoch) . (straty N v gramoch)

Príjem dusíka:

Dusík v g = bielkoviny, resp. AK [g] / 6,28

Straty dusíka:

Dusík v g v moči = urea v moči [mmol] x 0,034

Tab. 10. Požiadavky na prívod dusíka v rôznych klinických situáciách

| Bazálna potreba | Mierne zvýš. potreba | Veľmi zvýšená potreba |
|--|-------------------------------------|-----------------------------|
| 8-10 g N/24h | 12-15 g N/24h | 18-20 g N/24h |
| Perioperačne | Predoperačne u pac. bez komplikácií | Peritonitída s malnutríciou |
| Bezvedomie | Potraumatické situácie | Sepsa |
| Zápalové ochorenie čreva v stabilnom stave | Pooperačná výživa | Polytrauma |
| Dlhodobá parent. výživa | Malignita | Popáleniny cez 50 % |

Z praktických dôvodov je vhodné uviesť nasledujúce vzťahy:

$$\boxed{1 \text{ g dusíka} = 5 - 6 \text{ g AK} = 6,25 \text{ g bielkovín} = 25 \text{ g svalového tkaniva}}$$

Bežný denný obrat u zdravého človeka je do 10 g dusíka, vyjadrené v hmote svalstva je to 250 g. Ak pacient nie je schopný dosiahnuť proteosyntézu z vlastných zdrojov v uvedenom množstve, resp. nie je mu podané primerané množstvo bielkovín alebo aminokyselín, predstavuje to denné straty aktívnej telesnej hmoty. V strese dochádza k stratám ešte väčším.

U človeka sú využiteľné len L-formy aminokyselín, teda v parenterálnych zmesiach by mali byť predovšetkým v tejto forme.

Denný prívod aminokyselín, resp. bielkovín býva 0,8 - 2,5 g/kg (0,5 - 0,7 g/kg pri poškodennej funkcii obličiek a pečene, 0,7 - 1,0 g/kg u stabilizovaných pacientov, 1,0 - 1,5 g/kg pri zlom stave výživy a katabolizme, 1,5 - 2,0 g/kg pri podvýžive a jasnom katabolizme). V našich podmienkach je toto množstvo aminokyselín zabezpečené podaním 750 - 1500 ml 8% roztoku, čo však môže byť objemovo neúnosné. Využívajú sa aj roztoky s 10 až 15% koncentráciou. K aminokyselinám pridávame energetický zdroj (cukry a tuky) v pomere 150 - 200 kcal/g dusíka. Existuje tzv. "proteínový prah" (18 - 20 g N/d, t.j. nad 150 g aminokyselín na deň), pri prekročení ktorého dochádza k nauzei a vzostupu urey. U kriticky chorých by sa tento prah nemal prekračovať a nie je vhodné snažiť sa u nich dosiahnuť vyrovnanú N bilanciu.

Bielkovinové roztoky (albumín, plazma) sú z hľadiska prívodu aminokyselín vo výžive bezcenné, lebo majú niekoľkodňový čas rozpadu.

Tuky

Použitie tukov v parenterálnej výžive je lákavé. V malom objeme poskytujú **vysoký obsah energie** a sú **izotonické**, takže ich je možné podávať aj **do periférnej žily**. Ak sa v minulosti odporúčalo podávanie 1 x 500 ml týždenne, hlavne ako zdroj esenciálnych mastných kyselín, dnes sa tuk podáva denne v množstve 30 % kalorického príjmu, čomu sa prispôbili výrobcovia produkciou tuku v balení po 100 a 250 ml. Doba podávania pre 500 ml 20% roztoku je najmenej 8 hodín.

Napr. 20% tuková emulzia privádza 900 kcal v 500 ml. Umožňuje to priviesť veľké množstvo energie v malom objeme. Tukové emulzie obsahujú aj fosfát (15 mmol/l fosfátu). Sójový olej obsahuje aj bazálnu potrebu vitamínu E.

Tab. 11. Charakteristika tukových emulzií

| Koncentrovaný zdroj energie | Obsahujú vitamín E |
|---|--|
| Tukové častice sú podobné chilomikrónom | Obsahujú fosfor |
| Fyziologický energetický zdroj | Niektoré obsahujú MCT |
| Nízka osmolalita, vhodné do perif. žily | Tuk sa nevyučuje ani močom, ani stolicou |
| Obsahujú esenciálne MK | |

V súvislosti s umelou výživou sa rozlišuje aj zloženie triglyceridov. Podľa dĺžky reťazca mastných kyselín sa rozlišujú triglyceridy s dlhými reťazcami (> 12 C) mastných kyselín, tzv. **LCT** (long chain triglycerides). Tieto sa v tele využívajú ako **stavebné** súčasti (lipoproteínových membrán a pod.), ale aj ako energetické zdroje. Sú pre organizmus **esenciálne**. Vo výžive by mali byť obsiahnuté aspoň v množstve 50 % podaných tukov. Iné triglyceridy so stredne dlhými reťazcami mastných kyselín (**MCT** 6 - 12 C), sa v mitochondriách využívajú na získanie energie. LCT aj MCT tuky sa využívajú v parenterálnej aj enterálnej výžive. Triglyceridy s krátkymi reťazcami mastných kyselín (**SCT**) s počtom uhlíkových atómov v molekule < 6 C (obsahujú kyselinu octovú, propiónovú a maslovú) slúžia predovšetkým na výživu hrubého čreva. V čreve tieto mastné kyseliny vznikajú mikrobiálnym rozpadom vláknin.

Tuky možno podávať hneď po uplynutí akútneho štádia ochorenia, pričom denná dávka sa zvyšuje od 0,5 g/kg/deň (200 ml 10% alebo 20% tuku) až na hodnotu maximálne 2 g/kg/deň, optimálne 1 - 1,5 g/kg (500 ml 20%). U stavov, ktoré sa vyznačujú problémami s utilizáciou tuku, sa neodporúča prekročovať dávku 1 g/kg/deň (250 ml 20%) a je potrebné monitorovať **hladinu triglyceridov**, ktorá by nemala prekročiť 3,5 mmol/l, pričom po 12 hodinách by sa mala vrátiť na hodnotu pod 3 mmol/l.

Pred podaním ďalšej dávky je možné vykonať orientačné vyšetrenie **chylozity séra** zrakom v oxalátovej vzorke krvi po jej odcentrifugovaní.

Ako monitorovať dávkovanie PV

- Prívod **glukózy** monitorujeme sledovaním glykémie a potreby dávok inzulínu.
- Rýchlosť podávania **aminokyselín** sledujeme hladinou urey v sére, ktorá stúpa pri nadmernom prívode AK, pričom kreatinín v sére sa výraznejšie nemení. Cave: K podobnej situácii dochádza aj pri nadmernom katabolizme a pri krvácaní do tráviaceho traktu.
- Dávkovanie **tukov** pri parenterálnej výžive sledujeme klinicky prítomnosťou chylózneho séra, no exaktnejšie to je meraním triglyceridov v sére.

Mikronutrienty

V rámci totálnej parenterálnej výživy podávame ióny (nielen sodík a draslík, ale aj fosfor, vápnik a horčík), ďalej **vitamíny** rozpustné vo vode a **stopové prvky** (Zn, Fe, I, Mn, Cr, Se, Ni, Mo). Tieto zložky pridávame ako koncentráty do glukózových a iónových roztokov. Vitamíny rozpustné v tukoch sa pridávajú do tukových emulzií.

Tab. 12. **Elektrolyty - ich účinky, príznaky deficitu a denná potreba**

| | Fyziologická funkcia | Pri deficite | Denná potreba /kg |
|----|---|--|-------------------|
| Na | udržiavanie objemu ECT a krvi, udržanie sval. dráždivosti | hypotenzia, kŕče anorexia | 1-1,5 mmol |
| K | kontrakcia svalov, regulácia osmotického tlaku, proteosyntéza | sval. slabosť, zmätenosť paralytický ileus poruchy srdcového rytmu | 0,7-1 mmol |
| Mg | regulácia mitochondriálnych funkcií, katalýza tvorby ATP, nervosvalový prenos, kontraktilita svalov | tetania, nauzea a vracanie nervosvalové poruchy, srdcová dráždivosť, anorexia | 0,05 mmol |
| Ca | mineralizácia svalov a zubov, nervosvalový prenos, kontraktilita svalov zrážanie krvi | bolesti kostí, zlomeniny zmenšenie tel. rastu | 0,1 mmol |
| P | mineralizácia svalov a zubov, transport energie, utilizácia vitamínov, regulácia metabolizmu Ca | rhabdomyolýza, zlyhanie srdca, poruchy CNS, anémia | 0,1 mmol |
| Cl | udržanie elektrolytovej rovnováhy | metabolická alkalóza | 1,5-2 mmol |

S určitými ťažkosťami sa stretávame aj pri **dávkovaní vitamínov**. Podľa rôznych údajov sú zásoby vitamínu B₁₂ 3 roky, vitamínu A 1 rok, kyseliny listovej 3 mesiace, vitamínu C, niacínu, riboflavínu, B₆ a K 2 - 6 týždňov, thiamínu 1 - 2 týždne. Vitamíny sú značne citlivé na miešanie a na svetlo.

Voda

Voda predstavuje základné rozpúšťadlo vo vnútornom prostredí.

Potreba vody =

= základná potreba vody + doplnenie deficitu (resp. odčítanie nadbytku) + doplnenie strát.

Pri rozhodovaní počas ordinácie objemu je teda potrebné vždy zvažovať

1. **základnú potrebu** daného pacienta (podľa telesnej hmotnosti a veku, základná diuréza...), základná potreba vody zdravého človeka je 30 - 50 ml/kg/deň = 2100 - 3500 ml/70 kg/deň
2. k tomu je potrebné pripočítať **deficit** (napr. pri dehydratácii v súvislosti so základným ochorením...) alebo odpočítať **nadbytok**
3. a zhodnotiť **zvýšené straty** (napr. horúčku, drény, fistuly, hnačky a pod).

Moč zabezpečuje odpad metabolitov. Nároky na osmotickú výkonnosť obličiek sú v záťažii pomerne veľké, minimum moču pri max. koncentračnom úsilí obličiek je 500 - 600 ml/24 hod. (šp. hm. 1032 - 1026) - t.j. asi 1100 - 800 mosmol/kg. Pacient v pokoji, bez stresu denne potrebuje vylúčiť priemerne 600 mosmol/kg. V strese aj trojnásobok. Na to je potrebných cca 2,5 litra moču!

Nemerateľné odhadované fyziologické straty vody sú 800 - 1000 ml/24 hod.

Metabolická voda = 300 (až 1000) ml/24 hod. Vzniká pri metabolizme z 1 g cukrov = 0,6 ml, 1 g bielkovín 0,4 ml a 1 g tukov 1,0 ml.

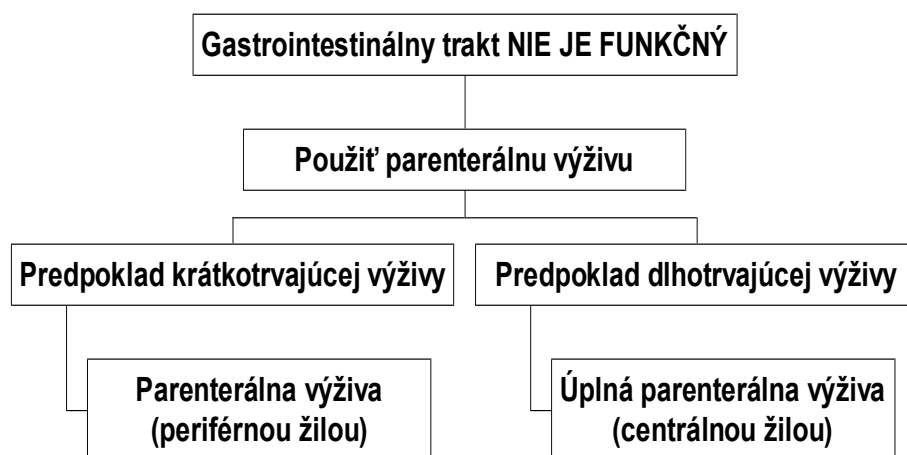
V úplnej parenterálnej výžive sme často **limitovaní objemom**. Na dodanie naplánovaného množstva živín a ostatných látok sme z tohoto dôvodu nútení používať koncentrované roztoky.

Pod pojmom **výstavba** parenterálnej a enterálnej výživy sa myslí postupné zvyšovanie objemov a koncentrácií jednotlivých zložiek s cieľom adaptovať predtým hladujúci organizmus (metabolizmus a utilizačné schopnosti čreva) na vyšší prívod živín. Spôsob "štartovania" naberá na dôležitosť u pacientov, ktorí sú po dlhšie trvajúcom období podvýživy a hladovania. Hrozí u nich tzv. "**refeeding**" **syndróm**, ktorý sa môže objaviť u ťažko malnutričných pacientov, u ktorých začneme s výživou. Prejavuje sa ťažkou hypofosfatémiou, abnormalitami elektrolytov, poruchami srdcovej činnosti, arytmiami, neurologickými príznakmi a respiračným zlyhaním. Preto je najmä na začiatku výživy potrebné pacienta prísne monitorovať.

4. Parenterálna výživa

Ako je uvedené vyššie, čo do dodávky živín a kompletnosti je parenterálna výživa **rovnocenná** s enterálnou. Obe dokážu zvrátiť malnutríciu a zlepšiť odolnosť organizmu.

Podľa prístupovej cesty môžeme parenterálnu výživu rozdeliť na centrálnu a periférnu. Pri voľbe prístupovej cesty sa riadime osmolalitou použitých roztokov a dostupnosťou žíl. Pri neprístupnosti periférnych žíl a pri používaní hyperosmolárnych roztokov je nutné voliť prístup do centrálnej žily.



Obr. 3: Algoritmus postupu pri parenterálnej výžive

Centrálna parenterálna výživa: Roztoky sa podávajú do centrálnej žily cez katéter zavedený najčastejšie punkciou **v. subclavia** alebo **v. jugularis interna**. Ako určitá alternatíva je aj centrálny žilový katéter umiestnený cez periférnu žilu (**PICC**). Výhodou je možnosť aplikovať aj **koncentrované roztoky** (napr. pri obmedzení objemu) ako aj pri používaní špeciálnych katétrov možnosť vyživovať pacienta prakticky neobmedzene dlhú dobu. Nevýhodou sú komplikácie spojené s prítomnosťou centrálného katétra. Problém s kompatibilitou roztokov je riešený využívaním viac - lúmenových katétrov alebo zmesi všetkých živín (systému **all-in-one** = AIO).

V súčasnosti sa značná pozornosť venuje aj možnostiam **periférnej** totálnej parenterálnej výživy cez kanylu z plastu, ktorá bola umožnená existenciou vhodných tukových emulzií, ktoré v dodávke energie nahrádzajú koncentrované roztoky glukózy. Je možné povedať, že všade tam, kde je to možné, treba využiť periférny spôsob výživy. Ide hlavne o pacientov po menších operáciách, ďalej internistických, onkologických, neurologických pacientov, kde sa nejedná o pravý postagresívny syndróm. Do periférnej žily možno podávať roztoky s **osmolalitou maximálne 900 mosmol/kg**, t.j. glukózy do 15%, aminokyseliny do 8%, tuky bez problémov. Dnes sú k dispozícii aj viac - lúmenové periférne kanyly. Odpadávajú problémy spojené s centrálnym katétrom; v praxi ale pacienti v kritickom stave často nemajú vhodné periférne žily. Na tromboflebitídach sa podieľa nielen hypertonicita roztokov, ale aj drobné čiastočky, ktoré sa dostávajú do infúzií prídávaním liekov. Pre tieto dôvody sa odporúča do infúzných liniek zaradzovať filtre.

Problémom s predávkovaním je možné sa vyhnúť kontinuálnym podávaním roztokov po dobu 24 hodín. K tomu je potrebné použiť infúzny dávkovač.

Pri využívaní infúzných roztokov vo viacerých fľašiach (tzv. **multi-bottle** systém) vhodné je podávať všetky zložky výživy súčasne ich spojením pomocou rozvodiek (tzv. **rám**) alebo už spomenutých viac - lúmenových katétrov.

Tab.13. Parenterálna výživa spôsobom "all-in-one"

| Výhody | Problémy |
|---|-------------------------------|
| Odbremeňuje sa personál (príprava, aplikácia) | Vyššia priama cena |
| Aplikácia jedným dávkovačom | Možná inkompatibilita zložiek |
| Výživné látky sa podávajú súčasne a kontinuálne | Potrebné vhodné prípravky |
| Možnosť domácej parenterálnej výživy | Vhodné podmienky pre prípravu |
| Lepšie zabezpečená sterilita | |

V tejto súvislosti sa v súčasnosti presadzuje systém aplikácie roztokov pre parenterálnu výživu, ktorý možno označiť ako **all-in-one**. Podávať je potrebné všetky živiny a ostatné látky parenterálnej výživy súčasne. Priemyselne však nie je možné zmiešané zložky bezpečne sterilizovať a skladovať, keďže pri zmiešaní všetkých zložiek existuje veľký potenciál pre chemické a fyzikálno-chemické **inkompatibility** (farmaceutické inkompatibility) a problémy so stabilitou. Z toho dôvodu sa vyrábajú **viackomorové vaky** (obyčajne trojkomorové) pre úplnú parenterálnu výživu. Tak sa transportujú a skladujú. Tesne pred podaním pacientovi sa priehradky medzi vakmi rozťahujú, čím sa ich obsahy navzájom premiešajú a tým je **jeden spoločný objem** pripravený na aplikáciu pacientovi jednou súpravou. Trvanie infúzie jedného balenia trvá podľa výrobcu obyčajne 24 až 36 hodín.

Vždy je potrebné brať do úvahy **objem** tekutín, ktorý býva bežne 2000 - 3000 ml / 24 hodín. Časť plánovaného objemu je potrebné vyhradiť ako nosič pre antibiotiká, katecholamíny, heparín, inzulín, sedatíva, analgetiká a pre podávanie iných roztokov ako je napr. plazma a krv.

Tab. 14. **Formy prívodu parenterálnej výživy**

- multi-bottle (vo viacerých vakoch, fľašiach)
- all-in-one (v jednom vaku)

Komplikácie parenterálnej výživy vyplývajú jednak z techniky podávania a jednak z možných metabolických zmien.

Tab. 15. **Komplikácie parenterálnej výživy**

- Infekčné
- Technické
- Metabolické

Infekčné a technické komplikácie: Kontaminácia roztoku, katérové (krvácenie, pneumothorax, embolizácia, sepsa), tromboflebitis (hyperosmolalita, drobné čiastočky).

Metabolické komplikácie: Predávkovanie (absolútne a relatívne): **Glukóza**, iné cukry (hyperglykémia, glykozúria, dehydratácia, hyperosmolalita), laktátová acidóza. Neketogénna hyperosmolárna kóma. Hypoglykémia po náhlom zastavení infúzie glukózy, predávkovanie inzulínu. Pri podávaní **tukov** môže vzniknúť nevoľnosť, vracanie, pyrogénna reakcia, hypertriglyceridémia, blokáda retikuloendoteliálneho systému (RES). K zvýšeniu transamináz pečene môže dôjsť pri nadmernom prívode cukrov (tuková degenerácia pečene), čo býva reverzibilné pri znížení alebo náhrade tukmi. Pri rýchlom prívode **aminokyselín** dochádza k zvýšeniu urey a amoniaku, u pacientov pri vedomí k nevoľnosti a vracaniu, pri nadmernom prívode chlóru hrozí metabolická alkalóza. Pri začínaní s výživou môže dôjsť k vyššej využitiu fosfátu a draslíka s príznakmi ich nedostatku.

V snahe eliminovať výskyt komplikácií pri umelej výžive, v niektorých nemocniciach sa zriaďujú nemocničné **nutričné tímy**. Ich úlohou je **koordinovať** teoretické a praktické vzdelávanie personálu jednotlivých pracovísk a vykonávať **konziliárnu** činnosť u komplikovaných pacientov.

Príklad úplnej parenterálnej výživy

V nasledujúcom texte je uvedený postup pri plánovaní úplnej parenterálnej výživy u pacienta bez komplikujúceho metabolického ochorenia, vážiaceho 70 kg. Pacient má kanylovanú centrálnu žilu.

Pri **plánovaní úplnej parenterálnej výživy** postupujeme podľa nasledujúcich bodov:

1. Naplánovanie celkového objemu roztokov
2. Potreba aminokyselín
3. Energetická hodnota, pomer aminokyselín a energie
4. Pomer energie z cukrov a tukov
5. Zastúpenie iónov
6. Pridanie vitamínov a stopových prvkov
7. Inzulín
8. Možnosti manipulovania s objemom a ostatnými zložkami výživy.

Tab. 16. **Základná denná potreba / kg**

| | |
|---------------|------------|
| Voda | 30-40 ml |
| Energia | 28-35 kcal |
| | 120-150kJ |
| Aminokyseliny | 0,8 –1,0g |
| Aminodusík | 7,5 mmol |
| Glycidy | 4 g |
| Tuky | 1 g |

1. Naplánovanie celkového objemu roztokov

Základná potreba tekutín je **30 ml/kg/deň**, teda pacient potrebuje *2100 ml*. Aby sme si vytvorili určitú rezervu pre podaný objem, je vhodné plánovať živiny v menšom objeme (tu napr. 1800 ml).

2. Potreba aminokyselín

Potreba aminokyselín je **0,8 - 1,0 g/kg**, teda v našom prípade 63 g (= 10 g dusíka). V prípade podávania 8% roztoku to predstavuje takmer *800 ml* tohoto roztoku, 10% roztoku aminokyselín 630 ml.

3. Energetická hodnota, pomer aminokyselín : energie

Náš pacient potrebuje približne **30 kcal/kg** energie, t.j. 2100 kcal/deň. V podaných 63 g AK je $63 \times 4 = 250$ kcal, na nebielkovinovú energiu ostáva do 1850 kcal.

4. Pomer energie z cukrov a tukov

Vypočítanú energetickú dodávku je potrebné rozdeliť medzi cukry a tuky tak, aby sme sa priblížili percentuálnej skladbe dodanej celkovej energie v pomere AK : C : T = **13 % : 57 % : 30 %**, t.j. 270 AK : 1200 C : 630 T kcal.

Keďže po odpočítaní 800 ml na AK roztok nám ostáva 1300 ml, cukry a tuky budeme dodávať v koncentrovanejších roztokoch.

V 70 g tuku sa nachádza 630 kcal tuku je, čo je v *350 ml 20% tukovej emulzie*. Ostáva nám 950 ml na cukry. Keďže sú dostupné v rôznych koncentráciách, ich potrebu vypočítavame nakoniec. 1200 kcal je obsiahnutých v 300 g cukrov. Potrebnú energiu teda dodáme v *750 ml 40% glukózy*. Zvýšilo sa nám 200 ml objemu.

V našom prípade, keď pacient nie je vo veľkom strese a nepotrebuje zvýšenú dodávku aminokyselín, dosiahli sme pomer nebielkovinovej energie 180 kcal na 1 g dusíka.

Iný spôsob, ako určiť potrebu cukrov a tukov je nasledujúci: $70 \times 4 = 280$ g cukrov (je približne obsiahnutých v 1400 ml 20% glukózy alebo 700 ml 40% glukózy...). $70 \times 1 = 70$ g tukov (čo je v 350 ml 20% roztoku tukov).

Tab. 17. **Priebežný výsledok**

| |
|-------------------------------------|
| 800 ml 8% aminokyselinového roztoku |
| 350 ml 20% tukovej emulzie |
| 750 ml 40% glukózy |
| spolu 1900 ml |

5. Zastúpenie iónov

200 ml nám ostáva na dodanie iónov **sodíka** (100 mmol = 60 ml 10% NaCl + v roztokoch aminokyselín), **draslíka** (60 ml 7,5% KCl + v roztokoch aminokyselín), **chloridov** (v NaCl a KCl + v roztokoch aminokyselín), **fosfátu** (G-fosfát 20 ml), **vápnika** (Ca glukonát 10% 10 ml), **horčíka** (MgSO₄ 20% 10 ml) atď. Podávame ich vo zvláštnej infúzii alebo ako prídavok k roztokom cukrov.

Tab. 18. **Základná denná potreba /kg**

| | |
|----|-------------|
| Na | 1 -1,5 mmol |
| K | 0,7-1 mmol |
| Mg | 0,05 mmol |
| Ca | 0,1 mmol |
| P | 0,1 mmol |
| Cl | 1,5-2 mmol |

6. Pridanie vitamínov a stopových prvkov

Firemné prípravky aplikujeme vo zvláštnej infúzii kryštaloidov alebo v roztoku cukrov.

7. Inzulín

Bežne nepridávame. Len u diabetikov a pri intolerancii glukózy napríklad v strese. Ideálne je podávanie oddeleným lineárnym dávkovačom. Bežne je možné tzv. vyvažovanie cukrov inzulínom majúci na zreteli to, že určité množstvo sa vychytá na infúzných fľašiach a súpravách.

Tab. 19. **Výsledok**

| | |
|---------|------------------------------|
| 800 ml | 8% aminokyselinového roztoku |
| 350 ml | 20% tukovej emulzie |
| 750 ml | 40% glukózy |
| 60 ml | 10% NaCl |
| 60 ml | 7,5% KCl |
| 20 ml | G-fosfát |
| 10 ml | 10% Ca glukonát |
| 10 ml | 20% MgSO ₄ |
| 2060 ml | spolu |

8. Možnosti manipulovania s objemom a ostatnými zložkami výživy

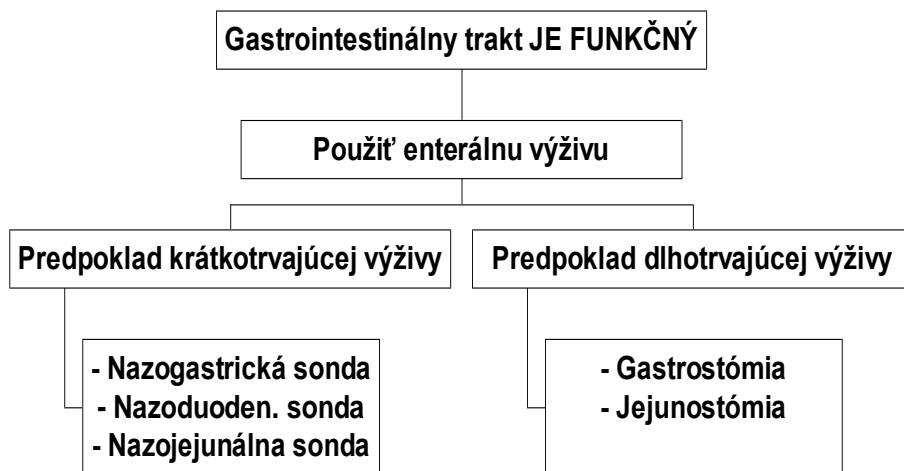
Uvedené zložky výživy sa infundujú **separátnymi** súpravami alebo systémom AIO (**all in one**).

Vždy si nechávame **priestor** pre pridanie ďalšieho objemu (kryštaloidy, plazma, krv...), no často je potrebné redukovať cirkulujúci objem podaním **diuretik** (furosemid).

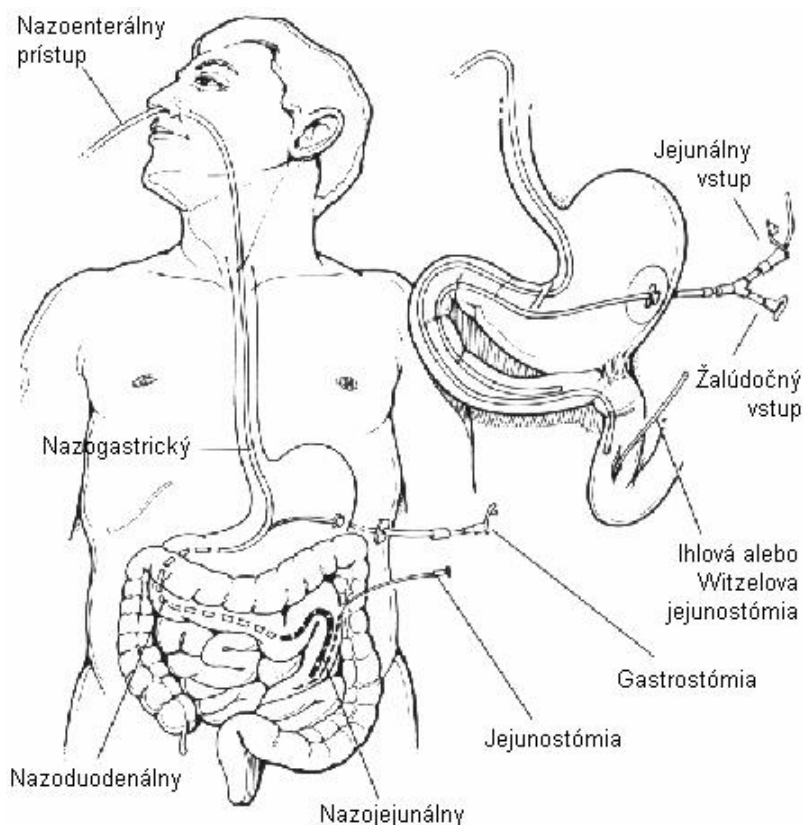
Poznámka: Uvedené prepočty sa týkajú kvantitatívnych pravidiel pri plánovaní parenterálnej výživy. V jednotlivých prípadoch je potrebné zohľadniť aj chemickú štruktúru obsiahnutých živín. Napr. obsah **esenciálnych** aminokyselín, **vetvených**, **aromatických** atď. v roztokoch aminokyselín, obsah jednotlivých **druhov cukrov** (glukóza), obsah **MCT** triglyceridov v tukových emulziách a pod.

Enterálna umelá výživa

Črevo je orgán, ktorý pri šoku a strese veľmi citlivo reaguje na cirkulujúce mediátory. Väčšina mediátorov uvoľňovaných v šoku a v strese pôsobí na črevo **vazokonstrikčne (+)**, čo výrazne zhoršuje rezorpčné a metabolické funkcie gastrointestinálneho traktu.



Obr. 4. Rozhodovací algoritmus pri enterálnej výžive



Obr. 5. Možné prístupy do tráviaceho traktu na enterálnu výživu

Funkcie čreva sú trávenie, vstrebávanie, endokrínologické a metabolické funkcie, bariérové funkcie voči vonkajšiemu prostrediu. Imunologické funkcie sú podporované žalúdočnou aciditou, peristaltikou, sekréciou IgA, sliznicou, mucínom a mikroflórou. 80 % IgA je tvorených v GIT! a 50 % masy **imunitného systému** je lokalizovaných v čreve!

Tab. 20. Črevné lymfatické tkanivá (Gut associated lymphoid tissue - GALT)

| |
|---|
| • Jedna z najväčších lymfoidných štruktúr tela |
| • 50 % masy imunitného systému je lokalizovaných v čreve! |
| • 80 % IgA je tvorených GIT! |
| • Payerské plaky, appendix, mezenterálne Ly uzliny, solitárne Ly uzliny |

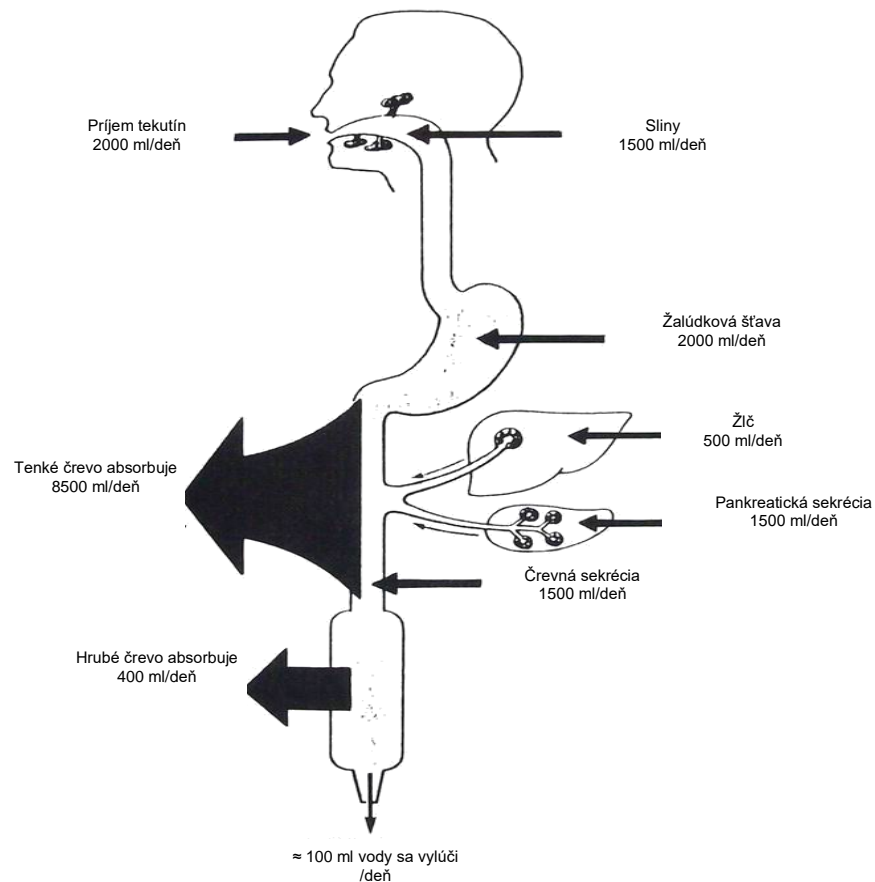
Pri vyradení čreva z funkcie sa narušuje tento potenciál. Porušuje sa celistvosť sliznice, bariérové funkcie čreva, dochádza k **translokácii** baktérií a toxínov. Črevo sa takto stáva spúšťačom a motorom multiorgánového zlyhania.

Pod pojmom **enterálna umelá výživa** sa myslí aplikácia výživy do žalúdka alebo tenkého čreva inou cestou ako per os. Špeciálne upravená strava sa obvyčajne podáva vyživovacou sondou.

Tab. 21. Funkcie čreva

| |
|---|
| Trávenie |
| Vstrebávanie |
| Endokrínologické a metabolické funkcie |
| Bariérové funkcie voči vonkajšiemu prostrediu |

Potrebné je držať sa zásady maximálneho využitia enterálneho podávania výživy ak je črevo funkčné. Tráviaci trakt má **veľký obrat objemu tekutín** (obr. 6). Prísnu reštrikciou enterálneho príjmu zbytočne pacienta vystavujeme rizikám vyplývajúcich z nedostatku enterálneho príjmu.



Obr. 6. Bilancia objemu prijatého a vstrebávaného tráviacim traktom

Pri rozhodovaní o aplikačnej ceste pre enterálnu výživu sa riadime kritériami v nasledujúcich dvoch tabuľkách:

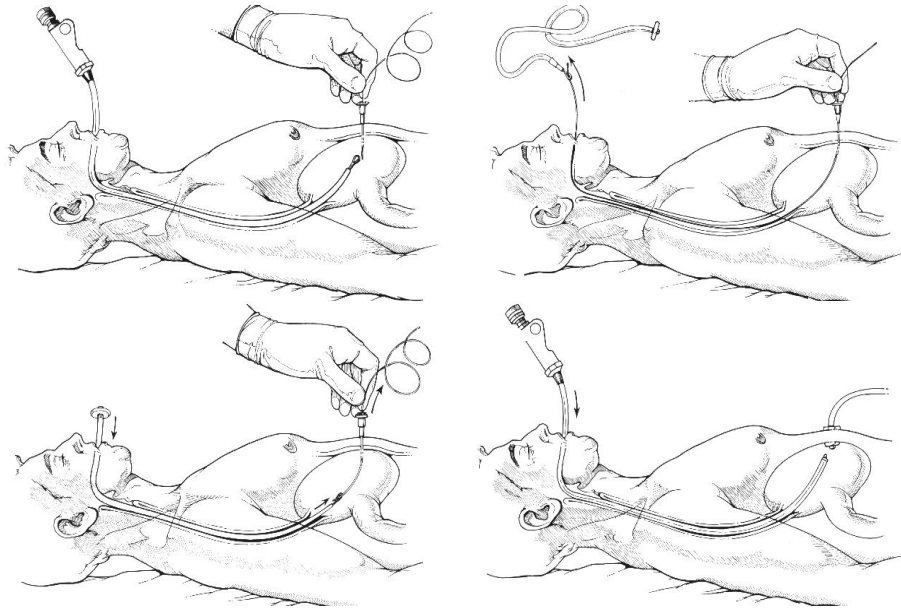
Tab. 22. Prístupové cesty a potreba pacienta

| Spôsob | Využitie sondy | Predpoklad trvania* | Druh diéty | Pri riziku aspirácie |
|---|-----------------------|---------------------|--|----------------------|
| Nazoenterálne prístupy | | | | |
| NG sonda | Výživa Dekompresia | Krátko Stredne** | Mixovaná Tekutá (pumpa alebo bólusy) Hustá, rozpustené lieky | Nevhodná |
| NJ sonda | Výživa | Krátko Stredne** | Tekutá (kontinuálne pumpou) Tekutiny a rozpustené lieky | Vhodná |
| Perkutánne prístupy | | | | |
| PEG | Výživa Dekompresia | Stredne Dlho | Mixovaná Tekutá (pumpa alebo bólusy) Hustá, rozpustené lieky | Nevhodná |
| PEJ | Výživa | Stredne Dlho | Tekutá (kontinuálne pumpou) Tekutiny a rozpustené lieky | Vhodná |
| PEG/J | Výživa Dekompresia | Stredne Dlho | J: Tekutá (kontinuálne pumpou) G: Tekutiny a rozpustené lieky | Vhodná |
| Chirurgické prístupy | | | | |
| Gastrostómia | Výživa Dekompresia | Dlho | Mixovaná Tekutá (pumpa alebo bólusy) Hustá, rozpustené lieky | Nevhodná |
| Jejunostómia | Výživa | Stredne Dlho | Tekutá (kontinuálne pumpou) Tekutiny a rozpustené lieky | Vhodná |
| NCJ | Výživa | Stredne | Tekutá (kontinuálne pumpou) | Vhodná |
| * Krátko = do 3 (4) týždňov, stredne = 3(4) týždne až 1 rok, dlho = viac ako 1 rok ** u vybratých pacientov NG = nazogastrická, NJ nazojejunálna sonda, PEG = perkutánna endoskopická gastrostómia, PEJ = ...jejunostómia, NCJ = jejunostómia ihlovou technikou zavádzaná peroperačne | | | | |

Tab. 23. Výber miesta aplikácie výživy

| Miesto | Podmienky | Výhody |
|---------------------------------|---|---|
| Žalúdok | Funkcia a motilita žalúdka je dobrá Žalúdok je prístupný sondou, endoskopicky alebo rtg (PEG) | Najfyziologickejší spôsob Najjednoduchšie zavedenie sondy Málo komplikácií (Nevýhodou je riziko aspirácie) |
| Distálne duodenum alebo jejunum | Pri zlých funkciách a motilite žalúdka Ak je zvýšené riziko aspirácie žal. obsahu | Riziko aspirácie žalúdočného obsahu a stravy je znížené |

Najvýznamnejším klinickým dôsledkom enterálnej výživy je zmenšenie počtu septických komplikácií a skrátenie pobytu pacientov na JIS a v nemocnici.



Obr. 7. Postup pri zavádzaní perkutánnej endoskopickkej gastrostómie (PEG)

Tab. 24. Klinický význam enterálnej výživy

| |
|--|
| ⇒ zmenšenie počtu septických komplikácií |
| ⇒ skrátenie pobytu na JIS a v nemocnici |

Pre možný rozvoj septických komplikácií v poúrazovom a pooperačnom období s následným predĺžením hospitalizácie odporúča sa včasná enterálna výživa.

Tab. 25. Trvanie pooperačnej paralýzy

| | |
|-------------|--|
| Žalúdok | tekutiny 3-8 hod tuhá potrava 24-48 hod |
| Tenké črevo | 12-24 hod |
| Hrubé črevo | 48-72 hod |

Enterálna výživa je jednoduchšia, bezpečnejšia, účinnejšia v predchádzaní infekčných, metabolických a technických komplikácií u kriticky chorých a je lacnejšia. Z týchto dôvodov sa všeobecne odporúča **začať s enterálnou výživou už po 6 až 12 hodinách po traume, po resekcii čreva po 24 až 48 hodinách**. Dovtedy sa ešte nevyvinul edém črevnej steny a poruchy motility. Úprava tejto edematózne dysmotility pri neskorom začiatku enterálnej výživy trvá niekedy 3 - 5 dní, čo neskôr môže narušovať príjem živín pacienta. Pri včasnej aplikácii enterálnej výživy postpyloricky sa neodporúča čakať na početnú peristaltiku a odchod plynov (vetrov). Výživa ihlovou jejunostómiou po traume brucha po 12 až 24 hod významne (16 vs 40%) znižuje výskyt pneumónií, abscesov a katérovej sepsy v porovnaní so skupinou totálnej parenterálnej výživy. Ešte výraznejší rozdiel je pri imunoprotektívnej enterálnej výžive (ďalej).

Kedy začať s EV? – čím skôr

- Po zvládnutí akútnej **resuscitačnej fázy**
- Orientujeme sa podľa kompenzácie šoku (**obehu a metabolizmu**) sledovaním:
- Potreby vazopresorov (NA pri vazodilatačnej hypotenzii nie je KI pre podávanie EV)
- Laktatémie
- Hladín bikarbonátov, pH, SvO₂, BE

- Diurézy
- Mikrocirkulácie v koži.

Pri intolerancii podať **PV**.

Tab. 26. **Dôvody pre včasnú enterálnu výživu**

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Predchádzanie nutričnému deficitu • Znovuobnovenie aktívnej telesnej hmoty • Ochrana slizničnej a systémovej imunity • Ochrana sliznice pred vznikom stresových peptických ulcerácií • Menej infekčných, metabolických a technických komplikácií • Skrátenie dĺžky hospitalizácie • Ľahší prechod z enterálnej výživy na perorálnu • Menšie celkové náklady na liečbu |
|--|

Kontraindikáciou enterálnej výživy je predovšetkým pretrvávajúci šok, ďalej obštrukcia čreva, krvácanie do tráviaceho traktu, nevládnuteľné vracanie, silná hnačka, nevládnuteľný prístup do gastrointestinálneho traktu atď.

Tab. 27. **Kontraindikácie sondovej výživy**

| Prístup | Absolútna | Relatívna |
|------------------|--|---|
| Všetky sondy | Šok Mechanická obštrukcia čreva Insuf. funkcie tenkého čreva | Dysmotilita čriev Trvajúce vracanie Ťažké hnačky |
| Nazoenter. sonda | Úraz tváre so zlomeninami Obštrukcia nosa | Koagulopátia Zmätený pacient Odmietnutie pacientom alebo neznášanlivosť |
| Enterostómia | Ascites (ťažký) | Koagulopátia Výrazná hepatomegália Morbídna obezita Peritoneálna dialýza |

Tekutá výživa sa do žalúdka podáva **bólusmi** 100 až 300 ml v jedno až trojhodinových intervaloch alebo kontinuálne dávkovačom podobne ako pri podávaní do tenkého čreva. Postpyloricky sa aplikuje **kontinuálne** dávkovačom spočiatku 10 - 20 ml/h po resekcii čreva, ináč 30 ml/h a rýchlejšie, neskôr sa postupne zvyšuje v priebehu 24 - 36 hodín až na maximum 100 - 125 ml/h.

Komplikácie enterálnej výživy

Podobne ako pri parenterálnej výžive aj pri enterálnej môže dôjsť ku vzniku komplikácií. V jednotlivých skupinách v nižšie uvedenej tabuľke sú uvedené podľa frekvencie vzniku. Najčastejšie býva vytiahnutie NG a NJ sondy, ak je pacient mobilný. Tlaková nekróza sliznice s možnosťou vzniku fistuly býva skôr pri používaní tvrdších, hrubších sond a najmä v spojitosti s nafúknutou tesniacou manžetou endotracheálnej alebo tracheostomickej kanyly. Relatívne častou komplikáciou sú hnačky, ktoré nemusia vždy súvisieť s netolerovaním koncentrácie alebo aplikačnej rýchlosti stravy, ale môžu byť aj infekčného pôvodu pri kontaminácii výživného roztoku alebo z dysmikróbie a pomnoženia *Clostridium difficile*.

Tab. 28. Komplikácie enterálnej výživy

| | |
|-------------|---|
| Technické | Vytiahnutie a dislokácia sondy |
| | Regurgitácia a aspirácia |
| | Tlaková nekróza sliznice až fistula |
| | Netesnosť perkutánných sond |
| Metabolické | Hnačky |
| | Podobné ako pri parenterálnej výžive, ale menej časté |
| Infekčné | Sinusitis, pneumónia |

Prípravky pre enterálnu výživu

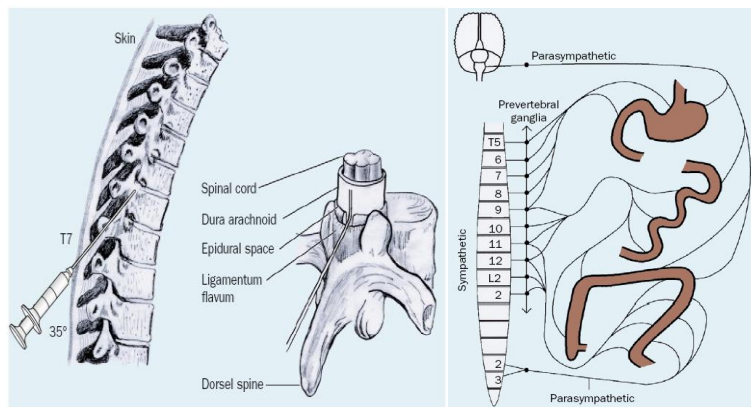
Prípravky pre enterálnu výživu môžeme rozdeliť do dvoch skupín, a to: pripravené kuchynsky a farmaceuticky.

Kuchynsky pripravované sú robené z bežných potravín upravovaním v mixéri. V minulosti s nimi boli dlhodobé skúsenosti, ktoré zo súčasného pohľadu súviseli s prekonávaním rôznych, najmä technických problémov. Kuchynsky pripravované zmesi sú nevýhodné najmä pre veľkú variabilitu medzi naplánovaným a skutočným obsahom živín a ostatných zložiek, nevhodnou konzistenciou, nepríjemnou chuťou a ťažkosťami pri zachovávaní sterility.

Tab. 29. Faktory podporujúce peristaltiku

| |
|---------------------------------------|
| * Analgézia (vhodná epidurálna) |
| * Menej opioidov |
| * Včasná mobilizácia pacienta |
| * Normalizácia glykémie |
| * Menej širokospektrálnych antibiotík |
| * Skorá enterálna výživa |

V súčasnosti je k dispozícii široká škála **firemných** diét určených pre rôzne indikácie. Farmaceuticky sa vyrábajú štandardné a orgánovo špecifikované výživy. Štandardné **polymérne** prípravky sú nutrične kompletne s vyváženým obsahom živín. Vhodné sú na podávanie žalúdočnou sondou, ale aj perorálne (sipping). **Oligomerné** prípravky sa vstrebávajú podstatne lepšie ako polymérne. **Elementárne** diéty (prednatrávené) sú také, ktoré obsahujú proteíny vo forme voľných aminokyselín alebo peptidov (II. generácia). Podobne cukry sú vo forme jednoduchých cukrov (napr. glukóza, galaktóza) a 50% tukov býva vo forme MCT. Nízkomolekulárne elementárne diéty však majú vyššiu osmolalitu, čo môže pri rýchlom podaní vyvolať nežiaduce účinky, napr. hnačky. Majú nepríjemnú chuť, preto sa môžu podávať len sondou. Ich ľahké vstrebávanie sa využíva pri malabsorbčných syndrómoch.



Obr. 8. Umiestnenie hrudného epidurálneho katétra a jeho priaznivý vplyv na peristaltiku

Firemné polymérne a niektoré oligomérne prípravky sú vhodné aj na **perorálny** príjem, keďže sú dochucované rôznymi korigenciami. Pre **postpylorické** podávanie využívame výlučne firemné prípravky, ktoré sú sterilné, málo viskózne a chemicky definované. Firemné sú vhodné aj pre sondy hrúbky 9 - 10F, pri tenších sondách sa odporúča prejsť na diéty s nižším obsahom tukov, vláknin a s nižšou denzitou prípravku. Elementárne a semielementárne diéty sú obvyčajne drahšie.

Nutričná farmakológia

Nutričná farmakológia nám umožňuje ordinovať diéty so **špecifickými** orgánovými a metabolickými účinkami. Cieľom nie je len dodávka energie, resp. proteínov, ale špecifickým zložením aj nutrične ovplyvnenie rôznych **patofyziologických procesov** organizmu. V súčasnosti z pohľadu EBM je nutričná farmakológia skôr v úrovni prianí, ako skutočného efektu.

Tab. 30. Nutričná farmakológia – oblasti využívania

| Indikácia | Stratégia výživy |
|--------------------------------|---|
| • Respiračná insuficiencia | viac tukov |
| • DIC | omega-3-MK |
| • Imunomodulácia | glutamin, arginin, omega-3-MK, nukleotidy, vit. E, Se |
| • Choroby pečene | viac vetvených AK, nie aromatické AK |
| • Renálna insuficiencia | esenciálne AK, ketoanalógy AK |
| • Diabetes mellitus | vlákniny |
| • Pooperačné a poúrazové stavy | viac dusíka, viac vetvených AK, denznejšie |
| • Črevná bariéra | glutamin |

AK = aminokyseliny, MK = mastné kyseliny, DIC = intravaskulárna koagulopátia

6. Výber zo smerníc ESPEN pre výživu

V texte sú v zátvorkách použité hodnotenia úrovne dôkazov, ktoré podporujú jednotlivé tvrdenia. Odporúčania ESPEN majú za cieľ predostrieť postupy založené na dôkazoch (**EBM**)

- na podávanie EV pacientom v oblasti **intenzívnej** medicíny
- s **komplikovaným** priebehom ochorenia
- najmä so zameraním na pacientov s ťažkou **zápalovou** odpoveďou
- so zameraním na pacientov, ktorým zlyháva aspoň jeden orgán počas pobytu na OAIM/JIS.

- Ak sa nepredpokladá plný perorálny príjem **≥ 3 dni** podať EV (C).
- Nie sú dáta ukazujúce zlepšenie relevantných parametrov výsledného stavu pri použití **včasnej EV** u kriticky chorých.
- U **hemodynamicky** stabilných kriticky chorých s funkčným GIT sa odporúča vykonať **včasnú EV** (<24 h) (C).
- Neodporúča sa konkrétne množstvo výživy, pretože EV sa musí **prispôbiť stupňu/stavu choroby** a tolerancii čreva.
- V **akútnej** počiatočnej fáze kritického stavu prekročenie **20 - 25 kcal/kg/d** môže zhoršiť výsledky (C).
- V **anabolickej** fáze zotavovania má byť cieľom podanie **25 - 30 kcal/kg/d** (C).
- Pacienti s **ťažkou** proteínovo-energetickou malnutríciou majú dostávať 25-30 kcal/kg/d. Ak to je nedosiahnuteľné, podať **doplnkovú PV** (C).
- Ak je vysoké **reziduum** v žalúdku, zvážiť podanie metoclopramidu alebo erytromycínu (C).

Cesty podávania prípravkov výživy

- Využiť **EV** u pacientov, ktorí môžu byť živení enterálne (C).
- U kriticky chorých nie je významný rozdiel v efekte vo výžive **jejunálnou** alebo **gastro-trickou** cestou. (C).
- **Vyhnuť sa PV** u pacientov, ktorí **tolerujú EV** a môžu byť živení **cieľovými** množstvami EV (A).
- Využiť **doplnkovú PV** u pacientov, ktorí nemôžu byť živení dostatočne EV (C).
- Dôsledne zvážiť **PV** podľa nárokov pacienta, **bez prekračovania dávok** u pacientov netolerujúcich EV (C).

Druhy prípravkov

- Prípravky s **neštiepenými proteínmi** sú pre väčšinu pacientov **vhodné**. Nie je žiadna výhoda peptidových diét (C).
- **Imunomodulačné** prípravky (Arg, NK, ω -3 MK) sú nadradené štandardným prípravkom EV nasledovne:
 - U elektívnych chirurgických výkonov **na hornej časti GIT** (A)
 - U pacientov s **miernou sepsou** (APACHEII<15) (B)
 - U pacientov s ťažkou sepsou môžu škodiť a neodporúčajú sa (B)
 - U pacientov s **traumou** (A)
 - U pacientov s **ARDS** (prípravky s ω -3 MK a antioxidantami) (B).
- U **popálených** sú **nedostatočné** údaje pre imunomodulačné diéty, vo zvýšenej dávke podávať **stopové prvky** (Cu, Se, Zn) (A).
- **Veľmi ťažkí pacienti** v intenzívnej medicíne, neznesajúci >700 ml EV/d nemajú dostávať imunomodulačný prípravok s Arg, NK a ω -3 MK (B).
- **Glutamín** sa má pridávať do EV u popálených pacientov (A) a u pacientov s traumou (A).

Súhrn pre podávanie EV v perioperačnom období

- Pri stratégii včasného zotavovania pacientov po operácii („ERAS“)
 - vyhnúť sa dlhému obdobiu **hladovania** pred operáciou
 - obnoviť **perorálny** príjem tak zavčas, ako je to možné
 - integrovať výživu do **celkovej** starostlivosti o pacienta
 - kontrolovať metabolizmus, napríklad hladiny **glykémie**
 - redukovať faktory, provokujúce katabolizmus spojený so **stresom** alebo poškodzujú funkcie GIT
 - včasne pacienta **mobilizovať**.

Všeobecne

- **Predoperačné** hladovanie od polnoci u väčšiny pacientov nie je nevyhnutné (A).
- Prerušenie nutričného príjmu **po operácii** u väčšiny pacientov nie je potrebné (A).

Perioperačné indikácie výživy

- Podávať nutričnú podporu u pacientov v ťažkom nutričnom riziku počas **10–14 dní pred veľkou operáciou**, aj za cenu jej odkladu (A).
- Zahájiť nutričnú podporu (**enterálne**, ak to je možné) bez odkladu: (C)
 - aj u pacientov bez zjavnej proteínovo-energetickej podvýživy, u ktorých sa predpokladá, že perioperačne nebudú schopní jesť **dlhšie ako 7 dní** (C).
 - u pacientov, ktorí nemôžu udržať príjem per os **nad 60 %** odporúčaného množstva **dlhšie ako 10 dní** (C).
- Zvážiť kombináciu s PV u pacientov, u ktorých je indikovaná nutričná podpora, ale nie je možné dosiahnuť energetický príjem enterálne (**< 60 % kcal potreby**).
- Uprednostniť enterálnu cestu okrem nasledujúcich **kontraindikácií**: črevná obštrukcia alebo ileus, ťažký šok, ischémia čreva (C).

Predoperačne

- Pacienti, ktorí nedosahujú svoje energetické nároky normálnou stravou, nech v predoperačnom období **popíjajú perorálne** nutričné doplnky (C).
- Podávať predoperačnú EV prednostne **pred prijatím** do nemocnice (C).
- Pacienti podstupujúci operáciu, ktorí nemajú žiadne zvláštne riziko aspirácie, môžu piť číre tekutiny **ešte 2 hodiny pred anestéziou**. **Pevná strava** je povolená **do 6 hodín** pred anestéziou (A).
- Použiť predoperačne **cukrové roztoky** (večer a 2 hodiny pred operáciou) u väčšiny pacientov podstupujúcich väčšiu operáciu (B).

Pooperačne

- Zčať normálny príjem stravy alebo EV **zavčasu** po výkonoch na GIT (A).
- P.o. príjem **čirých tekutín** môže byť zahájený počas niekoľkých **hodín** po operácii u pacientov, ktorí podstúpili resekciu hrubého čreva (A).
- P.o. príjem musí byť prispôsobený **pacientovej tolerancii** a operačnému **výkonu** (C).
- Zaviesť výživu **sondou** tam, kde nemôže byť skorý perorálny príjem, so zvláštnym zreteľom na pacientov:
 - podstupujúcich veľký výkon pre **malignitu** na hlave, krku alebo GIT (A).
 - s ťažkou **traumou** hlavy (A).
 - s jasnou proteínovo-energetickou **podvýživou** v čase operácie (C).
 - u ktorých **nebude adekvátny** perorálny príjem (> 60 %) dlhšie ako 10 dní (A).
- Zahájiť sondovú výživu u pacientov, ktorí ju potrebujú, **do 24 hodín po operácii** (C).
- Zčať podávať sondovú výživu malou rýchlosťou (napr. 10 - **20 ml/h**) vzhľadom na obmedzenú toleranciu čreva (C).
- Dosiahnutie **cieľového príjmu môže trvať 5 - 7 dní**, bez toho, aby to bolo škodlivé (C).
- **Prehodnotiť** opakovane a pravidelne nutričný stav a ak to je nutné, pokračovať v nutričnej podpore, ak bola podávaná perioperačne, i po prepustení.
- Zavedenie ihlovej **jejunostómie** alebo **nazojejunálnej** sondy sa odporúča u všetkých kandidátov EV podstupujúcich **veľkú brušnú** operáciu (A).
- U anastomóz na hornom GIT podávať EV sondou umiestnenou **distálne od anastomózy** (B).
- Zvážiť zavedenie **PEG**, ak je nutná dlhodobá sondová výživa (> **4 týždne**), napr. pri ťažkom úraze hlavy (C).

Druhy prípravkov

- U väčšiny pacientov je vhodná **štandardná** diéta s celými **neštiepenými** proteínmi (C).
- Prednostne podať EV s **imunomodulačnými** substrátmi (arginin, n-3 masné kyseliny a nukleotidy) perioperačne nezávisle od nutričného rizika u týchto pacientov (A)
 - podstupujúcich veľký krčný výkon (laryngektómiu, faryngektómiu)
 - podstupujúcich veľký brušný výkon pre malignitu (ezofagektómiu, gastrektómiu a duodenopankreatektómiu)
 - po ťažkej traume (C).
- Ak to je možné, začať s podávaním tejto výživy vždy **5 - 7 dní pred operáciou** a pokračovať počas 5 - 7 dní **po** nekomplikovanom výkone (C).

Pankreatitída a ťažká nekrotizujúca pankreatitída

- **EV** je indikovaná, ak je to možné (A).
- EV má byť **doplnená** parenterálnou, ak je to potrebné (C).
- Pri ťažkej akútnej pankreatitíde s **komplikáciami** (fistuly, ascites, pseudocysty) **sondová** výživa môže byť podaná s úspechom.
- Sondová výživa je možná u väčšiny pacientov s akútnou pankreatitídou (AP), ale môže byť nutná **PN suplementácia** (A).

- **Perorálny príjem** (normálna strava a/alebo perorálny nutričný doplnok) môže byť postupne skúšaný, ak je **vyriešená obštrukcia odvodnej časti žalúdka**, ak výsledkom nie je **bolesť** a ak sú **komplikácie** pod kontrolou.
- Sondová výživa má byť **postupne odoberaná** so stúpaním príjmu per os (C).
- Použiť **kontinuálnu** EV u všetkých pacientov, ktorí ju tolerujú (C).
- Pokúsiť sa o **jejunálne** podanie, ak nie je tolerovaná gastrická výživa (C).
- V prípade chirurgického zákroku kvôli pankreatitíde, je možné peroperačne zaviesť **jejunostómiu** na pooperačnú sondovú výživu (C).
- Pri obštrukcii vývodovej časti žalúdka má byť koniec sondy **uložený distálne** až za zúžením. Ak to nie je možné, má sa podať PV (C).
- **Peptidové** (oligomérne) diéty môžu byť použité bezpečne (A).
- **Štandardné** diéty sa môžu dávať, ak sú tolerované (C).

Nutričný antiinflamačný reflex

Cestou autonómneho nervového systému (NS) sa uplatňuje antiinflamačný potenciál tukmi obohatenej stravy. Prítomnosť na tuky bohatej výživy v lúmene čreva aktivizuje autonómny NS stimulovaním receptorov cholecystokinínu. V opačnom smere, eferentné vlákna n. X uvoľňujú acetylcholín (Ach), čo **inhibuje zápal** väzbou na nikotínové receptory zápalových buniek (bb). Cez väzbu Ach na $\alpha 7$ -nAChR imunitných bb sa znižuje tvorba cytokínov TNF- α a IL-6, ktoré sú v nich tvorené po aktivácii Toll-like receptorov bakteriálnymi produktami (LPS...).

Literatúra

1. DeLegge MH. An illustrated guide to enteral access. Part 1: Rationale for early feeding and route selection. JCCN 1995;3:24-34.
2. DeLegge MH, Sax H.C., Zaloga GP. An illustrated guide to enteral access. Part 2: Practical aspects of specific techniques, JCCN 1996;3:26-36.
3. Fearon KCH. et al. Enhanced recovery after surgery: A consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection Clinical Nutrition 2005;24:466-477.
4. Firment J. et al: Tolerancia výživy nazogastrickou sondou u kriticky chorých. Anesteziologie a neodkladná péče 2001;12:130-133.
5. Kreymann KG et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clinical Nutrition 2006;25:210-223.
6. Miedema BW, Johnson JO. Methods for decreasing postoperative gut dysmotility. Lancet Oncol 2003;4:365-72.
7. Singer P. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. Clinical Nutrition 2009; 28:387-400.
8. Weimann A. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. Clinical Nutrition 2006;25:224-244.

Akútne zlyhanie obličiek

Lubomíra Romanová

*Ak sadnete si z dlhej chvíle k šachom, pre šťastie lebo pre sklamanie hrať,
nezabúdajte, že je problém, na kom záleží vaše šťastie či pád.
Nakoniec sa to zvrtnie na zákone, že silu umu zmôže sila zrád.
V partii často vyhrávajú kone; jedine kráľ však, môže dostať mat.
Miroslav Válek*

Akútne zlyhanie obličiek je termín označujúci stratu alebo zníženie obličkových funkcií. Evidujeme ho ako retenciu dusíkatých látok a nedusíkatých vedľajších produktov spojených so zníženou produkciou moču. V závislosti od trvania a závažnosti straty obličkových funkcií sa akumulujú v organizme viaceré látky, dochádza k zmenám v metabolizme, poškadzujú sa funkcie mnohých orgánov.

Definícia

Spektrum definícií akútneho poškodenia (acute kidney injury - AKI) a zlyhávania obličiek sa opiera o stratu diurézy, potrebu dialýzy, alebo situácie spojené so zvýšením hladiny kreatinínu (1).

Univerzálna definícia neexistuje. Niektoré z nich sa pokúsili zaviesť autori dlhodobo sa zaoberajúci touto problematikou.

- Bellomo opisuje AKI ako akútne zvýšenie sérového kreatinínu o 44,2 mmol/l, ak jeho bazálna hodnota je nižšia ako 221 mmol/l, či zvýšenie sérového kreatinínu o 20 % z bazálnej hladiny, ak jeho hladina je vyššia ako 220 mmol/l (Bellomo, 2012).
- Rýchla, často reverzibilná forma obličkovej dysfunkcie, je spojená so signifikantným poškodením všetkých funkcií obličiek (Lameire, 1992). Strata alebo zníženie obličkových funkcií vedie k retencii dusíkatých látok a vedľajších nedusíkatých produktov (Lameire, 2005).

Dnes sa najviac preferuje definícia podľa KDIGO (KDIGO - Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) z roku 2012 (1):

Akútne obličkové poškodenie sa definuje ako

- Zvýšenie sérového kreatinínu o $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ počas 48 hod, alebo
- Zvýšenie sérového kreatinínu $\geq 1,5$ x nad základ, ak je známy alebo predpokladaný počas 7 dní, alebo
- Objem vyprodukovaného moču $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ počas 6 hodín.

Formálne klinické, diagnosticko-terapeutické odporúčania pre AKI do roku 2012 neexistovali, preto vznikla iniciatíva, ktorá viedla k vydaniu klinických odporúčaní pre mnohé stavy v nefrológii, vrátane akútneho poškodenia obličiek. Vzniklo KDIGO. Dôvodom vzniku spoločných odporúčaní je fakt, že AKI je bežným problémom pri rôznych klinických stavoch (hypovolémia, pooperačné obdobie, trauma, zlyhávanie srdca...), ovplyvňuje a zhoršuje ochorenie pacienta, zvyšuje bežne sledované ukazovatele zdravotnej starostlivosti - morbiditu a mortalitu a náklady na liečbu.

Počet lekárov a zdravotníkov, ktorí sa s AKI stretávajú, je vysoké. Rýchla detekcia a prevencia AKI môže zachrániť obličky a pacienta. Existujú mnohé variácie riešení v praxi pre prevenciu, diagnózu a liečbu na dosiahnutie výsledkov pri AKI. Cieľom KDIGO je redukovať možné odchýlky a zlepšiť prežívanie pacientov s prípadným znížením intervencií, eliminačných metód a nákladov na ďalšiu liečbu.

Skoróvacie systémy

Okrem definícií sa v praxi uplatňuje vyhodnotenie poškodenia obličiek. Stanovuje sa štádium a tzv. staging poškodenia/ochorenia.

Od roku 2004 sa úspešne používa systém RIFLE (2) alebo v tom istom roku zavedený zaoceánskymi autormi skórovací systém AKIN (3). Oba systémy interdisciplinárne hodnotia stav pacienta a obličkové zlyhanie počas prvých 24 hodín.

RIFLE systém, ktorý vytvorila Acute Dialysis Quality Initiative group (4,5) na klasifikáciu AKI má:

Tri stupne závažnosti: Risk, Injury a Failure (RIF)

Dve klinické kategórie: Loss a End - stage renal disease (LE)

| | RIFLE criteria | | AKIN criteria | | | |
|------------------|---|---|--|---|-------------------------|---|
| | sCreatinine | Urine output criteria | sCreatinine | Urine output criteria | | |
| Risk | ↑ sCrea × 1.5 | < 0.5 ml/kg per h × 6 h | Stage 1 | ↑ sCrea × 1.5 or ↑ ≥ 0.3 mg/dl in sCrea | < 0.5 ml/kg per h × 6 h | |
| Injury | ↑ sCrea × 2 | < 0.5 ml/kg per h × 12 h | | Stage 2 | ↑ sCrea × 2 | < 0.5 ml/kg per h × 12 h |
| Failure | ↑ sCrea × 3 or ≥ 0.5 mg/dl if baseline sCrea ↑ > 4.0 mg/dl | < 0.3 ml/kg per h × 24 h or anuria × 12 h | | | Stage 3 | ↑ sCrea × 3 or ↑ ≥ 0.5 mg/dl if baseline sCrea > 4.0 mg/dl |
| Loss | Complete loss of renal function > 4 weeks | | Patients who receive RRT are considered to have met stage 3 criteria, irrespective of the stage they are in at the time of RRT | | | |
| End-stage | End-stage renal disease | | | | | |

Obrázok 1. RIFLE a AKIN skórovacie systémy (4)

Tabuľka 1. Staging AKI podľa hladiny kreatinínu (3)

| AKI stage | Kreatinín v sére | Výdaj moču |
|-----------|--|---|
| I | Vzostup > 26,5 μmol/l/deň Vzostup > 150 - 200 % nad bazálnu hodnotu | < 0,5 ml/kg/ h počas > 6 hod. |
| II | Vzostup > 200 - 300 % nad bazálnu hodnotu | < 0,5 ml/kg/h počas > 12 hod |
| III | > 300 % nad bazálnu hodnotu > 354 μmol/l alebo potreba RRT | < 0,3 ml/kg/h počas > 24 hod Anúria počas > 12 hod |

Incidencia

Akútne obličkové zlyhanie spôsobené akútnou tubulárnou nekrózou je zvyčajne nemocničný fenomén. V komunite získané akútne obličkové zlyhanie je menej známe, prípadne jeho diagnóza v teréne je dôvodom prijatia do nemocnice a neprekračuje 1 %. Incidencia akútneho zlyhanie obličiek v nemocnici je 2 - 5 % pacientov. Avšak, na chirurgii a zvlášť kardiochirurgii je incidencia 7 - 23 %. Hlavným dôvodom zlyhania je ischemické alebo nefrotoxické poškodenie obličky. Vyše 60 % pacientov so zlyhaním obličiek si vyžaduje dialýzu (HD) (5).

Mortalita

Akútne renálne zlyhanie je spojené s vysokou mortalitou. Relatívne riziko smrti sa zvyšuje, ak akútne zlyhanie obličiek vznikne počas hospitalizácie. Mortalita na ICU s akútnym zlyhaním obličiek dosahuje až 80 %. Výskyt pacientov s potrebou HD a zlou prognózou dosahuje často až 90 %. Avšak, treba podotknúť, že pacienti na ICU nezomierajú v súčasnosti „na“ AKI ale zomierajú „s“ AKI (6).

Akútne zlyhanie obličiek je dnes súčasťou multiorgánového zlyhania. Mortalita súvisí so stupňom zlyhania ostatných orgánových systémov, oblička je až „tretí orgán“ po cirkulácii a respirácii.

Izolované zlyhanie obličiek na ICU je raritou. Ak aj obličky zlyhajú ako prvé (asi 23 %), nasleduje kaskáda ďalšieho zlyhávania. Pri zlyhaní cirkulácie sa obličky pridávajú v 44 % a pri zlyhaní dýchania v 27 %. Z toho 74 % pacientov na ICU má zlyhávajúci obeh alebo dýchanie, či oboje. Prítomnosť AKI a týchto kombinácií je často letálnou kombináciou. Prítomnosť orgánového zlyhania pred akútnym zlyhaním obličiek má vyššiu mortalitu (77 %), ako nástup MOF po obličkovom zlyhaní (50 %).

Vcelku možno povedať, že nepoznaná príčina akútneho zlyhanie obličiek je veľmi často zodpovedná za smrť. Oneskorené obličkové zlyhanie (vývoj až počas pobytu na ICU) má horšiu prognózu ako iniciálne zlyhanie obličiek (5,6).

Epidemiológia akútneho zlyhanie obličiek

Príčiny AKI sú rozdelené do troch kategórií

1. *Prerenálne* akútne zlyhanie a reverzibilné zvýšenie sérového kreatinínu ako dôsledok zníženia obličkovej perfúzie, ktoré vedú ku redukcii glomerulárnej filtrácie
2. *Postrenálne* akútne zlyhanie obličiek je zapríčinené obštrukciou vylučovacieho systému externou alebo internou masou
3. *Intrarenálne* akútne zlyhanie obličiek je spôsobené poškodením nefrónov: v mieste glomerulov a tubulov, prípadne ciev v nefróne.

Najsilnejšie odporúčania KDIGO pri podozrení na AKI

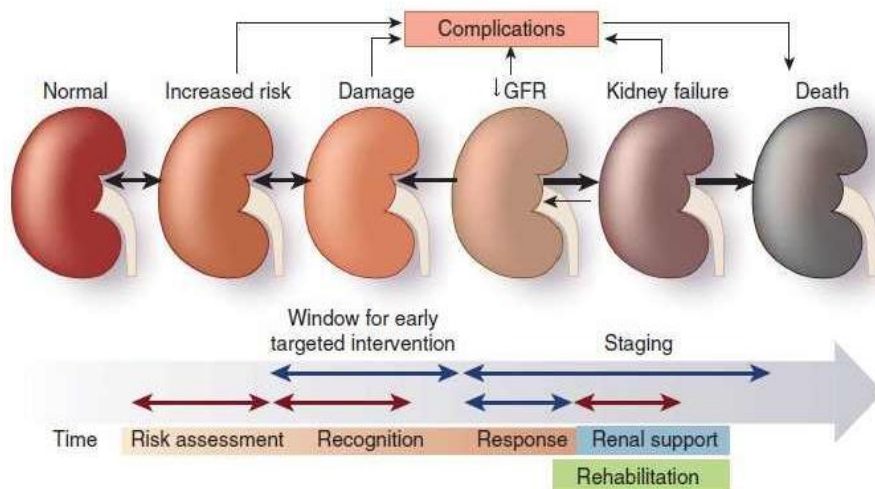
1. Vylúčiť nefrotoxické lieky
2. Zabezpečiť euvoľmiu a dostatočnú perfúziu orgánov
3. Zvážiť hemodynamické monitorovanie obehu
4. Sledovať kreatinín a výdaj moču
5. Vylúčiť hyperglykémiu
6. Redukovať a upraviť dávky liekov (nielen nefrotoxických).

Pre pochopenie a zastavenie patofyziologického procesu je dôležité, že zlyhávajúce, ktoré vnímame cez oligúriu alebo vzostup kreatinínu, má reverzibilný charakter. Existuje časové okno, v ktorom urýchlenie diagnostiky a terapeutických pokusov na zvrátenie patologického procesu môže uspieť. Stav obličky a timing intervencií na záchranu orgánov je znázornený na obrázku 2.

Diagnóza

Hľadanie a stanovenie diagnózy zlyhanie obličiek navrhnuté podľa KDIGO 2012 je zjednodušené. Kreatinín a výdaj moču sú veľmi hrubé až necitlivé markery pri mnohosmernom a multiorgánovom poškodení u kriticky chorých pacientov. Vzostup kreatinínu a urey sa objavuje až vtedy, ak 50 % masy obličkového parenchýmu sa stalo nefunkčnou. Viac ako 20 rokov

sa diskutuje o význame a limitácii kreatinínu ako hlavnej „veľičiny“ pre zlyhanie obličiek. Nachádzajú sa citlivejšie a „rýchlejšie“ markery poškodenia nefrónu.



Obrázok 2. Konceptuálny model zlyhania obličiek a timing intervencií na záchranu obličkových funkcií (3).

Tabuľka 2. Problémy pri stanovení diagnózy AKI podľa hladiny kreatinínu (7)

| Mechanizmus | Nesprávna diagnóza |
|--|--|
| Podanie liekov, ktoré interferujú so sekréciou kreatinínu do tubulu (cimetidín, trimetoprim) | Nesprávna diagnóza AKI (množstvo kreatinínu v sére je vysoké, bez zmeny obličkových funkcií) |
| Redukcia produkcie kreatinínu (svalová slabosť, pečenné ochorenie, sepsa) | Oneskorenie diagnózy AKI |
| Podanie substancií obsahujúcich kreatinín alebo vedúce k jeho produkcii (kreatín fosfát, mäso) | Nesprávna diagnóza AKI |
| Obezita | Nesprávna diagnóza AKI/kreatinín treba rozložiť na aktuálnu váhu a výdaj moču |
| Podmienky spojené s fyziologicky zvýšenou GFR (gravídita) | Oneskorenie diagnózy AKI |
| Interferencia pri analýze kreatinínu (napr. 5-fluorocytosine, cefoxitin, bilirubin) | Nesprávna a zmeškaná diagnóza AKI |
| Pretiaženie tekutinami | Neskorá diagnóza (dilúcia séra a nízka koncentrácia kreatinínu) |
| Progresívne CHKI so stúpajúcim kreatinínom v sére | Nesprávna diagnóza AKI |
| Kreatinín ako báza lieku podaná externe (napr. in dexametazone, azasetron) | PseudoAKI diagnóza |
| Oligúria pri vylúčení ADH (pooperačne, vracanie a nauzea, bolesť, stres) | Nesprávna diagnóza |

Úloha kreatinínu ako markera renálnej funkcie má obmedzený význam. U kriticky chorých sa jeho polčas zvyšuje zo 4 hodín na 24 až 72 hodín, ak sa zníži glomerulárna filtrácia (GFR). Sérová koncentrácia sa môže zmeniť až o 24 - 36 hodín po renálnej príhode. Skutočný pokles

GFR sa nemusí dostatočne odraziť na hladine kreatinínu u pacientov so sepsou, ochorením pečene a/alebo rabdomyolýzou. Koncentrácie kreatinínu v sére sú ovplyvnené liekmi, ktoré súťažia na tubulárnej membráne o možnosť sekrécie do moču.

Limitácie má aj výdaj moču pri hodnotení poškodenia obličiek. Výdaj moču je dôležitý klinický marker, ale rovnako ako kreatinín nie je renálne špecifický. V skutočnosti diuréza môže pretrvávajúť až do definitívneho poškodenia funkcie obličiek. Oligúria je základnou fyziologickou odpoveďou na poškodenie renálnej funkcie počas dlhodobej hypovolémie po operácii a po strese, pri bolesti alebo traume. V týchto situáciách môžu centralizácia obehu a vylúčenie ADH viesť k vzniku veľmi koncentrovaného moču s vysokou osmolaritou až do 1400 mosm/l. Objem moču sa môže fyziologicky znížiť na 500 ml/deň (0,28 ml/kg/h u osoby s hmotnosťou 70 kg) pri normálnom stave obličiek.

KDIGO kritéria pre AKI sú založené na prítomnosti oligúrie po dobu minimálne 6 hodín. Niekoľko expertov spochybňovalo platnosť tohto „ľubovoľného údaju“ a maximalizovalo použitie dlhšieho minimálneho obdobia (napr. 12 hodín) alebo nižšej prahovej hodnoty pre výdaj moču (napr. 0,3 ml/kg - 0,5 ml/kg/h), aby sa dosiahla dostatočná špecificita pre diagnózu. V skutočnosti KDIGO kritéria pre diagnózu hovoria o zlyhaní a poškodení nepresne (7).

V roku 2016 Osterman (7) poukazuje na skutočnosť, že diagnóza AKI musí byť komplexná; existujú desiatky citlivých markerov poškodenia nefrónu (tab.3).

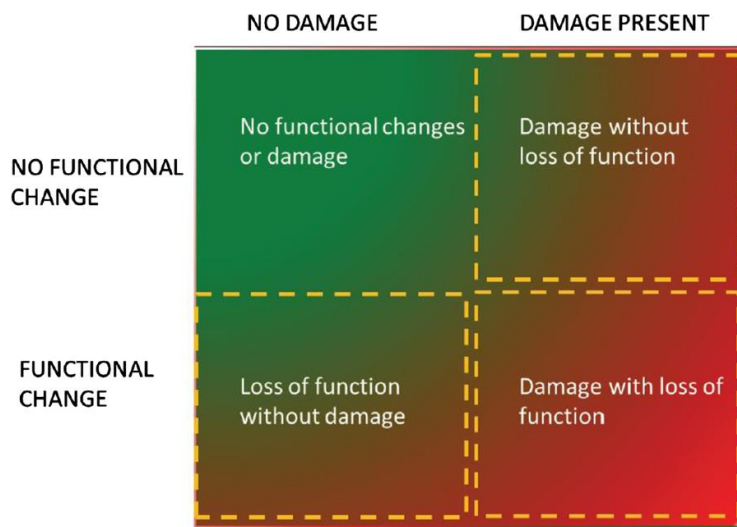
Tabuľka 3. Biomarkery poškodenia obličiek

| Glomerulárne | Tubulárne | Zápalovo/reparačné |
|--------------|--|-------------------------------|
| Kreatinín | AAP - alanine aminopeptidase, | calprotectin |
| Cystacín | ALP - alkalická fosfatáza | IL 18 interleukín |
| Hepcidín C | α -GST - α glutathione S-transferase | HGF - hepatocyt growth factor |
| | γ -GT - γ -glutamyl transpeptidase | proenkephalin |
| | π GST - π glutathione S-transferase | |
| | KIM-1 - kidney injury molecule-1 | |
| | L-FAB - liver fatty acid-binding protein | |
| | NAG - N-acetyl- β -D-glucosaminidase | |
| | NGAL - neutrophil gelatinase-associated lipocalin | |
| | RBP - retinol binding protein, | |
| | TIMP2 - tissue inhibitor metalloproteinase 2 | |

Diagnostika AKI na základe *markerov funkcie a markerov poškodenia* je citlivejšia pre diagnózu AKI. Kombinácia markerov funkcie a biomarkerov poškodenia umožňuje klinikom diagnostikovať AKI podstatne skôr, patofyziologicky rozlíšiť chorobný proces. Je zrejmé, že proces je dynamický a že pacienti sa môžu pohybovať z jednej fázy poškodenia do druhej (obr. 3).

Avšak, diagnostický proces nezahŕňa len laboratórne biochemické poznatky. Obsahuje omnoho viac vyšetrení ako meranie hladiny urey a kreatinínu, alebo laboratórných markerov. Okrem močového sedimentu, mikroskopie moču, stanovenia proteinúrie a vyhodnotenia všetkých elementov, ktoré sa v moči nachádzajú, používajú sa zobrazovacie kritériá. K diagnostike patrí sonografia obličiek, vrátane Dopplera a prietoku cez cievy, prípadná USG navigovaná biopsia. Meranie intraabdominálneho tlaku je dôležité u pacientov s vnútrobrušnou sepsou a pečenným zlyhaním. Pri AKI sa uplatňujú aj autoagresívne ochorenia, kde zlyhanie obličiek je súčasťou syndrómu. Autoimúnne choroby majú špecifický imunologický profil. Niektoré testy sú spolu s ostatnými renálnymi parametrami pre ne typické. LDH sa vyšetruje pri thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), fragmentocyty pri TTP/haemolytic uraemic

syndrom (HUS), NTproBNP a troponin pri kardio-renálnom syndróme, sérum/moč proteinová elektroforéza pri myelómovej obličke.



Obrázok 3. Diagnóza AKI na základe markerov funkcie a poškodenia (7)

Akútna tubulárna nekróza

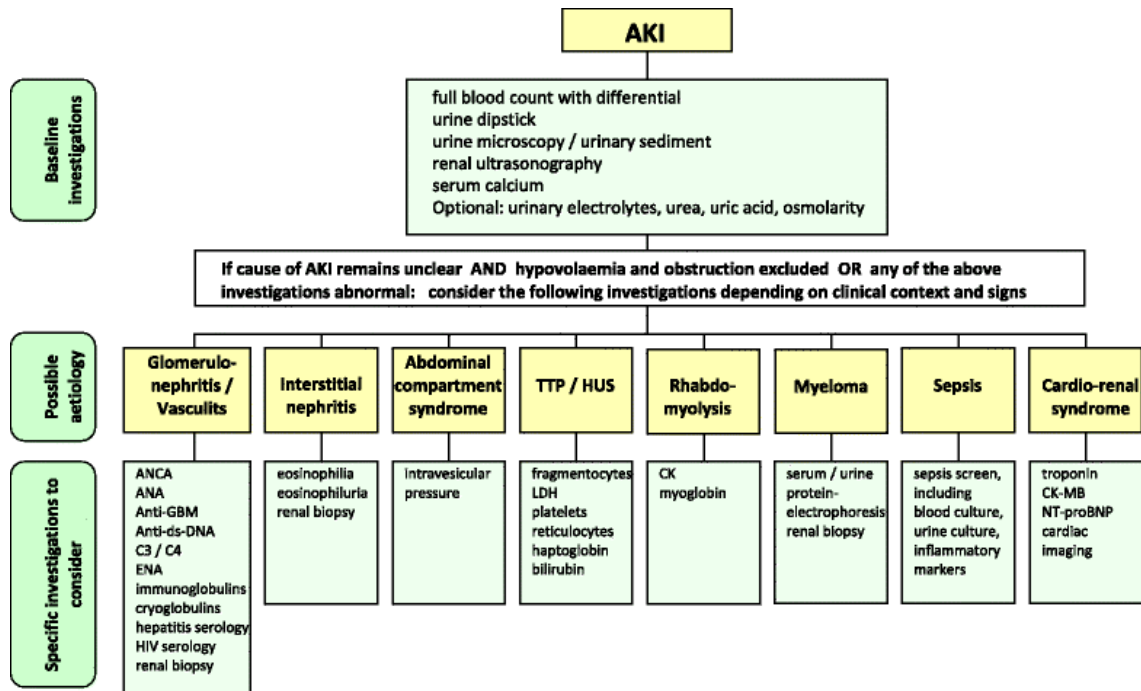
Najčastejšou príčinou intrarenálnej azotémie je akútna tubulárna nekróza. Je zapríčinená ischemiou, alebo nefrotoxicitou v obličke. Je spojená so špeciálnou histopatológiou a patofyziológiou.

Zlyhanie obličiek je spojené s odpoveďou organizmu a obličky na hypoperfúziu, ktorá je spôsobená redukciou efektívneho cirkulujúceho objemu, zlyhaním srdca, systémovou vazodilatáciou/vazokonstrikciou (9). Dochádza k centralizácii obehu s presunom krvi z obličiek a splanchniku k srdcu. V obličke vzniká vazokonstrikcia preglomerulárnej arterioly a mierna vazodilatácia postglomerulárnej arterioly. Pri zníženom prietoku krvi a zmene osmolality v macula densa sa mení tubulo/glomerulárna spätná väzba, ktorá je komunikáciou medzi macula densa a glomerulárnou mikrovaskulátúrou. Vedie k zmenám v prietoku tubulárnych artérií a k zmenenej funkcii tubulárnych buniek (10).

Obličky majú niekoľko funkcií a každá z nich je dôležitá, aj keď v akútnej fáze môže byť ich insuficiencia ťažko merateľná. Mnohé funkcie sa uplatňujú v interakcii s iným orgánom (napr. ABR spolu s pľúcami). Mnohé funkcie pri poškodení obličiek zlyhávajú, ale ťažké je okamžite zaznamenať ich poškodenie. Snáď preto sa stále opierame o dve funkcie obličiek, ktoré meriame rutinne a veľmi jednoducho: **výdaj moču** a výdaj vo vode rozpustných produktov dusíkového metabolismu (**urea a kreatinín**).

ATN predstavuje dobre definovanú trojdielnu sekvenciu: iniciačná fáza, udržiavacia fáza a zotavenie.

1. **Iniciačná** fáza sa vyznačuje akútnym poklesom glomerulárnej filtrácie (GFR) na veľmi nízke hladiny s náhlym zvýšením koncentrácie sérového kreatinínu a koncentrácie močovin v krvi.
2. Fáza **udržiavacia** je charakterizovaná pretrvávajúcimi výrazným znížením GFR, ktoré môže trvať rôzne dlho, najčastejšie 1 - 2 týždne. Filtrácia je počas udržiavacej fázy stále nízka, hladiny kreatinínu a urey sa naďalej zvyšujú.
3. Fáza **zotavenia** predstavuje obnovenie tubulárnej funkcie, vyznačuje sa zvýšeným objemom moču (ak bola prítomná oligúria počas udržiavacej fázy) a postupným poklesom hladiny urey a sérového kreatinínu na pôvodnú úroveň.



Obrázok 4. Komplexný diagnostický postup pri AKI

AKI - akútne poškodenie obličiek, ANCA- anti-neutrofil cytoplazmatické protilátky, ANA - protinádorové protilátky, anti-ds-DNA - anti-DNA protilátky, anti-GBM protilátky proti bazálnej membráne glomerulu, C3 komplement, C4 komplement, HUS - hemolytický uremický syndróm, LDH laktát dehydrogenáza, TTP trombotická trombocytopenická purpura.

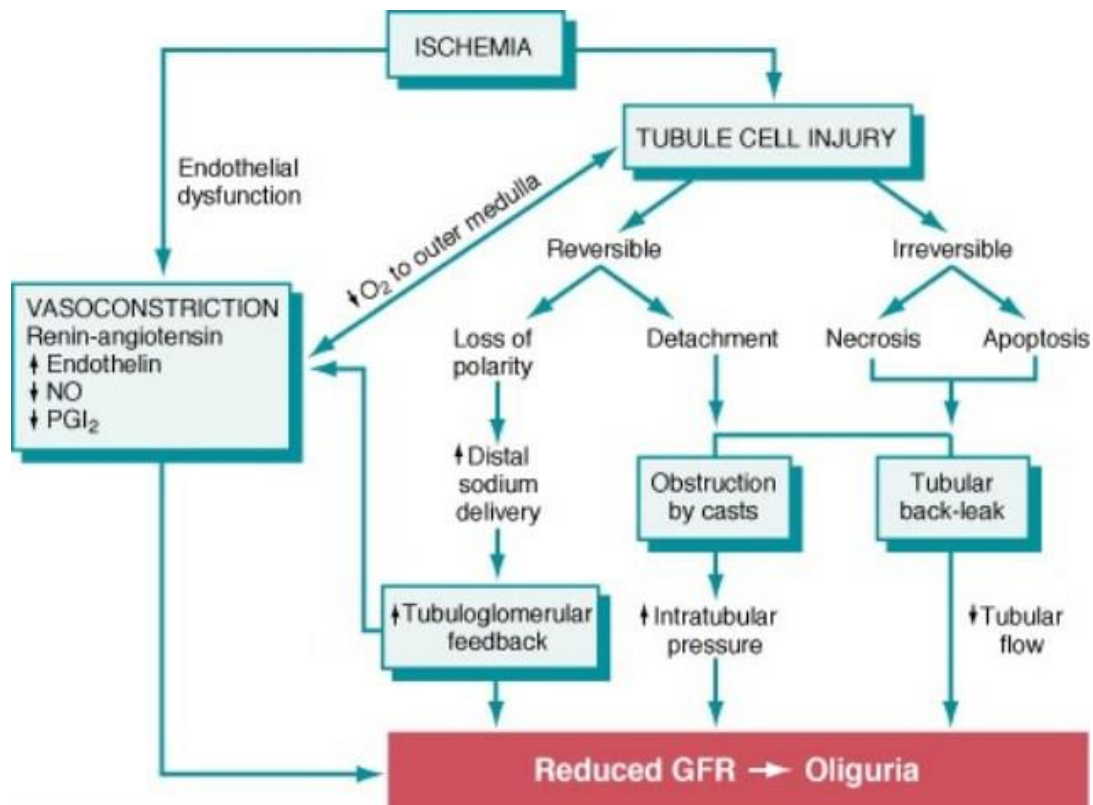
Poškodenie tubulárnych buniek a ich smrť charakterizuje ATN. Sú výsledkom akútnej ischemickej a toxickej udalosti. Nefrotoxické mechanizmy ATN zahŕňajú priamu toxicitu lieku, intrarenálnu vazokonstrikciu a intratubulárnu obštrukciu. Väčšina patofyziologických znakov ischemickej ATN je spojených s nefrotoxicitou (11).

Patogenéza akútnej tubulárnej nekrózy

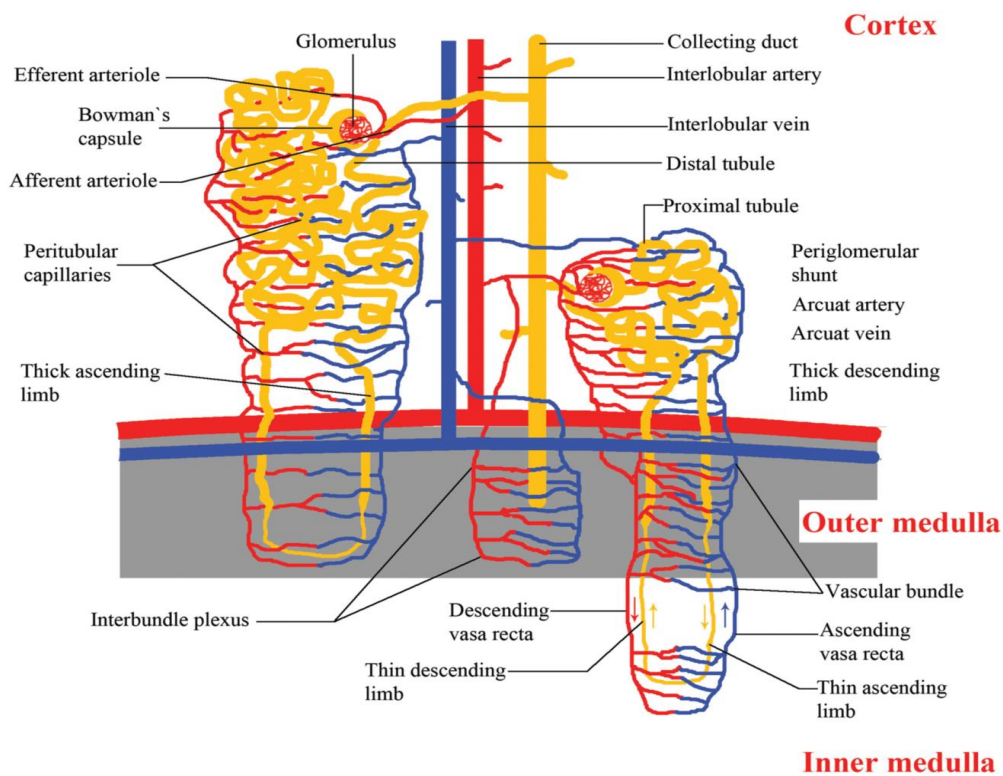
- vaskulárny komponent
 - intrarenálna vazokonstrikcia
 - pokles glomerulárneho filtračného tlaku
 - vaskulárna kongescia drene
 - deaktivácia tubuloglomerulárnej spätnej väzby
- tubulárny komponent
 - tubulárna obštrukcia
 - transtubulárny únik filtrátu
 - intersticiálny zápal.

Incidencia ATN na ICU

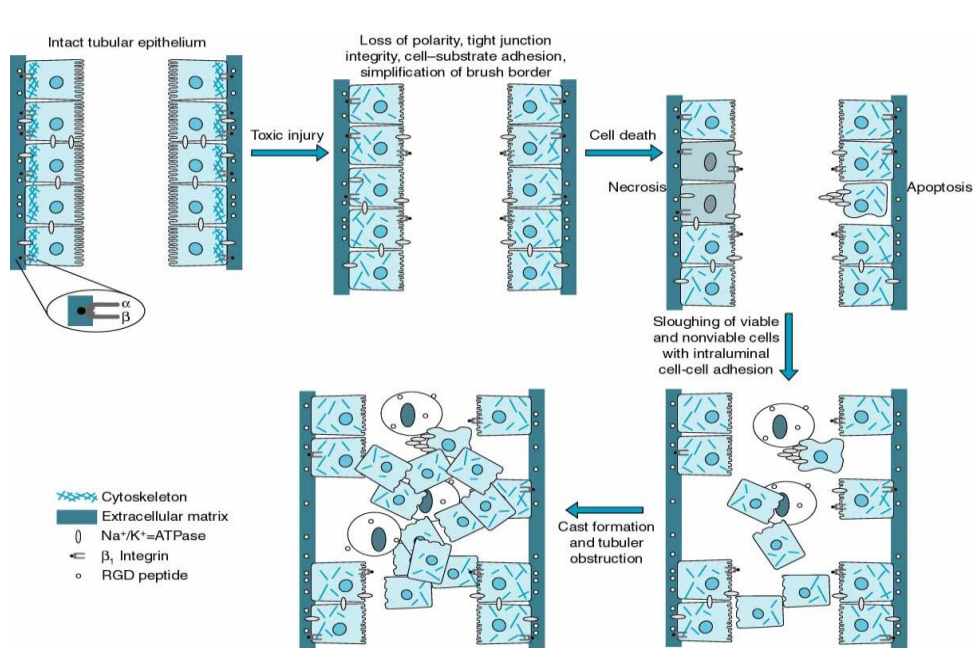
- ATN septická 35 - 50 %
- ATN pooperačná komplikácia 20 - 25 %
- ATN lieková kontrastná 30 %



Obrázok 5. Akútna tubulárna nekróza (9)



Obrázok 6. Obličkové tubuly a mikrovaskulatúra (12)



Obrázok 7. Zmeny v tubuloch počas akútnej tubulárnej nekrózy (12)

Riziká pre ATN zahŕňajú

- Hypotenzia
- Perioperačné obdobie
- Sepsa
- Transfúzna reakcia
- Rabdomyolýza
- Choroba pečene
- Diabetes mellitus
- Kontrastné látky
- Lieky (aminoglykozidové antibiotiká alebo amfotericín).

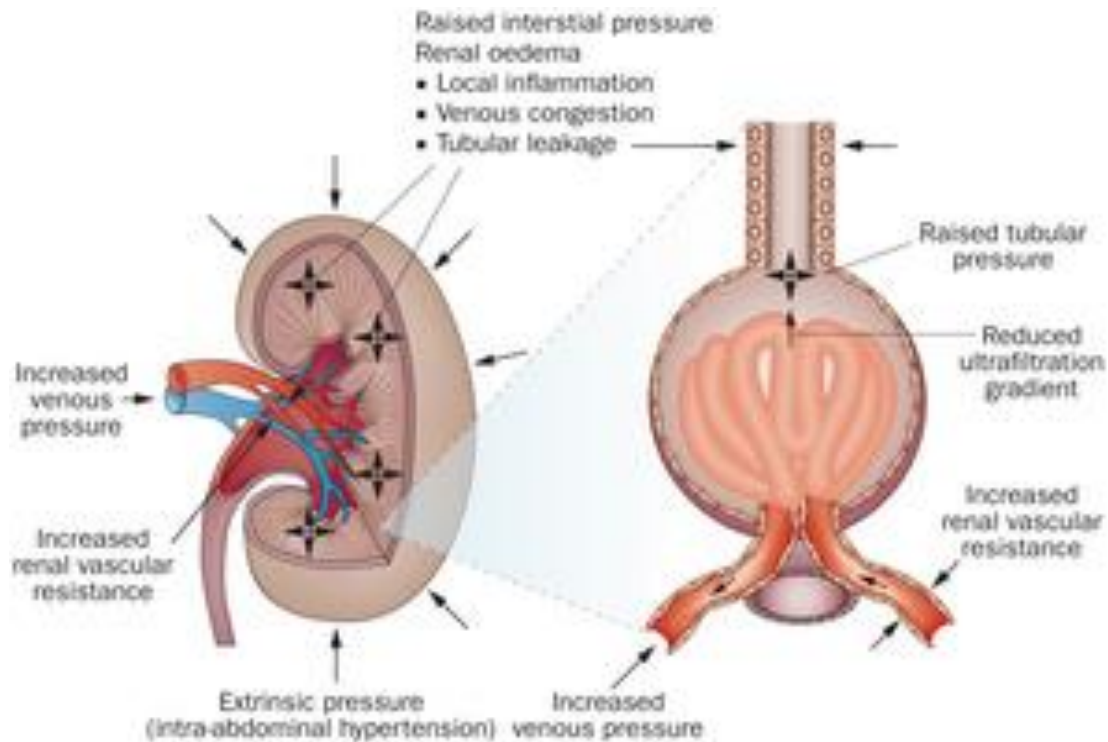
Prevenia ATN

Hemodynamické opatrenia

1. Sepsa

Sepsa je jednou z najčastejších príčin AKI. Medzi najdôležitejšie faktory prispievajúce k septickému AKI patrí dysfunkcia v mikrocirkulácii, zápal a bioenergetická adaptačná reakcia na infarkt, vrátane down-regulácie metabolizmu a apoptózy bunky. Krvný tlak priamo ovplyvňuje perfúziu obličiek a glomerulárnu filtráciu. Avšak, presný individuálny stredný artériový tlak (MAP) a perfúzia pre prevenciu AKI nie sú známe. Zdá sa, že hypertenzia v sepsa so zachovaným vyšším MAP je spojená s nižším výskytom AKI.

Agresívna tekutinová resuscitácia na zlepšenie renálnej perfúzie a funkcie obličky pri sepsa je kontroverzná. Hoci podávanie tekutín je dôležité u pacientov s depléciou objemu, môže to byť kontraproduktívne a škodlivé u normovolemických. Podanie tekutín je dôležité v prípade závažnej hypoperfúzie tkaniva. Reštriktívna stratégia (tekutiny len pri závažnej hypoperfúzii) viedla k menšej progresii procesu v porovnaní so štandardným podávaním tekutiny.



Obrázok 8. Tekutinové zaťaženie a intersticiálny edém podieľajúci sa na AKI (11)

2. Perioperačné obdobie

Hemodynamický manažment v perioperačnom období je rovnako dôležitý. V tomto období je častý výskyt hypotenzie a hypoperfúzie. Perioperačná hemodynamická optimalizácia môže účinne chrániť funkciu obličiek u chirurgických pacientov. Okrem tekutín hrajú úlohu vazopresory. U kardiochirurgických pacientov boli testované inotropné látky, ich význam pre prevenciu AKI nie je jednoznačný.

Farmakologické opatrenia

Existujú štúdie o farmakologických intervenciách na prevenciu AKI, vrátane selektívnych vazodilatancií, adenosínu, endokrinných liekov, kombinovaných protizápalových stratégií a „precondition“. Žiadny z nich nemal konzistentný úžitok v praxi.

Vylúčenie nefrotoxicity

Vylúčenie expozície pacienta nefrotoxicému účinku liekov a látok je dôležité. Sú často príčinou ATN, najmä ak sa vyskytnú v kombinácii s inými rizikovými faktormi. Je zjavné, že nefrotoxicke látky by mali byť nahradené bezpečnými ekvivalentmi. Avšak, ak ide o základné lieky, nemali by sa vylúčiť, ak sú dôležité pre komplexný manažment pacienta (11).

Odporúčania KDIGO (2012)

- Príčina AKI by mala byť zistená čo najskôr (Not Graded)
- Stratifikovať rizikových pacientov podľa príčiny a dĺžky pôsobenia príčiny (1B)
- Manažment pacientov podľa príčiny a expozície znižuje riziko AKI (1B)
- V neprítomnosti hemoragického šoku podávať izotonické kryštaloidy (radšej ako koloidy podľa albumín) ako iniciálny manažment expanzie intravaskulárneho objemu u pacientov s rizikom AKI/či s AKI (2B)
- Odporúčané sú vazopresory v spojení s tekutinami pri vazomotorickom šoku pri riziku AKI (1C).

Najsilnejšie odporúčania pre prevenciu

- Nepoužívať diuretiká na prevenciu AKI (1B)
- Neodporúčame low-dose dopamine na prevenciu či liečbu AKI (1A)
- Neodporúčame recombinant human (rh)IGF-1 na prevenciu a liečbu AKI (1B)
- Navrhujeme nepoužívať aminoglykozidy pre liečbu infekcie, vybrať menej nefrotoxickú terapeutickú alternatívu (2A)
- Ak sa aminoglykozidy použijú, monitorovať hladinu lieku, ak sa používa vo viacerých dávkach, dlhšie ako 24 hodín (1A)
- Ak sa používa aminoglykozid v “single-daily dosing” vyše 48 hodín, monitorovať hladiny lieku (2C)
- Myslíme si, že topické použitie aminoglykozidov (napr. respiratory aerosol, instilled antibiotic beads), je lepšie ako aplikácia i.v., ak je táto možnosť účinná (2B)
- Pri liečbe systémovej mykózy a parazitárnej infekcie odporúčame azolové antimykotiká a/či echinocandiny, nie konvenčný amphotericin B, v prípade, že sú účinné rovnako (1A)
- Neodporúčame p.o /i.v. NAC ako prevenciu chirurgického AKI (1A).

Diuretiká

- Neodporúčame používať diuretiká na prevenciu AKI (1B)
- Navrhujeme nepoužívať diuretiká, s výnimkou liečby objemového preťaženia (2C)
- Manitol nemá vedecké opodstatnenie pre použitie pri prevencii AKI (1A).

Poznámky autorov KIDGO

Objemové preťaženie zhoršuje obličkové funkcie a zapríčiňuje AKI; ďalšie štúdie sú potrebné, aby určili bezpečnosť slučkových diuretík.

Dopamin

- Neodporúčame low-dose dopamine na prevenciu a liečbu AKI (1A)
- Navrhujeme nepoužívať ANP - atrial natriuretic peptide, na prevenciu (2C) a liečbu AKI (2B)
- Navrhujeme nepoužívať fenoldopam na liečbu AKI (2C).

Všeobecné opatrenia

- Navrhujeme používať protokol pre dodržiavanie hemodynamických a oxygenačných parametrov pre dosiahnutie prevencie pre AKI u high-risk pacientov v perioperačnom období (2C) a pacientov so septickým šokom (2C)
- U kriticky chorých dodržiavať inzulínovú liečbu s cieľovou glykémiou 6,1 - 8,3 mmol/l (2C)
- Navrhujeme dodržať energetický príjem 20 - 30 kcal/kg/d v každom stupni AKI (2C)
- Navrhujeme redukciiu príjmu bielkovín; cieľom je prevencia/odloženie začatia RRT (2D)
- Navrhujeme dávku 0,8 - 1,0 g/kg/d proteínov u pacientov, ktorí nepotrebujú dialýzu (2D).
- Odporúčame dávku bielkovín 1,0 - 1,5 g/kg/d u pacienta s AKI na RRT (2D), až do maxima 1,7 g/kg/d u pacientov na kontinuálnej eliminačnej metóde (CRRT) a u hyperkatabolických pacientov (2D), preferovať enterálnu cestu (2C).

Začatie dialýzy

- Zčať RRT okamžite pri život ohrozujúcich zmenách (hyperhydratácia, hyperkaliémia, acidóza)
- Zvážiť okraje klinického kontextu, prítomnosť faktorov, ktoré ovplyvnia začiatok liečby RRT (trend labor. testov, neposudzovať len ureu a kreatinín, ak ide o štart RRT) (Not graded)
- Prerušiť RRT, ak sa interval nutnosti predlžuje. „Intrinsic” obličkové funkcie sú upravené v bode, keď dokážu zabezpečiť pacientove potreby a RRT nie je nutná pre dosiahnutie cieľov liečby (Not graded)

- Navrhujeme nepoužívať diuretiká na urýchlenie návratu funkcie obličiek, alebo redukciu trvania či frekvencie RRT (2B)
- Základom pre rozhodnutie použitia antikoagulačných látok pri RRT je vyhodnotenie potenciálneho rizika a prínosu (Not Graded)
- Odporúčame použiť antikoagulanciá počas RRT, ak pacient nie je ohrozený rizikom krvácania a neužíva iné systémové antikoagulanciá (1B).

Koagulácia a dialýza

- Pre intermitentnú RRT odporúčame nízkomolekulárny heparín radšej ako iné antikoagulanciá (1C)
- Pre antikoguláciu pri CRRT navrhujeme použiť regionálne citrát radšej ako heparín (2B)
- Pre antikoguláciu pri CRRT, kde je kontraindikácia pre citrát, navrhujeme radšej nízkomolekulárny heparín ako iné antikoagulancia (2C).

Katetre

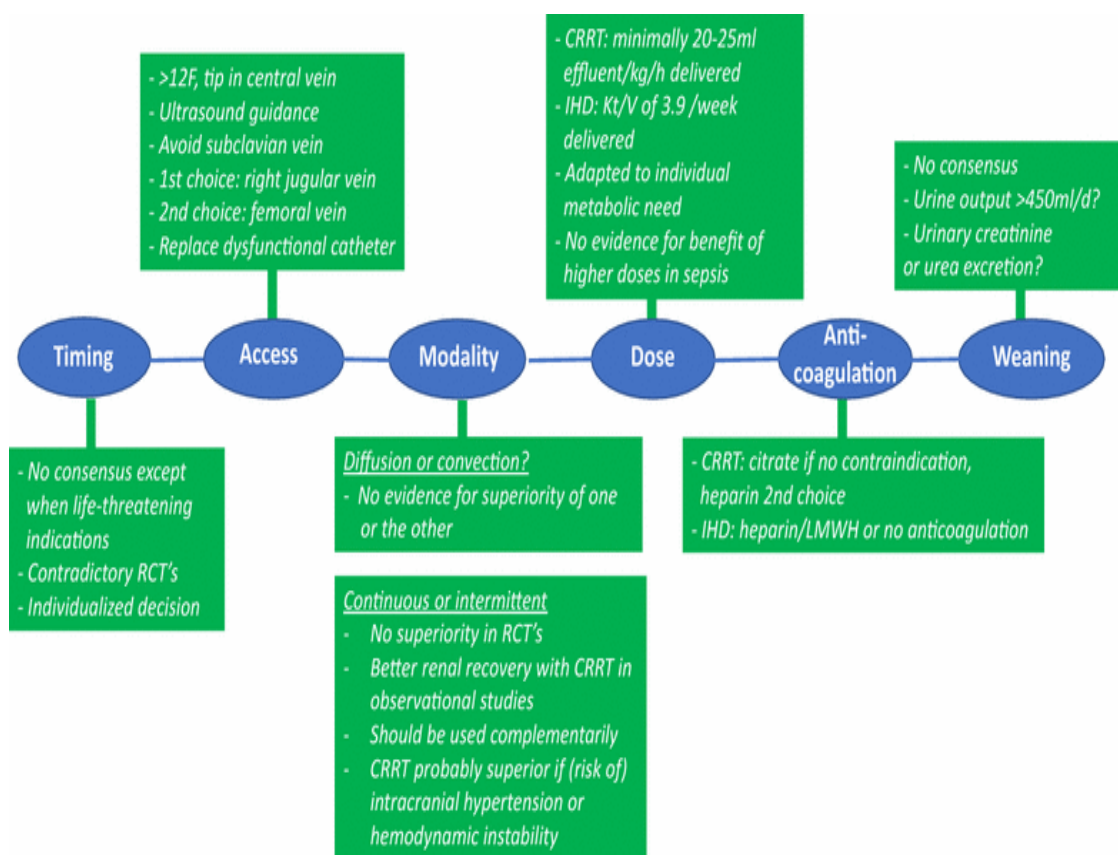
- Navrhujeme začať RRT u pacientov s AKI cez netunelovaný (nepoťahovaný) katéter (2D)
- Voľba vény pre zavedenie HD katétra pri AKI (Not Graded):
 - Prvá voľba: pravá jugulárna žila
 - Druhá voľba: femorálna žila
 - Tretia voľba: ľavá jugulárna žila
 - Posledná voľba: subklávia, prednostne na dominantnej strane.
- Odporúčame použiť USG navigáciu pre zavedenie katétra (1A)
- Odporúčame vykonať RTG hrudníka po zavedení katétra okamžite po prvom použití vena jugularis či vena subclavia (1B)
- Nepoužívať na ICU ATB topicky alebo preventívne pred inzerciou tunelovaných alebo netunelovaných katétrov (2C).

Intermitentná vz. kontinuálna dialýza (13)

- Navrhujeme použiť dialyzátory s biokompatibilnou membránou pre IHD a CRRT u pacientov s AKI (2C)
- Používajte radšej kontinuálnu ako intermitentnú RRT ako základnú voľbu u AKI (Not graded)
- Navrhujeme použiť radšej CRRT ako štandardnú intermitentnú RRT pre hemodynamicky nestabilných pacientov (2B)
- Navrhujeme použiť radšej CRRT ako štandardnú intermitentnú RRT pre AKI pacientov s akútnym úrazom mozgu alebo zvýšeným ICP alebo generalizovaným edémom mozgu (2B).

Ako dlho dialyzovať

- Dĺžka RRT by mala byť stanovená pred začatím každej procedúry (Not graded)
- Odporúčame často vyhodnocovať dĺžku a potrebu RRT, celú procedúru v každom ohľade aktualizovať (1B)
- Výkonom RRT dosiahnuť ciele: elektrolyty, ABR, solúty a tekutinová bilancia podľa potreby pacienta (Not graded)
- Odporúčame dosiahnuť 3,9 procedúry na týždeň pri intermitentnej RRT in AKI (1A)
- Odporúčame dosiahnuť odstránenie objemu tekutín 20 - 25 ml/kg/h na jeden výkon pri CRRT u AKI (1A)
- Obyčajne je potreba odstránenia objemu vyššia, ako si vypočítame a stanovíme. (Not graded).



Obrázok 9. Výber a postup pri RRT (podľa 12)

Kardiorenálny syndróm (KRS)

KRS je stav, pri ktorom je liečba zameraná na srdcové zlyhanie limitovaná obličkovou dysfunkciou. Je charakterizovaná rezistenciou na diuretiká. Akútna a chronická dysfunkcia jedného orgánu môže vyvolať dysfunkciu druhého – „bidirekcionálna“ (14).

Typ 1: Akútny KRS je charakterizovaný náhlym zhoršením funkcie srdca (napr. akútne srdcové zlyhanie, akútny koronárny syndróm...), ktoré má za následok akútne poškodenie alebo zlyhanie obličiek. Ak má pacient chronické ochorenie obličiek, akútne zhoršenie funkcie srdca urýchľuje progresiu ochorenia obličiek do vyšších štádií.

Typ 2: Chronický KRS – chronické srdcové zlyhávanie vedie k poškodeniu alebo zhoršeniu funkcie obličiek. Táto kombinácia ochorení sa objavuje asi u 60 % pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. Obyčajne je ťažké určiť, ktoré ochorenie bolo primárne a ktoré vzniklo ako dôsledok (teda či ide o II. alebo IV. typ KRS). Príkladom tohto typu KRS sú napríklad vrodené ochorenia srdca, pri ktorých je výskyt ochorenia obličiek asi u 50 % pacientov.

Typ 3: Akútny *renokardiálny* syndróm - akútne zhoršenie obličkových funkcií vedie k poškodeniu alebo dysfunkcii srdca, ide teda o poškodenie srdca následkom ochorenia obličiek. K akútnemu zhoršeniu funkcie srdca môže prispievať retencia vody a sodíka, nerovnováha minerálnych látok a prítomnosť toxínov v krvi, ku ktorým dochádza pri akútnom obličkovom zlyhaní.

Typ 4: Chronický renokardiálny syndróm - chronické ochorenie obličiek vedie k poškodeniu, ochoreniu alebo dysfunkcii srdca. Medzi závažnosťou CKD a celkovou úmrtnosťou existuje priamoúmerný vzťah. Počas dialyzačnej liečby sa príznaky srdcového zlyhávania prejavujú

minimálne u štvrtiny pacientov. Srdcovo-cievne ochorenia sú príčinou smrti u viac ako polovice pacientov na dialýze.

Typ 5: Sekundárny kardiorenálny syndróm - niektoré systémové ochorenia (napr. diabetes mellitus, vysoký krvný tlak, sepsa, systémový lupus erythematosus, chronické zápalové ochorenia...) vedú k súčasnému poškodeniu alebo dysfunkcii obidvoch orgánov – srdca a zároveň aj obličiek (14).

Preveniou renokardiálneho syndrómu je prevencia chronického obličkového ochorenia a spomalenie jeho progresie. Dôležitou súčasťou je liečba anémie, hypertenzie a diabetes mellitus, ktoré majú nepriaznivý vplyv aj na funkciu srdca. Zatiaľ nie je známe, či by skrining zameraný na včasné vyhľadávanie chronického ochorenia obličiek pomohol priamo znížiť počet úmrtí na kardiovaskulárne ochorenia. Vieme však, že bielkovina v moči je významnejším príznakom ochorenia obličiek a srdca, ako vysoký krvný tlak. Zníženie proteinúrie má na srdce a obličky väčší ochranný vplyv, ako zníženie krvného tlaku. Včasné odhalenie a liečba CKI môže zlepšiť kardiovaskulárne výsledky. Včasné odhaľovanie obličkových ochorení sa stane súčasťou prevencie kardiovaskulárnych ochorení.

Prebiehajúce riešenia a štúdie o AKI

1. *Začatie RRT na základe biomarkerov:* optimálna stratégia na začatie RRT zostáva neistá, niekoľko prebiehajúcich štúdií môže poskytnúť usmernenie pre budúcu prax. Zrozumiteľnosť klinických fenotypov integrovaných s prognostickými biomarkermi môže pomôcť a predpovedať spontánne zotavenie obličiek po inzulte.

2. *Štúdie o osvedčených postupoch: farmakologická liečba u AKI* je spojená so špecifickými klinickými stavmi. Zlepšenie výsledkov pacientov s AKI môže závisieť od kvality rôznych procesov monitorovania a vyšetrovania AKI. Takáto štúdia beží paralelne s manažmentom pacientov s akútnym poškodením pľúc, a manažmentom UPV riadenej protokolom. Protokol na podávanie tekutín v sepe a opatrenia na kontrolu infekcie prispeli k zníženej úmrtnosti v priebehu času.

3. *Štúdie osvedčených postupov. prevencia AKI.* Podľa výsledkov je potrebné uplatniť starostlivosť o pacientov s vysokým rizikom AKI, v popredí je vždy vysokorizikový chirurgický pacient. Aplikujú sa výsledky zo štúdií s kardiochirurgickými pacientmi a súčasným uplatnením KDIGO protokolu.

4. *Výber roztoku „pre“ obličku. Balancovaný vz. solný:* Konzervatívny postup pri tekutinách s intenzívnym sledovaním fyziologických parametrov môže poskytnúť dôkaz pre osvedčený postup o spôsobe, ako sa vyhnúť škodám u rizikových pacientov.

5. *Ukončenie/prerušenie CRRT.* Existuje málo údajov, ktoré informujú o tom, kedy ideálne prestať dialyzovať. Preto prebieha porovnanie stavu obličiek vz. ekonomické hodnotenie, porovnanie ukazovateľov ako je výdaj moču, kreatinín alebo rýchlosť spontánneho poklesu SCr. Táto štúdia posunie oblasť o uplatnení RCT stratégie na odstraňovanie tekutinového preťaženia pri prevencii AKI: akumulované dôkazy naznačujú, že objemové preťaženie je spojené so zhoršením AKI.

6. *Sledovanie dlhodobej funkcie obličiek, „ktoré prežili AKI“.* Snaha zistiť, aké existujú dlhodobé riziká po AKI. Žiadna RCT nevenovala pozornosť účinkom špecifických intervencií u pacientov, ktorí prežili AKI (12).

Literatúra

1. KDIGO, *Kidney International Supplements* (2012) 2, s1 -141; doi:10.1038/kisup.2012.1
2. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
3. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review. RIFLE and AKIN–time for reappraisal. *Crit Care* 2009;13:211.
4. Uchino S, Bellomo R. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients, *Crit Care Med* 2006;34:1913-1917.
5. Bellomo R., Kellum J.A., Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria, *Intensive Care Med* 2007 33:409-13.
6. Venkataraman R., Kellum J.A. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* 2007;22:187-93.
7. Osterman M, Joannidis M. Acute kidney injury, diagnosis and diagnostic workup, *Critical Care* 2016;20:299.
8. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35:1692-1702.
9. Pickkers P., Ostermann M, Joannidis M. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury, *Intensive Care Med.* DOI 10.1007/s00134-017-4687-2.
10. Doi K, Rabb H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets. *Kidney Int* 2016;89:555-564.
11. Bulent E. Cihan G. The renal microcirculation in sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:169-177.
12. Billings FT, Shaw AD. Clinical trial endpoints in acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2014;127:89–93.
13. Truche AS, Darmon M, Bailly S et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med* 2016, 42:1408-1417.
14. L. Di Lullo, A. Bellasi, V. Barbera, D. Russo, L. Russo. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An up-to-date. *Indian Heart Journal* 2017;69:255-265.

Kontinuálne eliminačné metódy pri liečba akútneho poškodenia obličiek

Jaroslav Rosenberger, Mária Majerníková, Alfonz Jurčina, Robert Roland

Akútne poškodenie obličiek (AKI) je obávanou komplikáciou v priebehu liečby hospitalizovaných pacientov, našťastie je zriedkavé (incidencia pod 5%). Výskyt AKI však dramaticky stúpa v prípade kriticky chorých pacientov po operácii srdca, hepatobiliárneho traktu a pankreasu, onkologických pacientov, chorých so sepsou a iných, ktorí sú hospitalizovaní na jednotkách intenzívnej starostlivosti. V závislosti od definície AKI je jeho výskyt na takýchto pracoviskách medzi 1 a 25 % (1). AKI je sprevádzané vyššou morbiditou, mortalitou, dlhšou hospitalizáciou a druhotne vyššími finančnými nákladmi (2).

V ostatnom období došlo k postupnému zjednoteniu definície AKI. Prelomovou bola definícia RIFLE. Išlo o dynamickú klasifikáciu akútneho obličkového poškodenia, ktorá vyžaduje znalosť „vstupného“ a „aktuálneho“ stavu pacienta. V štádiu F je indikovaná eliminačná liečba (8).

1. štádium R (risk, riziko)
 - a) došlo k nárastu kreatinínu na 1,5-násobok vstupnej hodnoty
 - b) alebo došlo k poklesu kalkulovanej GF (najlepšie podľa MDRD) o vyše 25 %
 - c) alebo došlo k 6-hodinovej oligúrii 0,5 ml/kg/hod (diuréza bez diuretickej podpory)
2. štádium I (injury, poškodenie)
 - a) došlo k nárastu kreatinínu na 2-násobok vstupnej hodnoty
 - b) alebo došlo k poklesu kalkulovanej GF (najlepšie podľa MDRD) o vyše 50 %
 - c) alebo došlo k 12-hodinovej oligúrii 0,5 ml/kg/hod (myslí sa tým diuréza bez diuretickej podpory)
3. štádium F (failure, zlyhanie)
 - a) došlo k nárastu kreatinínu na 3-násobok vstupnej hodnoty
 - b) alebo pri vstupnej hodnote kreatinínu nad 350 $\mu\text{mol/l}$ došlo k jeho nárastu o viac ako 44 $\mu\text{mol/l}$
 - c) alebo došlo k poklesu kalkulovanej GF (najlepšie podľa MDRD) o vyše 75 %
 - d) alebo došlo k 24-hodinovej oligúrii 0,3 ml/kg/hod (diuréza bez diuretickej podpory)
 - e) alebo došlo k 12-hodinovej anúrii.

Klasifikácia RIFLE bola mierne pozmenená a v súčasnosti sa používa jej úprava podľa skupiny AKIN (Acute Kidney Injury Network), ktorá je celosvetovo šírená organizáciou KDIGO (Kidney Disease Initiative For Global Outcomes) vo forme uznávaného odporúčania (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury). Za AKI je považovaný stav, pri ktorom dôjde k nárastu sérového kreatinínu aspoň o 26,5 $\mu\text{mol/l}$ za 48 hodín alebo k jeho nárastu 1,5 násobne v porovnaní s predchádzajúcimi 7 dňami alebo diuréza za 6 hodín poklesne pod 0,5 kg/ml/hodinu. Jednotlivé stupne AKI sú podobné klasifikácii RIFLE, len namiesto akronymov R, I a F sa používa číslovanie 1, 2 a 3 označujúci stupeň závažnosti akútneho poškodenia obličiek (1).

Definícia AKI nie je samoučelná, pretože stupeň AKI silne koreluje s úmrtnosťou pacientov. Najdôležitejšími ďalšími faktormi asociovanými s mortalitou sú prítomnosť multiorgánového zlyhania, nutnosť operačnej revízie, potreba inotropnej liečby, prípadne aj neskorý začiatok eliminačnej liečby. Faktor neskorého začiatku však neznamená, že pred eliminačnou liečbou nemá byť vyskúšaný konzervatívny prístup (3). Aj v odporúčaniach KDIGO je načasovanie eliminačnej liečby uvedené len ako názor expertov, keďže neexistujú dostatočne kvalitné dôkazy (1). Základnými postupmi konzervatívnej liečby naďalej zostáva optimalizácia intravaskulárneho objemu (problémom môže byť správna korekcia s ohľadom na kardiálny stav), udržanie

perfúzneho tlaku, podpora diurézy (častým problémom je predčasná diuretická liečba a diuretická liečba bez správnej úpravy intravaskulárneho objemu, čo paradoxne často vedie k navodeniu alebo prehĺbeniu obličkového poškodenia). Aj konzervatívna terapia by mala byť konzultovaná s nefrológom (4).

Pokiaľ konzervatívna liečba zlyhá, je zväčša potrebné pristúpiť k eliminačnej liečbe. Na výber je:

1. Kontinuálna extrakorporálna eliminačná liečba
CRRT - Continuous Renal Replacement Therapy
2. Intermittentná hemodialýza alebo hemodiafiltrácia
IRRT - Intermittent Renal Replacement Therapy
3. Peritoneálna dialýza
PD - Peritoneal Dialysis.

Najčastejšie používané CRRT sú:

- CVVH** (kontinuálna venovenózna hemofiltrácia),
- CVVHD** (kontinuálna venovenózna hemodialýza) a
- CVVHDF** (kontinuálna venovenózna hemodia-filtrácia) (5).

Pri voľbe medzi CRRT a IRRT platí, že kontinuálna metóda sa má použiť pre komplikovaného pacienta so zlyháváním obličiek, ktorého stav neumožňuje vykonávať intermitentnú eliminačnú liečbu. Rovnako platí, že nižšie uvádzané postupy je potrebné hodnotiť a uplatňovať individuálne, vychádzajúc zo znalostí a skúseností indikujúceho nefrológa a intenzivistu. V niektorých situáciách je možné dospieť aj k názoru, že rozširovanie liečby nie je adekvátne.

Indikácie pre preferovanie CRRT pred IRRT

- hemodynamicky nestabilný pacient, kde je predpoklad, že intermitentnú HD nebude tolerovať (pacienti s výrazne nízkym TK, nutnosťou podávania inotropnej liečby, na podpore IABG alebo LVAD, výskytom malígnych dysrytmii a pod.)
- pacient tesne po náročnom operačnom výkone, kde sa dá predpokladať možný výskyt perioperačných problémov, krvácania a nestability
- pacient s problematickým transportom, napr. pri množstve drénov, na ventilačnej podpore
- pacient vyžadujúci intenzívny monitoring, izoláciu a/alebo liečbu.

Výhodami CRRT sú kontinuálny charakter, a tým sa pri niektorých indikáciách dosiahne vyššia efektivita, optimalizácia tekutinového príjmu, možnosť alimentácie, nepotrebnosť transportu pacienta, lepšia tolerancia. Nevýhodami CRRT sú potreba dlhodobej antikoagulácie, vysoká cena (predovšetkým vysoká spotreba roztokov) a (ne)skúsenosť personálu menších intenzívnych oddelení (5).

Správny postup pri CRRT má byť individuálny a aktívny (6). Je potrebné riadiť sa celkovým klinickým stavom pacienta a jeho reakciou na predchádzajúcu liečbu. Dôležitý je správny výber modalít liečby, jej správne načasovanie a trvanie, optimálne nastavenie ultrafiltrácie a substitúcie, starostlivé sledovanie bilancie tekutín a CVT, zabezpečenie optimálneho prietoku krvi (dobrá a udržiavaný cievny prístup) a intenzívne monitorovanie iónov a koagulačných parametrov.

Nesprávne vedenie eliminačnej liečby prispieva k nezvládnutiu multiorgánového zlyhania a niekedy k vzniku chronickej obličkovej choroby i napriek zvládnutiu kritického stavu.

Základným predpokladom kontinuálnej eliminačnej liečby je dostupnosť prístroja, hemofiltre, náhradné roztoky, antikoagulácia (kontinuálne heparín, frakcionované nízkomolekulový heparín, regionálna antikoagulácia kalcium/citrát), úprava dávkovania liekov, pri dlhšom trvaní suplementácia glukózy, aminokyselín, lipidov, vitamínov, stopových prvkov. Rozhodujúca je dostatočná efektivita eliminačnej liečby, s ňou súvisí dostatok náhradných roztokov. Staršie štúdie udávali, že s nižšou úmrtnosťou má súvis minimálny obrat 35 ml/kg/hod (7), podľa aktuálnych odporúčaní však stačí obrat nastaviť na 20 - 25 ml/kg/hod (1).

Nezanedbateľné sú požiadavky na personál: okrem technickej zručnosti a skúseností je základom starostlivý monitoring. Najčastejšími chybami je nedostatočná antikoagulácia systému s následným vyžrážaním krvi v hemofiltre, niekedy dochádza k zámene roztokov, k neskorej reakcii na technické problémy, výnimočne sa pri ošetrovaní pacienta sa poruší centrálny venózný prístup. Ešte stále je problémom prekonať nezáujem personálu intenzívnych oddelení, ktorý nepovažuje CRRT za „svoju“ metódu. Je však badať, že sa menia úlohy pracovníkov dialyzačných oddelení (obmedzenie na indikáciu a ukončenie liečby, na nastavenie optimálneho postupu, na konzultáciu pri medicínskych a technických komplikáciách).

V nasledujúcich odsekoch by sme predstavili niekoľko algoritmov, ktoré sa osvedčili na našom pracovisku pri vedení eliminačnej liečby.

Efektivita eliminačnej liečby

- CRRT má byť plánované na aspoň 24 hodín (intermitentná hemodialýza alebo hemodiafiltrácia v trvaní 4 - 5 hodín má približne rovnakú efektivitu)
- CRRT je možné realizovať po konzultácii kratšie ako 24 hodín, ide najmä o prípady potreby prístroja pre iného pacienta, operačného výkonu, otravy, dlhšie trvajúcich vyšetrení, pacientov s izolovanými iónovými poruchami a pod.
- liečba vyžaduje obrat aspoň 20 - 25 ml/kg/hod, pri nižšej dávke je vyššia mortalita (1)
- pri CVVH je nutné odfiltrované látky nahradiť prostredníctvom substitučného roztoku, tento je možné aplikovať buď za hemofilter (postdilučná substitúcia) alebo pred hemofilter (predilučná substitúcia), pričom postdilučná substitúcia je o cca 20 - 25 % efektívnejšia ako predilučná
- predilučná substitúcia nariedi krv pred vstupom do hemofiltera, preto dochádza počas terapie k menšej lokálnej hemokoncentracii, čo má za následok nižšiu potrebu antikoagulačnej liečby
- filtračná frakcia - pomer UF + substitúcia/prietok krvi (zadávať v rovnakých jednotkách) smie byť maximálne 20 %, inak dôjde k zvýšenému zrážaniu krvi v hemofiltre
- hemodynamická stabilita môže byť narušená jedine veľkou UF, veľkosť prietoku krvi ani substitúcie nie je rozhodujúca
- pri použití CVVHD postačuje polovičný prietok krvi ako pri rovnako účinnej CVVH alebo CVVHDF, preto je CVVHD najjednoduchšie realizovateľnou CRRT
- medzi jednotlivými modalitami CRRT nie sú rozdiely v účinnosti alebo výsledniciach.

Algoritmus riadenia tekutinovej bilancie u pacientov vyžadujúcich CRRT

Dehydratovaný pacient

- nastaviť na prístroji UF 0 ml/hod
- podávať kryštaloidy, koloidy, plazmu, erytrocytárne ev. trombocytárne masy (podľa jednotlivých indikácií) a to tak, aby bol príjem aspoň 200 ml/hod
- sledovať CVT a hemodynamiku a 4 - 6 hodín prehodnotiť postup podľa aktuálneho stavu hydratácie

Normohydratovaný pacient

- spočítať hodinový príjem všetkých tekutín, nepodávať nepotrebné roztoky (najmä kryštaloidy)
- na prístroji nastaviť hodinovú UF o 20 - 30 ml menšiu ako je hodinový príjem
- sledovať CVT a hemodynamiku, a 12 hodín prehodnotiť postup podľa aktuálneho stavu hydratácie

Hyperhydratovaný pacient

- odhadnúť závažnosť hyperhydratácie (celkový prebytok tekutín)
- rozhodnúť sa, koľko tekutín je potrebné a možné počas nasledujúcich 24 hodín odstrániť (v závislosti od celkového prebytku tekutín, klinického stavu, TK, podávanej inotropnej liečby)

- spočítať hodinový príjem všetkých tekutín, nepodávať nepotrebné roztoky (najmä kryštaloidy)
- na prístroji nastaviť hodinovú UF (množstvo, ktoré plánujeme odstrániť za 24 hod. delené 24 + množstvo, ktoré plánujeme podať za hodinu)
- sledovať CVT a hemodynamiku, á 12 hodín prehodnotiť postup podľa aktuálneho stavu hydratácie
- v prípade potreby príliš veľkej hodinovej UF (> 350 ml/hod) môže dôjsť k hemodynamickej nestabilite, v takom prípade treba znížiť príjem tekutín (zniží sa potreba UF a zlepšiť tolerancia CRRT).

Algoritmus riadenia metabolickej bilancie u pacientov vyžadujúcich CRRT

1. Acidobázická rovnováha

- metabolická acidóza sa pri adekvátnej dávke CRRT upraví v priebehu 12 - 24 hodín
- nie je indikované podávanie NaHCO_3 (dôjde k prestreleniu do metabolickej alkalózy)
- NaHCO_3 je potrebné podávať iba pri výraznej acidóze ($\text{pH} < 7,0$) na začiatku CRRT, kým nedôjde k efektu eliminačnej terapie, je nutná kontrola acidobázy á 4 hodiny
- pri citrátovej antikoagulácii sa môže vyskytnúť metabolická alkalóza: v takom prípade je potrebné buď znížiť prietok krvi (o 10-20 ml/min) alebo zvýšiť prietok dialyzátu (o 100-200 ml/hod), v prípade metabolickej acidózy je postup opačný.

2. Draslík

- pri hyperkaliémii ($\text{K} > 5,5$ mmol/l) je potrebné vysadiť substituovanie kálie (inf. 7,5 % KCl, inf. Darrow, Hartmann, Ringer, Plasmalyte, Isolyte, pozor na koloidy, enterálnu a parenterálnu výživu, lebo tiež môžu obsahovať draslík)
- pri závažnej hyperkaliémii ($\text{K} > 6,0$ mmol/l) aplikujeme substitučné roztoky s nízkym obsahom draslíka (najvhodnejšie bezkáliové)
- pri hypokaliémii, normokaliémii a ľahkej hyperkaliémii (medzi 5,0 a 5,5 mmol/l) aplikujeme substitučné roztoky s K 4,0 mmol/l, resp. dodávame draslík do roztokov – 10 ml 7,5% KCl zvýši kaliémiu v 5 litrových roztokoch o 2 mmol/l
- poruchy draslíka môžu nastať aj pri nedostatočnej substitúcii.

3. Sodík

- natriémia sa upravuje k norme postupne v priebehu 24 - 48 hodín
- v prípade závažnej dysnatriémie ($\text{Na} < 120$ mmol/l alebo > 150 mmol/l) je rýchly posun natriémie nahor alebo nadol o > 2 mmol/hod nebezpečný, je potrebná postupná a pomalá úprava, preto je práve CRRT metódou voľby
- rýchlosť úpravy nátria je závislá od efektivity eliminačnej liečby
- pri kontinuálnych metodikách je riziko rýchlej zmeny natriémie minimálne.

4. Iné

- glukóza sa nachádza vo všetkých komerčne distribuovaných substitučných roztokoch
- substitučné roztoky obsahujú Na, K, Cl, Mg, Ca, glukózu, laktát, bikarbonát
- stopové prvky, vitamíny, P, aminokyseliny, lipidy a pod. je nutné substituovať osobitne.

Algoritmus riadenia antikoagulačnej liečby u pacientov vyžadujúcich CRRT

Pacient s **nízkym** rizikom krvácania

- pred CRRT vyšetriť hemokoagulačné parametre (najmä APTT)
- do arteriálnej linky prístroja aplikovať kontinuálnu infúziu heparínu v iniciálnej dávke 20 j/kg/hod.
- kontrola APTT á 4 - 6 hodín s úpravou dávky heparínu tak, aby bolo APTT predĺžené na 2-násobok normy.

Pacient so **stredným** rizikom krvácania

- iniciálna dávka heparínu je 10 - 15 j/kg/hod.
- APTT má byť predĺžené na 1,5-násobok normy

- inak identický postup.

Pacient s **vysokým** rizikom krvácania

- konzultovať hematológa
- pred CRRT vyšetriť hemokoagulačné parametre (najmä APTT)
- podávať nízkomolekulový heparín 1 - 2x denne podľa hmotnosti pacienta do arteriálnej linky prístroja (nie s. c.),
- kontrola antiXa a korekcia dávky nízkomolekulového heparínu
- alternatívou je regionálna citrátová antikoagulácia (CiCa).

Pacient s **aktívnym** krvácaním

- regionálna citrátová antikoagulácia (CiCa)
- alternatívou je žiadna antikoagulácia.

Formu antikoagulácie je nutné denne prehodnocovať podľa aktuálneho stavu pacienta (napr. krvácajúci pacient začne s regionálnou citrátovou antikoaguláciou a po troch dňoch liečby, keď už netrvá riziko krvácania, sa pokračuje v antikoagulácii nízkomolekulovým heparínom.

Nehematologické známky zrážania krvi pri CRRT

- pri zrážaní krvi v hemofiltri dochádza k postupnému zvyšovaniu tlaku pred filtrom, TMP a nakoniec venózneho odporu
- pri zrážaní krvi vo venóznom chytači bublín dochádza k vzostupu venózneho odporu
- k zvýšenému zrážaniu krvi v hemofiltri vedie vzostup filtračnej frakcie - pomer UF + substitúcia/prietok krvi (zadávať v rovnakých jednotkách) nad 20 %.

Regionálna citrátová antikoagulácia

Kontrolné vyšetrenia

- vyšetrenie Ca^{2+} z pacienta a z modrého odberového miesta prístroja („postfilter“) á 6 - 12 hodín
- vyšetrenie acidobázy á 6 - 12 hodín
- vyšetrenie celkového Ca minimálne raz á 24 hodín
- kumulácia citrátu sa prejavuje až po viac ako 24 hodinách liečby: narastá celková hladina Ca, pričom jeho Ca^{2+} je nízke napriek maximálnej podávanej dávke CaCl_2

Spôsoby korekcie

- úprava koncentrácie citrátu sa realizuje podľa vyšetrenia postfiltračného Ca^{2+} (podľa priloženej tabuľky)
- úprava koncentrácie CaCl_2 sa realizuje podľa vyšetrenia pacientovho Ca^{2+} (podľa priloženej tabuľky)
- metabolická acidóza sa upravuje zvýšením prietoku krvi alebo znížením prietoku dialyzátu
- metabolická alkalóza sa upravuje zvýšením prietoku dialyzátu alebo znížením prietoku krvi.

Ukončenie eliminačnej liečby (nie jej technické prerušenie) musí byť vždy konzultované s nefrológom. Pokiaľ dôjde k ukončeniu liečby a neskôr sa znova objaví indikácia, opäť je nutná nefrologická konzultácia.

Indikácie na skončenie CRRT

- vyrovnaná bilancia tekutín pri diuréze minimálne 0,5 - 1 ml/kg/hod.
- vymiznutie indikačných kritérií (netrvajú pôvodné dôvody na začatie CRRT) alebo ich podstatný ústup s predpokladaným pozitívnym vývojom (dá sa predpokladať, že po ukončení nedôjde k opätovnej potrebe eliminačnej liečby)
- komplikácia viazaná na eliminačnú liečbu
- hemodynamická stabilita.

Je potrebné sa riadiť komplexne zdravotným stavom pacienta a jeho vývojom v čase, odpoveďou na liečbu, potrebou podávania nefrotoxických liekov, inotropnej terapie, hemodynamickým stavom pacienta, atď.

CRRT sú výborné metódy liečby AKI, stále reprezentujú niektoré z technických možností, čo máme k dispozícii a nie všeliek. P.M.Palevsky (University of Pittsburgh,USA) v roku 2006 napísal : „Mnoho fundamentálnych aspektov manažmentu RRT pri ARF zostáva nezodpovedaných.“ V tejto súvislosti spomína napr. ako problematické predčasné začatie eliminačnej liečby, jasne nedokázanú prevahu nových modalít nad intermitentnou hemodialyzačnou liečbou. Nadšenie nad efektom kontinuálnej eliminačnej liečby pri sepse bolo u mnohých autorov vystriedané opatrnejším hodnotením (6). Ani v roku 2012 pri vydaní KDIGO odporúčaní na liečbu AKI sa tieto nejasnosti neodstránili a väčšina z uvedených otázok trvá aj dodnes.

Literatúra

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
2. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104:343-348.
3. Mehta RL, McDonald B, Gabbai F, Pahl M, Farkas A, Pascual MT, et al. Nephrology consultation in acute renal failure: does timing matter? *Am J Med* 2002;113:456-461.
4. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM, PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547-2553.
5. D'Intini V, Ronco C, Bonello M, Bellomo R. Renal replacement therapy in acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;1:145-157.
6. Palevsky PM. Dialysis modality and dosing strategy in acute renal failure. *Semin Dial* 2006;19:165-170.
7. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356,(9223):26-30.
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.

Akútna pankreatitída

Richard Koyš

Akútna pankreatitída je zápalové ochorenie prejavujúce sa pankreatickou autodigesciou. **Začína primárne ako aseptický zápal.** Klinický priebeh môže byť veľmi rôznorodý, od najčastejšie sa vyskytujúcej miernej formy s opuchom pankreatického tkaniva až po ťažkú nekrotizujúcu formu akútnej pankreatitídy s nekrózami pankreatického a peripankreatického tkaniva a krvácaním. **Ťažká akútna pankreatitída** spúšťa veľmi často multiorgánovú dysfunkciu a je spojená s vysokým rizikom vzniku lokálnych aj celkových komplikácií, ako je infekcia nekróz, infekcia peripankreatickej tekutiny, tvorba abscesov a pseudocýst. Môže progredovať do sepsy a multiorgánového zlyhania s vysokou úmrtnosťou. Vzhľadom na to je liečba ťažkých foriem veľmi náročná, vyžaduje multidisciplinárny prístup s hospitalizáciou pacienta na oddeleniach intenzívnej medicíny. Pacienti s ťažkou formou akútnej pankreatitídy, pokiaľ je to možné, by mali byť liečení na pracoviskách technicky a personálne vybavených na zvládanie komplikácií a so skúsenosťami s liečbou tohoto ochorenia.

1 Etiológia

Etiologicky je akútna pankreatitída najčastejšie spôsobená biliárnou litiázou alebo abúzom alkoholu. Pri nejasnej príčine treba však myslieť aj na iné, menej časté príčiny akútnej pankreatitídy. Výskyt pankreatitídy sa zvyšuje s vekom. Ak dôjde k akútnej pankreatitíde v prvej dekáde života, má v pozadí obvykle hereditárnu príčinu (napr. hypertriglyceridémia), infekciu alebo traumu. Etiológia akútnej pankreatitídy je uvedená v tabuľke 1.

Tabuľka 1. Etiológia akútnej pankreatitídy

| | |
|---|------------------|
| Cholelitiáza | 50 - 60 % |
| Abúzus alkoholu | 20 - 40 % |
| Idiopatická | 10 - 30 % |
| Hypertriglyceridémia | |
| Lieky (azathioprim, estrogény, kortikosteroidy – idiosynkratická reakcia) | |
| Abdominálna trauma | |
| Anomálie pankreasu (pancreas divisum) | |
| Peptický vred s penetráciou do pankreasu | |
| Infekcie (parotitída, coxsakie B) | |
| Ampulóm a iné nádory Vaterskej papily | |
| Dysfunkcia Oddiho zvierča | |
| Ischémia splanchnika pri šokových stavoch a pri intraabdominálnej hypertenzii | |
| Hyperparathyroidizmus, hyperkalcémia | |
| Iatrogénne poškodenie (operácie, endoskopia, ERCP, perkutánna biopsia) | |
| Autoimunitná pankreatitída | |
| Hereditárna pankreatitída | |

2 Klasifikácia

Podľa revidovanej atlantskej klasifikácie (2012) sa akútna pankreatitída delí na 3 základné klinické formy: **miernu, mierne závažnú a závažnú.** Pri **miernej forme** (80 %) ide o intersticiálnu edematóznú pankreatitídu. Je najčastejšou v klinickej praxi a prejavuje sa iba celkovým alebo lokalizovaným opuchom pankreatického parenchýmu bez ďalších ložiskových zmien. Nie sú prítomné orgánové zlyhanie ani lokálne komplikácie. **Mierne závažná akútna pankrea-**

titída môže mať okrem príznakov miernej pankreatitídy aj lokálne komplikácie (nekróza, tekutinová kolekcia, pseudocysta, absces) a orgánové zlyhanie je len krátkodobé (menej ako 48 h). **Ťažká akútna pankreatitída** sa okrem vyššie uvedených príznakov prejavuje orgánovým zlyhaním (MOFS) dlhším ako 48 hodín a môže končiť úmrtím pacienta.

3 Patofyziológia

Akútna pankreatitída je primárne neinfekčné zápalové ochorenie pankreasu. Presný mechanizmus vzniku akútnej pankreatitídy nie je úplne známy. Vznik a vývoj akútnej pankreatitídy je možné rozdeliť do troch štádií:

1. fáza - dochádza k predčasnej aktivácii trypsínu vo vnútri acinárnych buniek tkaniva pankreasu. Z výsledkov štúdií vyplynuli dva spúšťacie mechanizmy: rozštiepenie trypsinogenu na trypsin s pomocou lyzozomálnej hydrolázy (katepsin B), alebo zníženie aktivity intracelulárneho inhibítora pankreatického trypsínu.

2. fáza – akonáhle je trypsin aktivovaný, aktivuje ďalšie enzýmy (fosfolipázu, chymotrypsín, elastázu), ktoré vedú k ďalšej progresii autodigestie a poškodeniu pankreatického tkaniva; tie sú určujúce pre rozsah poškodenia pankreasu.

3. fáza - spúšťa sa extrapancreatická systémová zápalová odpoveď (SIRS). K včasným príznakom rozvoja syndrómu generalizovanej zápalovej odpovede patrí:

1. extravazácia tekutín (poškodenie endotelu, únik bielkovín do interstícia, edémy, hypotenzia a hypoperfúzia tkanív)

2. cirkulačné zlyhávanie (mohutná stresová odpoveď, spočiatku hyperdynamická cirkulácia, následne cievná paralýza a deplécia intravazálneho objemu, následne hypotenzia, hypoperfúzia tkanív s ohrozením perfúzie splachníku a konečne srdcová dysfunkcia a zlyhávanie)

3. renálne zlyhávanie (fyziologické zníženie diurézy, pri cirkulačnom zlyhávaní a generalizovanom poškodení endotelu dochádza k poškodeniu nefrónov a vzniku akútneho renálneho zlyhania)

4. porucha koagulačnej rovnováhy (spočiatku dochádza k hyperaktivácii prokoagulačných a antikoagulačných systémov, v prostredí poškodenia endotelu dochádza k prokoagulačnému stavu s tvorbou trombov v mikrocirkulácii. Známkou prebiehajúcej konzumpcie je po prvotnom zvýšení náhly pokles počtu trombocytov. Paralelná aktivácia fibrinolytického systému sa prejaví zvýšením hladiny fibrín-degradačných produktov. Konečným stavom je neschopnosť ďalšieho zrážania s následnou manifestnou poruchou koagulácie.

5. Porucha funkcie GITu – sliznica čreva je mimoriadne zraniteľná, kapilárna sieť črevného kľku predstavuje zvlášny druh protiprúdového mechanizmu, ktorého následkom je rýchly vznik ischemie aj pri malom poklese prietoku krvi s poruchou rezorpčnej funkcie, epitelovej mukóznej integrity a následnej bakteriálnej translokácie. Manifestná porucha gastrointestinálneho traktu je už prejavom jeho pokročilej dysoxie. Dochádza aj k depresii celkovej imunitnej kapacity vzhľadom na imunologickú funkciu GITu.

6. Respiračné zlyhávanie – dochádza k poškodeniu pľúc z mimopľúcnej etiológie. Poškodenie endotelu a zníženie onkotického tlaku plazmy spôsobuje extravazáciu a opuch interstícia, dochádza k vzniku fluidothoraxu a zvýšený intraabdominálny tlak vedie k vysokému stavu bránic. Dochádza k poklesu funkčnej reziduálnej kapacity, vzniku kompresívnych atelektáz a zhoršeniu ventilačno-perfúzneho pomeru. Dochádza k mikrotrombotizácii v pľúcach s pľúcnou

4 Anamnéza a klinické prejavy

Anamnesticky môžeme od pacienta zistiť, že nástupu ťažkostí predchádzala diétna chyba (často tučné jedlo) alebo nadmerné požívanie alkoholu, tiež môže pacient udávať biliárne ťažkosti alebo v minulosti zistenú cholecystolitíazu. Je potrebné sa pýtať pacienta na nedávne operačné alebo iné invazívne výkony (napr. ERCP) alebo rodinnú anamnézu hypertriglyceridémie a ochorení pankreasu. Treba tiež pátrať po tupom poranení brucha v predchorobí a prítomnosti autoimunného ochorenia.

Hlavným symptómom, ktorý privádza pacienta k lekárovi je **bolesť**. Ide o bolesti nadbruška pásovitého charakteru šíriace sa do chrbta. Vyskytovať sa môžu viac vpravo alebo viac vľavo, podľa toho, ktorá časť pankreasu je postihnutá. Približne v polovici prípadov bolesť zasahuje priamo cez brucho do chrbta. Môžeme ju charakterizovať ako bolesť tupú, unavujúcu a pretrvávajúcu. Zvyčajne vzniká náhle, postupne zvyšuje svoju intenzitu, až dosiahne konštantnú úroveň. Často sa tiež môže vyskytnúť hnačka. Poloha pacienta môže byť tiež dôležitá, pretože ťažkosti sa často znižujú v polohe v sede s naklonením dopredu. Táto úľava je však zvyčajne dočasná. Býva prítomný neklud a agitácia, alterácia vedomia. Trvanie bolesti varíruje, ale typicky trvá viac ako jeden deň. Býva prítomná nauzea alebo aj vracanie a tiež nechutenstvo, zastavenie odchodu plynov a stolice; teplota býva len ľahko zvýšená alebo je pacient spočiatku afebrilný. Pri progresii ochorenia sú príznaky peritonitídy, difúzna bolestivosť brušnej steny, tachykardia, oligo až anúria. Pri fulminantnom priebehu sa môže rýchlo rozvinúť šokový stav.

Pri fyzikálnom vyšetrení možno zistiť zvýšenú teplotu (76 %) a tachykardiu (65 %). Môže sa vyskytnúť aj hypotenzia. Citlivosť brucha a svalové napätie (68 %), a distenzia (65 %) sú zaznamenané u väčšiny pacientov; peristaltika je často oslabená alebo vymiznutá pre paralýzu žalúdka alebo kolon transversum; napätie brušnej steny je viac zvýraznené v oblasti horného brucha. Menej pacientov má prejavy žltacky (28 %), ktorá býva spôsobená obštrukciou spoločného žlčovodu (napr. kameňom alebo opuchom). Niektorí pacienti majú dýchavicu (10 %), ktorá môže byť spôsobená dráždením bránice (následkom zápalu), pleurálnymi efúziami, alebo vážnejšími príčinami ako je napríklad ARDS; tachypnoe sa tiež môže vyskytovať. Auskultácia pľúc môže odhaliť bazálne šelesty, najmä v ľavých pľúcach. V ťažkých prípadoch je prítomná hemodynamická nestabilita (10 %) a niekedy sa vyvinie hemateméza alebo meléna (5 %); pacienti so závažnou akútnou pankreatitídou sú často bledí, diaphoretickí a apatickí. Niekedy sa na končatinách môžu objaviť svalové spazmy následkom hypokalciémie. Niekoľko **nie bežných** fyzikálnych nálezov je spojených s ťažkou nekrotizujúcou pankreatitídou: Cullenov príznak je modravé sfarbenie okolo pupka, ktoré spôsobuje hemoperitoneum. Grey-Turnerov príznak je červeno-hnedé sfarbenie okolo bokov následkom retroperitoneálnej krvi disekujúcej do tkanív, častejšie pacienti môžu mať načervenalý erytém na bokoch následkom extravazácie pankreatického exsudátu. Erytematózne kožné noduly môžu byť následkom lokálnej podkožnej tukovej nekrózy; tieto zvyčajne nie sú väčšie ako 1 cm a typicky sú lokalizované na povrchu kože extenzorov; niekedy je vidieť polyartritídu, zriedkavo možno vidieť u ťažkej pankreatitídy abnormality pri fundoskopickom vyšetrení. Takzvaná Purtscherova retinopatia je ischemickým poškodením sietnice, zdá sa spôsobeným aktiváciou komplementu a aglutináciou krvných buniek v cievach retiny. Môže spôsobiť dočasnú alebo trvalú slepotu.

5 Diagnostika

Stanovenie diagnózy vychádza z **anamnestických údajov, klinického nálezu, laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení.**

5.1 Laboratórne testy: sérová amyláza sa vyšetruje najčastejšie. Jej vzostup nastáva počas 6 - 12 hodín od vzniku ťažkostí, ale rýchlo dochádza k poklesu, počas 10 hodín, u nekomplikovaného priebehu dochádza k normalizácii počas 3 - 5 dní. Sérové amylázy sú nešpecifický nález, pre rozvoj akútnej pankreatitídy svedčí, ak je hodnota aspoň 3x vyššia ako horná fyziologická hranica. U ťažkých nekrotizujúcich pankreatitíd sa ale môže tiež hladina sérových amyláz normalizovať. Sérová lipáza je pre svoju senzitivitu pre diagnostiku výrazne lepšia, dosahuje až 85 - 100 %. Vyšetruje sa hlavne počas prvých troch dní ochorenia.

Sérové amylázy a lipázy môžu byť zvýšené aj u pacientov s čerstvým poškodením mozgu (napr. cievna príhoda alebo trauma mozgu). Títo pacienti sú vo všeobecnosti liečení na jednotke intenzívnej starostlivosti a vyžadujú umelú pľúcnu ventiláciu. Zvýšenie hladiny pankreatických enzýmov môže narastať a klesať počas mnohých dní a týždňov. Zvýšenie sa pokladá za následok hyperstimulácie pankreasu centrálnym mechanizmom, ale žiadne dôkazy akútnej pankreatitídy nie sú prítomné na zobrazovacích vyšetreniach.

K základným vyšetreniam patria tiež triacylglyceroly (TAG), kalcium a pečenové testy. Ostatné zápalové markery (cytokíny, CRP a prokalcitonín sú nešpecifické).

5.2 Brušná ultrasonografia (USG) môže pomôcť, ale možnosti sú limitované a iba orientačné. Podmieňuje to konštitúcia pacienta, intraabdominálna distenzia a samotný lokálny nález v bruchu. Môže ukázať zväčšený a hypoechogénny pankreas (klasický obraz edematózneho akútnej pankreatitídy) a odhaliť litiázu s dilatáciou žlčových ciest. Vykonáva sa opakovane, ak bolo prvé vyšetrenie málo priekazné. Ak je USG vyšetrenie nepriekazné a klinický stav pacienta sa zhoršuje, je indikované skoré vyšetrenie počítačovou tomografiou.

5.3 Počítačová tomografia (CT) je najdôležitejšie zobrazovacie vyšetrenie v diagnostike akútneho zápalu pankreasu a pridružených komplikácií. Dokáže zobrazit' rozsah poškodenia pankreasu – opuch, nekrózy, peripankreatické zmeny. Využíva sa tzv. CT severity index, ktorý pomocou bodovania predikuje rozsah morbiditu a mortality (tab. 2).

Tabuľka 2. Balthazarove CT kritériá akútnej pankreatitídy

| Natívne CT | Skóre |
|--|-------|
| A normálny pankreas | 0 |
| B fokálne alebo difúzne zväčšenie pankreasu | 1 |
| C nehomogénny pankreas a peripankreatický zápal | 2 |
| D zväčšený pankreas s kolekciami tekutiny v prednom pararenálnom priestore | 3 |
| E kolekcia tekutiny aspoň vo dvoch kompartmentoch | 4 |
| CT s kontrastom | |
| Nekróza 0 % | 0 |
| Nekróza 30 % a menej | 2 |
| Nekróza 30 – 50 % | 4 |
| Nekróza nad 50 % | 6 |
| CT stupeň (0 - 4) + nekróza (0 - 6) = celkové skóre | |

V novom názvosloví CT nálezov akútnej pankreatitídy sa používajú termíny: **akútna peripankreatická kolekcia (APFC)** – homogénna tekutina ohraničená peripankreatickými fasciami, vyskytujúca sa vo včasnej fáze ochorenia, z ktorej sa môže vyvíjať pseudocysta. **Akútna nekrotická kolekcia (ANC)** – vyvíjajúca sa v prvých 4 týždňoch, obsahuje tekutinu a nekrotické tkanivo, vzniká z nekrózy pankreasu alebo peripankreatického tkaniva. **Ohraničené nekrózy (walled-off necrosis, WON)** – po 4 týždňoch, nekrotické dobre ohraničené pankreatické a peripankreatické tkanivo.

Indikáciou k CT vyšetreniu sú: nejasná diagnóza, výrazné klinické známky na bruchu, Ranso-novo skóre nad 3 body (pozri tab 3), APACHE II nad 8 bodov, nelepšiaci sa stav po 72 hodinách konzervatívnej liečby, akútne zhoršenie po predchádzajúcom klinickom zlepšení. Ak nie je podozrenie na život ohrozujúce komplikácie, ako je perforácia GIT-u alebo krvácanie, je vhodné k CT vyšetreniu pristúpiť najskôr po 72 hod od začiatku príznakov. Dôvodom je čas potrebný na vyzretie nekróz parenchýmu tak, aby boli na CT zachytené. Skoršie vykonanie CT vyšetrenia je zaťažované možnosťou falošne negatívneho nálezu. Ohrozuje tiež funkciu obličiek podaním kontrastnej látky. Kontrastné vyšetrenie je však kľúčové na odhalenie nekrózy pankreasu a komplikácií pankreatitídy ako je flegmóna, pseudocysta, trombóza lienálnej žily, tepnová alebo žilová pseudoaneuryzma. Štúdie dokazujú i zhoršenie nekróz pri použití kontrastu; senzitivita CT vyšetrenia k detekcii nekróz v prvých 48 hodinách je 70%, bezprostredné CT je preto indikované iba pri diagnostických pochybnostiach alebo pri zhoršovaní stavu v priebehu prvých 72 - 96 hodín liečby.

6 Diferenciálna diagnóza

Čo najskoršie diferenciálne diagnostické rozpoznanie pacientov s ťažkou akútnou pankreatitídou je kriticky dôležité pre dosiahnutie optimálneho liečebného výsledku. Je nutné uvažovať

o perforácii gastroduodenálneho vredu, akútnej cholecystitíde, spodnom infarkte myokardu, akútnej peritonitíde, makroamylazémii, makrolipazémii, malabsorbčných syndrómoch a procesoch, akútnej mezenterálnej ischémii, ARDS, bakteriálnej pneumónii, gastroenteritíde, cholelitiáze, karcinóme žalúdka, syndróme dráždivého čreva, karcinóme pankreasu, pankreatickej pseudocyste, vírusovej hepatitíde.

7 Skórovacie systémy

Závažnosť akútnej pankreatitídy možno predikovať podľa príjmového **APACHE 2 skóre**. Behom prvých 48 hodín od vzniku akútnej pankreatitídy sa tiež používa vyhodnocovanie závažnosti priebehu pomocou **Ransonovho skóre** (tab. 3) a **Glasgowského skóre** (tab. 4) V zobrazovacích metódach sa používa vyššie spomenuté **Balthazarove CT skóre**. Ak sa u Ransonovho skóre splnia tri a viac kritérií, je prepoklad ťažkého priebehu.

Tabuľka 3. Modifikované Ransonovo skóre

| Pri prijatí | | Po 48 hodinách | |
|-------------|------------------------------|------------------------|-------------|
| Vek | > 55 rokov | Pokles hematokritu | > 10 % |
| Leukocyty | > $16 \times 10^9/l$ | Ca | < 2 mmol/l |
| Glykémia | > 11,1 mmol/l | Deficit báz | > 5 mmol/l |
| LDH | > 350 IU/l (5,8 μ kat/l) | S-urea | > 16 mmol/l |
| AST | > 210 IU/l (3,5 μ kat/l) | Sekvestrovaná tekutina | > 6 litrov |
| | | PaO ₂ | < 60 mmHg |

Tabuľka 4. Glasgowské skóre

| | |
|------------------|-------------------------------|
| Vek | > 55 rokov |
| Leukocyty | > $15 \times 10^9/l$ |
| Glykémia | > 10 mmol/l |
| S-urea | > 16 mmol/l |
| AST | > 100 IU/l (1,66 μ kat/l) |
| LDH | > 600 IU/l (9,96 μ kat/l) |
| PaO ₂ | < 60 mmHg |
| Ca | < 2 mmol/l |

8 Liečba

V liečbe pacientov s akútnou pankreatitídou sa preferuje pokiaľ možno konzervatívny postup. Dôležité je monitorovanie pacienta podľa jeho klinického stavu a štádia ochorenia na primerane technicky a personálne vybavenom oddelení. Pacienti s ľahkou formou môžu byť hospitalizovaní na štandardných lôžkach na interných alebo chirurgických oddeleniach. Pacienti so závažnými príznakmi od úvodu ochorenia, alebo s progresiou ochorenia do závažného stavu musia byť hospitalizovaní na jednotke intenzívnej starostlivosti a pokiaľ je to potrebné aj na oddeleniach anestéziológie a intenzívnej medicíny.

Základné piliere liečby tvoria:

- primeraná tekutinová resuscitácia
- nutričná podpora
- adekvátne analgézia
- liečba metabolických komplikácií (napr. hyperglykémia a hypokalciémia)
- v indikovaných prípadoch antibiotická liečba
- liečba lokálnych alebo infekčných komplikácií konzervatívnymi alebo invazívnymi postupmi.

Pri alterácii celkového stavu, rozvoji multiorgánového zlyhania a sepsy komplexná resuscitačná starostlivosť s multidisciplinárnym prístupom. V súčasnosti sa nepoužíva žiadna špecifická liečba akútnej pankreatitídy.

8.1 Mierna akútna pankreatitída

Medikamentózna liečba miernej akútnej pankreatitídy je relatívne priamočiara. Pacient je udržiavaný bez perorálneho príjmu a je poskytovaná intravenózna tekutinová liečba. Sú podávané analgetiká na liečbu bolesti. Antibiotiká vo všeobecnosti nie sú indikované. Ak sú sonograficky dokázané žľčovú kamene, alebo ak je za príčinu pankreatitídy považovaná biliárna príčina, mala by sa vykonať cholecystektómia počas tej istej hospitalizácie. Živenie by sa malo zahájiť enterálne akonáhle sa vyrieši nechutenstvo a bolesť. Malo by sa začať diétou s obmedzením tukov a nie je potrebný obligátny štart živenia čírou tekutou stravou. Systematické prehľady a metaanalýzy ukazujú, že podávanie enterálnej stravy môže znižovať mortalitu a infekčné komplikácie v porovnaní s parenterálnou výživou. Hoci ideálne časovanie začatia enterálnej výživy nie je stanovené, podanie do 48 hodín sa zdá byť bezpečné a tolerované. Edematózna forma sa obvykle vyrieši podpornou liečbou behom pár dní, väčšina chorých nevyžaduje špeciálnu liečbu

8.2 Ťažká akútna pankreatitída

Ťažká nekrotizujúca akútna pankreatitída je život ohrozujúci stav. Pacienti vyžadujú intenzívnu starostlivosť a monitorovanie vitálnych funkcií. Počas hodín až dní sa môžu vyvinúť početné komplikácie (napr. šok, respiračné zlyhanie, renálne zlyhanie, gastrointestinálne krvácanie, alebo multiorgánové zlyhanie). Cieľom medicínskeho manažmentu je poskytovať agresívnu podpornú tekutinovú liečbu, analgetickú liečbu, nutričnú podporu a liečbu na obmedzenie infekcie a superinfekcie (cholangoitída, infikovaná nekróza). Ak je to potrebné, pacienti sú liečení aj umelou pľúcnou ventiláciou a eliminačnými metódami. Prebieha snaha o zistenie etiológie pankreatitídy a následnú primeranú liečbu komplikácií. Pacienti môžu byť prepustení, keď sú bolesti dobre kontrolované perorálnymi analgetikami, keď sú schopní prijímať perorálne potravu, ktorá pokrýva ich kalorické potreby a všetky komplikácie boli adekvátne vyriešené.

8.2.1 Úvodná podporná liečba tekutinovou resuscitáciou

Pacienti s akútnou pankreatitídou strácajú veľké množstvá tekutín do tretieho priestoru, do retroperitonea a vnútrobrušných priestorov. Toto vyžaduje promptnú intravenóznú hydratáciu počas prvých 24 hodín. Hlavne vo včasnej fáze ochorenia je zdá sa výhodná agresívna tekutinová liečba. Zabraňuje poruche mikrocirkulácie. Hemokoncentrácia je spojená s vyššou letalitou a rozsiahlejšími nekrotizáciami. Liečba však nemôže byť nadmerná. Nie je všeobecná dohoda definitívne uprednostňujúca kryštaloidy pred koloidmi, mali by sa však uprednostňovať balancované roztoky. Resuscitácia by mala byť dostatočná na udržanie hemodynamickej stability. Zvyčajne to znamená podanie niekoľkých litrov tekutín ako bolus (možno podať bolus 20 ml/kg) nasledovaných kontinuálnou infúziou v dávke 250 - 500 ml/h počas 48 hodín. Arteriálny tlak, centrálny venózný tlak, pľúcnicový tlak v zaklínení a diuréza ($> 0,5$ ml/kg/h) môžu byť použité ako ukazovatele dostatočnej hydratácie. Zvýšená pozornosť musí byť venovaná príznakom prevodnenia, čo vedie k tekutinovému preťaženiu (pľúcny edém, periférne edémy), ktoré zhoršuje celkový stav pacienta a výsledok liečby (zhoršovanie edému a tým znižovanie pankreatického tkaniva). Naopak, nedostatočná tekutinová resuscitácia vedie k rýchlemu zhoršovaniu celkového stavu v dôsledku progresie MODS, ktorá môže vyústiť v rýchle zlyhanie základných životných funkcií u ťažko prebiehajúcej akútnej pankreatitídy.

8.2.2 Nutričná podpora

U pacientov s miernou nekomplikovanou pankreatitídou nebol zaznamenaný žiadny benefit z nutričnej podpory a energetický príjem získaný z intravenózneho podávania 5% dextrózy postačuje. Perorálne živenie by malo byť zahájené hneď ako sa vyriešia pacientova bolesť a anorexia. Žalúdočková sonda je potrebná len u pacientov s vracaním a ileom.

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou pankreatitídou je vhodné začať nutričnú podporu tak skoro počas liečby, akonáhle to stabilizácia tekutinových a hemodynamických parametrov

dovolí, podľa individuálnej tolerancie pacienta (ústup bolesti a pocit hladu). Zdá sa, že nie je rozdiel medzi nazogastrickou a v minulosti viac preferovanou nazojejunálnou sondou. Vhodná je diéta s obmedzením tukov (napr. Beginova diéta). Preferujú sa polymérne prípravky. Podávanie glutaminu, probiotík a imunonutricia je zdá sa bez efektu. Možno podávať aj štandardné diéty, ak sú tolerované. Ak nie je tolerovaná výživa nazogastrickou sondou, možno sa pokúsiť o živenie nazojejunálnou sondou. Úplná paranterálna výživa (TPN) môže byť nutná, keď pacient nie je schopný plniť svoje kalorické potreby perorálne alebo sondou. TPN roztoky by mali obsahovať tukové emulzie v množstve dostatočnom na prevenciu deficitu esenciálnych mastných kyselín. TPN by mala nahrádzať enterálnu výživu len na nevyhnutné obdobie, pretože počas TPN dochádza k alterácii bariérovej funkcie čreva, zvyšuje sa riziko infekčných komplikácií a sepsy. Totálna paranterálna výživa je nutná napríklad pri dlhodobej paralýze čreva, ponechanej laparostomii a opakovaných chirurgických zákrokoch v oblasti brucha. Enterálna výživa je podľa súčasných údajov bezpečná, lacnejšia a výhodnejšia z pohľadu infekcie, nutnosti chirurgického zákroku a dĺžky hospitalizácie. Všeobecne sa treba vyhýbať nadmernému prívodu živín a dbať na kontrolu glykémie. Ak je potrebný chirurgický zákrok pre diagnostiku alebo riešenie komplikácií ochorenia, je možné vykonať počas operácie jejunostomiu na zabezpečenie živenia pacienta. Nutričné odporúčania podľa Európskej spoločnosti pre paranterálnu a enterálnu výživu (ESPEN) sú v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Nutričné odporúčania u akútnej pankreatitídy podľa ESPENU

| |
|--|
| Mierna akútna pankreatitída |
| 2. - 5. deň: hladovka, liečba príčiny pankreatitídy, analgetiká, hydratácia (elektrolyty, glukóza) |
| 3. - 7. deň: diéta bohatá na sacharidy, stredné množstvo proteínov |
| Od 7. dňa normálna diéta |
| Ťažká akútna pankreatitída |
| - tekutiny 5 - 10 litrov/deň |
| - energia 25 - 35 kcal/kg/deň |
| - proteíny 1,2 - 1,5 g/kg/deň |
| - glukóza 3 - 6 g/kg/deň |
| - lipidy 2 g/kg/deň |

8.2.3 Analgetiká

Kontrola bolesti je základom pre kvalitnú starostlivosť o pacienta. Zaisťuje pacientovi komfort, uľahčuje toaletu dýchacích ciest a má sedatívne účinky, ktoré sú užitočné aj u pacientov, ktorí utrpeli traumou alebo majú bolestivé lézie. Nekontrolovaná bolesť môže prispievať k hemodynamickej nestabilite. Paracetamol ako periférne účinkujúce analgetikum je liek voľby pre stredne silnú bolesť a zvýšenú telesnú teplotu. Tramadol (centrálne pôsobiace analgetikum) možno použiť pre stredne silnú a silnú bolesť. Inhibuje ascendentné dráhy bolesti, narušuje vnímanie bolesti a aj odpoveď na ňu. Tiež inhibuje spätné vychytávanie noradrenalinu a serotonínu. V intenzívnej starostlivosti často používame analgosedáciu sufentanilom. Možno použiť aj kontinuálnu epidurálnu analgéziu, ale je potrebné počítať s jej rizikami, napr. možnosťou vzniku spinálneho alebo epidurálneho abscesu, najmä v súvisi s infikovanými pankreatickými nekrotázami a možným hematogénnym rozsevom baktérií. Vhodný je aj multimodálny prístup.

8.2.4 Antibiotiká

Preventívne podávanie sa neodporúča. Vzostup teploty nie je indikáciou, pretože najmä v skorých štádiách ochorenia je zvýšená teplota nešpecifickým príznakom prebiehajúcej zápalovej reakcie, ktorá zvyčajne nie je odozvou na infekciu. Indikáciou nie je výpotok, predikcia závažného stavu ani nektróza. Možno o ich podaní uvažovať pri rozsiahlych nekrotázach (viac ako

30 - 50 % pankreasu). Liečba je indikovaná pri infikovaných nekrózach a exsudátoch. Aminoglykozidy majú zlú penetráciu. Ureidopenicilíny a cefalosporíny tretej generácie majú stredne dobrú penetráciu a sú vhodné proti Gram-negatívnym baktériám. Ceftriaxon je cefalosporín so širokým spektrom aktivity proti Gram-negatívnym baktériám; má nižšiu efektivitu proti gram-pozitívnym organizmom a vyššiu účinnosť proti rezistentným organizmom.

Chinolóny a karbapenémy majú dobrú penetráciu a sú vhodné proti Gram-pozitívnym aj Gram-negatívnym baktériám a tiež anaeróbom. Karbapenémy sa používajú na pokrytie mikroorganizmov, ktoré môžu rásť pri biliárnej pankreatitíde a akútnej nekrotizujúcej pankreatitíde. Pravdepodobné bakteriálne zloženie v infikovaných nekrózach je uvedené v tabuľke 6. Črevné anaeróbne a aeróbne mikroorganizmy sú často príčinou infekcií pankreasu. Ak sú získané citlivosti z kultivácií, antibiotický režim sa nastaví podľa nich. Karbapenémy sa vyznačujú veľkou potenciou a širokým antimikrobiálnym spektrom oproti ostatným beta-laktámovým antibiotikám. Používajú sa na liečbu infekcií zapríčinených viacerými druhmi mikroorganizmov, kde iné látky neposkytujú dostatočné pokrytie svojim účinkom alebo sú kontraindikované pre svoju potenciálnu toxicitu.

Metronidazol má dobrú penetráciu a je vhodný proti anaeróbom. Problémom podávania antibiotík sú vedľajšie účinky, rozvrat endogénnej flóry a vznik rezistencie.

Tabuľka 6. Druhy infekčných agens v nekrózach pankreasu

| Nekrózy – predisponujúce miesta pre infekciu | |
|--|-----------|
| Gram negatívne baktérie | 35 - 55 % |
| Gram pozitívne baktérie | 20 - 35 % |
| Anaeróbne baktérie | 8 - 15 % |
| Kvasinky | 20 - 25 % |

Mykotické superinfekcie sa zvyknú vyvinúť v neskoršom klinickom vývoji, hoci riziko sa pravdepodobne preceňuje. Záverom je, že antibiotická profylaxia u ťažkej pankreatitídy je kontroverzná. V súčasnosti rutinné použitie antibiotík ako profylaxie proti infekcii u ťažkej akútnej pankreatitídy nie je odporúčané.

Infekcie u ťažkej akútnej pankreatitídy

Sú hlavnou príčinou následnej morbidity a mortality. U viac ako 30% chorých s nekrotizujúcou formou dôjde k infekcii nekroz, obvykle počas druhého týždňa od jej vzniku. Dokazuje sa najčastejšie CT navigovanou punkciou tenkou ihlou a aspiráciou nekrotického tkaniva pri známkach sepsy alebo pri zhoršovaní klinického stavu. Tiež kultiváciami z perkutánne alebo endoskopicky zavedených drénov. Najčastejším agensom sú Gram-negatívne kmene, ktoré kolonizujú gastrointestinálny trakt. Zahájenie antibiotickej liečby je odporúčané pri veľkom rozsahu nekroz. Antibiotická liečba je potrebná pri infekcii nekroz pankreasu a cholangitíde, infikovaní pseudocysty alebo peripankreatického výpotku.

8.2.5 Nové farmakologické možnosti

Hoci úloha, ktorú hrajú cytokíny v syndróme systémovej zápalovej odpovede sa zdá byť dôležitá, veľká klinická štúdia na lexipafant (antagonistu doštičky aktivujúceho faktora) nedokázala žiadny benefit u pacientov s ťažkou akútnou pankreatitídou. Pretože v zápalovej odpovedi sú zahrnuté viaceré cesty, je potrebný ďalší výskum na definovanie, ktoré cytokíny alebo kombinácia cytokínov by mali byť použité s cieľom zlepšiť komplikácie akútnej pankreatitídy. Ako potenciálna liečba akútnej pankreatitídy bola skúšaná liečba smerovaná proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF- α). Klinické štúdie zatiaľ neurčili jej význam v tejto indikácii.

8.2.6 Chirurgické a endoskopické intervencie

Štúdie na pacientoch s nekrotizujúcou pankreatitídou a infikovanými nekrotickými tkanivami zistili, že **postupný liečebný algoritmus** (pozostávajúci z perkutánnej drenáže nasledovanej, ak

je to potrebné, minimálne invazívnou retroperitoneálnou nekrektómiou) má lepšie výsledky, ako štandardná starostlivosť s otvorenou nekrektómiou. Pacienti, ktorí boli liečení týmto postupným algoritmom mali nižší výskyt veľkých komplikácií (novovzniknutý nástup multiorgánového zlyhania, multisystémové komplikácie, perforácia dutých orgánov, enterokutánna fistula, alebo krvácanie) a nižšiu mortalitu.

Chirurgické intervencie, či minimálne invazívne, alebo konvenčné otvorené techniky, alebo endoskopické intervencie sú indikované, ak sú prítomné riešiteľné anatomicke a infekčné komplikácie (napr. akútna nekrotizujúca pankreatitída, u ktorej sa exciduje nekrotická flegmóna a tým sa limituje potenciálne ložisko sepsy, infikovaná nekroza alebo pseudocysta, infikované peripankreatické výpotky alebo tkanivá, choledocholitiáza alebo cholangitída, hemoragická pankreatitída, u ktorej je potrebná chirurgická kontrola krvácania).

Antibiotická liečba samotná nie je dostatočná na dosiahnutie vyliečenia. Súčasný trend, ak je to možné, je založený na konzervatívnom postupe. U cýst a abscesov má prednosť CT alebo USG navigovaná vonkajšia drenáž obvykle počas tretieho až štvrtého týždňa, väčšie chirurgické intervencie nie sú indikované. Ale zlyhanie tejto liečby je bežné; vtedy sa vyžaduje chirurgický debridment a drenáž. Ak pseudocysta komunikuje s pankreatickým dutým systémom, perkutánna drenáž slúži ako dočasné opatrenie, ktoré môže neskôr viesť k úspešnej endoskopickej alebo chirurgickej intervencii. Možno ich riešiť endoskopicky s transpapilárnymi alebo transmurálnymi technikami.

Ak zobrazovacie a laboratorne nálezy svedčia pre ťažkú akútnu biliárnu pankreatitídu, ktorá neodpovedá na podpornú liečbu alebo je spojená s ascendentnou cholangitídou so zhoršujúcimi sa symptómami a príznakmi obštrukcie, je indikovaná skorá **endoskopická retrográdna cholangiopankreatografia (ERCP)** so sfinkterotómiou a extrakciou kameňa, prípadne zavedením stentu. Rutinné ERCP by sa nemalo robiť u chorých, kde nebola dokázaná obštrukcia žľčových ciest. Pigtail nazopankreatickú sondu možno zaviesť do dorzálneho ductu prípadne aj von do retroperitoneálnej tekutinovej kolekcie. Druhý koniec tuby možno pripojiť na odsávacie zariadenie a monitorovať odsávanie tekutiny. Perkutánou drenážou sa odstraňujú lokálne tekutinové kolekcie z brušnej dutiny alebo retroperitoneálneho priestoru.

Pri náraste peripankreatických nekroz, výpotku a distenzii čriev môže dochádzať k narastaniu intraabdominálneho tlaku a rozvoju kompartment syndrómu (intraabdominálny tlak nad 25 mm Hg). Vtedy je obvykle indikovaná **dekompresívna laparotómia**.

V prípade sterilných nekroz pankresu je možné postupovať konzervatívne počas 2 - 3 týždňov, až potom zvážiť debridment pri perzistujúcej bolesti alebo zhoršovaní klinického stavu. Debridment je možné alternatívne riešiť podľa vlastného nálezu, chirurgicky pri laparotómii alebo perkutánne alebo endoskopicky urobenou drenážou.

Pri dysrupcii pankreatického ductu dochádza k **poškodeniu pankreatického ductálneho systému**, čo umožňuje pankreatickej šťave unikať zo žľazy. Náhly vznik hypokalciémie alebo rýchly vzostup retroperitoneálnej tekutiny na CT je podozrivý z tejto situácie. Ak zobrazovacie metódy poskytujú potvrdzujúce dôkazy, situácia je spočiatku riešená perkutánnym zavedením drénov do tekutinových kolekcii pod sonografickou alebo CT kontrolou. Amyláza alebo lipáza v drénovanej tekutine vo vysokých hodnotách je veľmi podozrivá z prítomnej dysrupcie ductov. ERCP dokáže potvrdiť diagnózu a poskytuje možnosti liečby. Transpapilárne umiestnenie stentu alebo preferované umiestnenie nazopankreatickej sondy pripojenej na odsávacie zariadenie môže úspešne liečiť úniky odstránením tonusu sfinktera a zmenou dynamiky toku tekutiny a umožniť hojenie ductu. Niekedy je únik spojený so stenózami v blízkosti ústia choledochu, ktoré sú tiež vhodné na endoskopickú liečbu. Ak je prítomný perzistentný únik v oblasti chvosta žľazy, je preferovaná distálna pankreatektómia. Ak je prítomný únik v hlave žľazy, Whippleova operácia je metódou voľby.

Optimálne pre pacientov prijatých s pankreatitídou, spôsobenou žľčovými kameňmi, je podstúpiť **cholecystektómiu** pred prepustením. Je to lepšie, ako to plánovať na neskorší čas po prepustení. Pacienti, prepustení po biliárnej pankreatitíde bez cholecystektómie, sú vo vysokom riziku novovzplanutia pankreatitídy. Aboulian a kol zistili, že u pacientov s miernou biliárnou pankreatitídou s kameňmi, vykonanie laparoskopickej cholecystektómie počas 48 hodín po

prijme – bez ohľadu či bolesť brucha alebo laboratórne abnormality boli vyriešené – mali za výsledok kratší pobyt v nemocnici a ochorenie nemalo žiadny zjavný vplyv na technickú obtiažnosť výkonu alebo výskyt perioperačných komplikácií.

Hoci skorá laparoskopická cholecystektómia, zdá sa, skracaje celkovú hospitalizáciu, klinický výsledok bol podobný medzi tými, ktorí podstúpili skorý chirurgický zákrok a tými, ktorým bola vykonaná oneskorená laparoskopická cholecystektómia.

9 Prevencia

Keď sa identifikuje príčina pankreatitídy, prevencia závisí od odstránenia príčiny, aby sa zabránilo recidíve ochorenia. U pacientov s dokumentovanou pankreatitídou spôsobenou žlčovými kameňmi je odporúčaná **cholecystektómia**. Táto sa odporúča aj u pacientov s s idiopatickou rekurentnou pankreatitídou, kde sa predpokladá nezistená mikrolitiáza v žlčových cestách. U pacientov s abúzom alkoholu by mala byť určená osoba (napr. lekár, psychológ, poradca pre závislosti), ktorá môže pomôcť pacientovi prekonať **závislosť od alkoholu**. Keď je identifikovaná iná zriedkavá príčina pankreatitídy, mala by sa vykonať konkrétna špecifická prevencia, ak je dostupná.

10 Dlhodobé sledovanie

Keď je pacient dostatočne stabilizovaný, aby bol prepustený z nemocnice, je potrebná **rutinná dispenzárna starostlivosť** (typicky zahŕňajúca fyzikálne vyšetrenie a kontrolu amyláz a lipáz) na monitorovanie potenciálnych komplikácií pankreatitídy, najmä pseudocýst. Neboli stanovené žiadne odporúčania pre ambulantné sledovanie pacientov založené na medicíne založenej na dôkazoch. Ak pankreatitída bola stredne ťažká alebo ťažká a bola spojená s peripankreatickými tekutinovými kolekciami, následné **zobrazovacie vyšetrenia** sú indikované na určenie, či sa nevyvíja pseudocysta.

11 Rekurentná akútna pankreatitída

Môže to byť klinický problém. Je potrebné určiť etiológiu použitím vyšetrení, ktoré vystavia pacienta čo najmenšiemu riziku a súčasne určia možnosti liečby. **Brušná počítačová tomografia** sa vykonáva ako prvá. Ak sa zistí neoplazma alebo chronická pankreatitída, musí nasledovať následná liečba. Ak CT nález neurčí diagnózu, je možné urobiť **cholangiopankreatikografiu v magnetickej rezonancii** (MRCP). Ak MRCP ukazuje vývoj abnormalít, striktúry alebo dôkaz chronickej pankreatitídy, môže byť užitočné endoskopické alebo chirurgické liečenie. Ak MRCP nález je normálny, je indikované ďalšie zhodnotenie pomocou **endoskopickej ultrasonografie** (EUS). EUS má lepšiu senzitivitu na detekciu biliárneho piesku a mikrolitiázy, ktorá je pravdepodobne najčastejšou príčinou opakujúcej sa idiopatickej pankreatitídy. Môže tiež pomôcť zistiť periampulárnu leziu nezachytenú brušným CT alebo MRCP. Ak predošlé nálezy dokážu mikrolitiázu alebo biliárny piesok, je indikovaná cholecystektómia. Ak už pacient podstúpil cholecystektómiu a ak sa pankreatitída opakuje, je indikované ďalšie vyšetrenie pomocou **ERCP**. Toto môže odhaliť papilárnu stenózu a môže byť indikovaná sfinkterotómia. Ukazujú sa aj možnosti **genetického testovania** (cationic trypsinogen mutations, SPINK1 mutations, CFTR mutations); či budú vykonávané, zostáva nejasné, pretože v súčasnosti neexistuje žiadna efektívna liečba týchto ochorení. Ak recidívy pankreatitídy pokračujú, je indikované **ERCP s manometriou Oddiho sfinktera**. Táto procedúra sa vykonáva ako posledná pri vyšetovaní pacienta, pretože pacienti s podozrením na dysfunkciu Oddiho zvierača (najmä tej, ktorá je spôsobená dyskinézou zvierača) majú veľmi vysoký výskyt post ERCP pankreatitídy, a možnosť, že toto ERCP môže spôsobiť iatrogénne komplikácie skôr ako liečiť rekurentnú pankreatitídu, treba brať do úvahy.

Literatúra

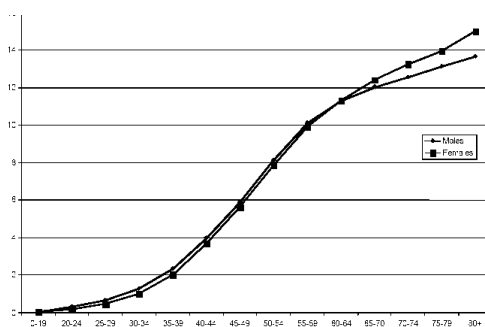
1. Banks P, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012 revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
2. Irwin R, Rippe J. *Intensive Care Medicine*, Wolters Kluwer, 2012
3. Pauliny M. Brušné urgentné stavy v intenzívnej starostlivosti, zborník CEEA 2014, Košice
4. Satinský I. Akutní pankreatitída – up to date 2016, X. kongres ČSIM Brno, 2016
5. Ševčík P. a kol. *Intenzivní medicína, třetí prepracované a rozšířené vydání*, Galén, 2014
6. Tang J. Acute pancreatitis, *emedicine.medscape.com*, 2017
7. Tenner S, et al. American College of Gastroenterology guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;62:102-111.
8. Trenkler Š. Akútna pankreatitída z pohľadu intenzivistu, *Clinical update*, Bratislava, 2015
9. Zazula R. Akutní pankreatitida, *Medicína pro praxi*, 2005

Diabetes mellitus a anestézia

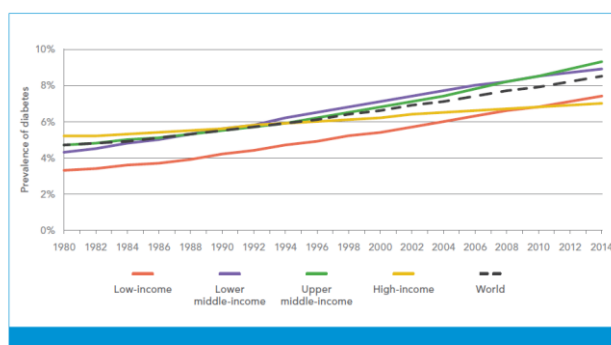
Štefan Trenkler

1 Úvod

Diabetes mellitus (DM) je najčastejšie sa vyskytujúce metabolické ochorenie, pričom v ostatných 20 - 30 rokoch sa jeho prevalencia na celom svete trvalo zvyšuje a tento vzostup sa nezastaví. V roku 1980 bolo na svete 108 miliónov diabetikov, v roku 2014 422 miliónov, čo je vzostup prevalence zo 4,7 na 8,5 %. V Európe bola v roku 2010 prevalencia 6,4 %, v roku 2030 sa odhaduje na 7,7 %. V rozvinutom svete sa na tomto trende podieľa predovšetkým zvyšujúci sa podiel starších ľudí, v rozvojovom svete narastanie populácie a vo všeobecnosti pribúda obéznych jedincov a ubúda intenzita fyzických aktivít. Počet diabetikov sa zvýšil aj po zavedení novej klasifikácie ochorenia. Prevalencia DM podľa veku a pohlavia je na obr. 1. Vývoj prevalence podľa regiónov sveta je na obr. 2.



Obrázok 1. Prevalencia diabetu podľa veku a pohlavia (WHO, 1999)



Obrázok 2. Vývoj prevalence diabetu vo svete (WHO, 2016)

V roku 2016 bolo na Slovensku registrovaných temer 370 000 diabetikov, čo je 6772 na 100 000 obyvateľov. Z toho pripadá 91 % na DM prvého typu, 7,3 % prvého typu. Čo do poradia komplikácií DM, je to porucha metabolizmu lipidov, artériová hypertenzia, neuropatia, očné problémy (retinopatia), obličkové postihnutie. Mnohí diabetici ale o svojej chorobe nevedia.

U vyše 25 % diabetikov je potrebné vykonať operáciu, pričom mortalita je 5x vyššia ako u nediatetikov. Vzhľadom na tento trend musí aj anestéziológ očakávať vo svojej praxi stúpajúci počet pacientov s diabetom indikovaných na plánovanú alebo urgentnú operáciu.

Hoci DM ostáva chronickým, multisystémovým, neliečiteľným a ireverzibilným ochorením, v ostatných rokoch sa zvýšili naše vedomosti o patogenéze DM, predovšetkým v otázke mechanizmu transportu glukózy a mechanizmov rezistencie na inzulín, lepšie poznáme klinické aspekty perioperačného obdobia a význam udržiavania normoglykémie, objavili sa pokroky v inzulínoch, antidiabetických látkach, možnostiach monitorovania glykémie a podávania inzulínu. Na scénu vstupuje umelá inteligencia.

2 Kritériá diagnózy diabetes mellitus

Svetová zdravotnícka organizácia publikovala v roku 1999 nové diagnostické kritériá pre DM, podobne postupovali aj ďalšie organizácie, napr. Americká diabetologická spoločnosť (ADA). Táto inovovaná nomenklatura zohľadňuje etiológiu ochorenia, pričom pre diagnózu DM sa znížil prah pre koncentráciu glukózy nalačno. Miesto závislosti na inzulíne sa zaviedol

výraz diabetes mellitus 1. typu (deštrukcia beta-buniek pankreasu) a 2. typu (porucha sekrécie, rezistencia na inzulín). Problémom nových definícií diabetu je sťaženie porovnania epidemiologických štúdií vykonaných pred a po zmene definície.

Kategorizácia podľa WHO z roku 1999, potvrdená v roku 2005, je uvedená v tabuľke 1. V tabuľke 2 sú uvedené kritériá pre diagnózu hyperglykémie a diabetu, v tabuľke 3 sú uvedené hlavné rozdiely v diagnostických kritériách medzi WHO a ADA.

Tabuľka 1. Klasifikácia diabetu (WHO 1999, 2005)

| Trieda | Patogenéza | Prevalencia |
|--------------------------|---|--|
| Typ 1 (doteraz IDDM) | Imunologicky sprostredkovaný Idiopatické formy dysfunkcie beta-buniek, vedúce k absolútnemu nedostatku inzulínu | 0,4 % Muži = ženy Zvyčajne v mladom veku |
| Typ 2 (doteraz NIDDM) | Relatívny nedostatok inzulínu alebo porucha sekrécie Rezistencia na inzulín | 6,6 % v dospelosti 8 % > 65 rokov 213 000 000 v roku 2010 |
| Typ 3 | Široká škála špecifických typov diabetu: - genetické defekty funkcie beta-buniek - genetické defekty účinku inzulínu - ochorenia exokrinného pankreasu | |
| Typ 4 | Gestačný diabetes | 4 % tehotenstiev, nástup 24.-30. týždeň V 30-50 % prechod na DM 2. typu do 10 rokov |

Ad typ 3: Existujú zriedkavé genetické príčiny intolerancie glukózy na základe defektu funkcie beta-buniek alebo účinku inzulínu. Patria sem difúzne ochorenia exokrinného pankreasu (pankreatitída), niektoré vírusové infekcie, ktoré deštruujú beta-bunky (rubeola, koxsackie B, CMV, parotitída), imunologické procesy (proti inzulínu, proti inzulínovým receptorom). Endokrinopatie spojené s nadmernou sekréciou antiregulačných hormónov (rastový hormón, kortizol, glukagón, adrenalín) môžu viesť k hyperglykémii.

Intoleranciu glukózy môžu navodiť aj lieky, ktoré inhibujú sekréciu inzulínu, alebo interferujú s periférnym účinkom inzulínu – glukokortikoidy, adrenergne agonisty. Metabolický syndróm (syndróm X alebo syndróm rezistencie na inzulín) predstavuje súbor príznakov, ktorý je spojený s vysokým rizikom makrovaskulárneho poškodenia. Medzi príznaky patrí aj porucha tolerancie glukózy alebo diabetes, rezistencia na inzulín, zvýšený tlak krvi, zvýšená koncentrácia triglyceridov, centrálna obezita a makroalbuminúria.

Ad typ 4: Gestačný diabetes je definovaný ako intolerancia glukózy, ktorá sa objavuje, alebo je diagnostikovaná, v prvom trimestri gravidity. Môže mať rôzny stupeň závažnosti a definícia nesúvisí s potrebou inzulínu. Ženy s diabetom pred tehotnosťou majú „diabetes mellitus a tehotnosť“. Pri pôrode dieťaťa matky s DM 1. typu treba očakávať 5 x vyššiu incidenciu predčasného pôrodu a o 10 % vyššiu incidenciu kongenitálnych malformácií. Matky by preto mali byť liečené v špecializovaných centrách.

3 Patofyziológia diabetes mellitus

3.1 Homeostáza glukózy a jej transport

Glykémia je v organizme udržiavaná vo veľmi úzkom rozmedzí na základe jemnej hormonálnej regulácie tvorby glukózy v pečeni a jej odovzdávania do buniek na periférii (svalové, tukové bunky). Vzostup glykémie je vždy sprevádzaný rýchlym vzostupom inzulínu so všetkými dôsledkami na metabolizmus glukózy. Hoci od objavenia inzulínu uplynulo už 90

rokov, až v ostatných rokoch sa dozvedáme viac o mechanizmoch, ktorými inzulín podporuje vstup glukózy do buniek.

Tabuľka 2. Diagnostické kritéria DM a iných kategórií hyperglykémie (WHO, 1999)

| Diagnostikovaný stav | Kritériá |
|---|---|
| <i>Diabetes mellitus</i> Glykémia nalačno alebo 2 hodiny po náloží 75 g glukózy | $\geq 7,0$ mmol/l $\geq 11,1$ mmol/l |
| <i>Porucha tolerancie glukózy</i> (impaired glucose tolerance, IGT) Glykémia nalačno (ak meraná) a 2 hodiny po náloží 75 g glukózy | $< 7,0$ mmol/l $\geq 7,8$ mmol/l a $< 11,1$ mmol/l |
| <i>Poruchy glykémie nalačno</i> (impaired fasting glycaemia, IFG) Glykémia nalačno a (ak meraná) 2 hodiny po náloží 75 g glukózy | $\geq 6,1$ mmol/l a $< 7,0$ mmol/l $< 7,8$ mmol/l |
| <i>Normálna glukózová regulácia (NGR)</i> Glykémia nalačno 2 hodiny po náloží 75 g glukózy | $< 6,1$ mmol/l $< 7,8$ mmol/l |

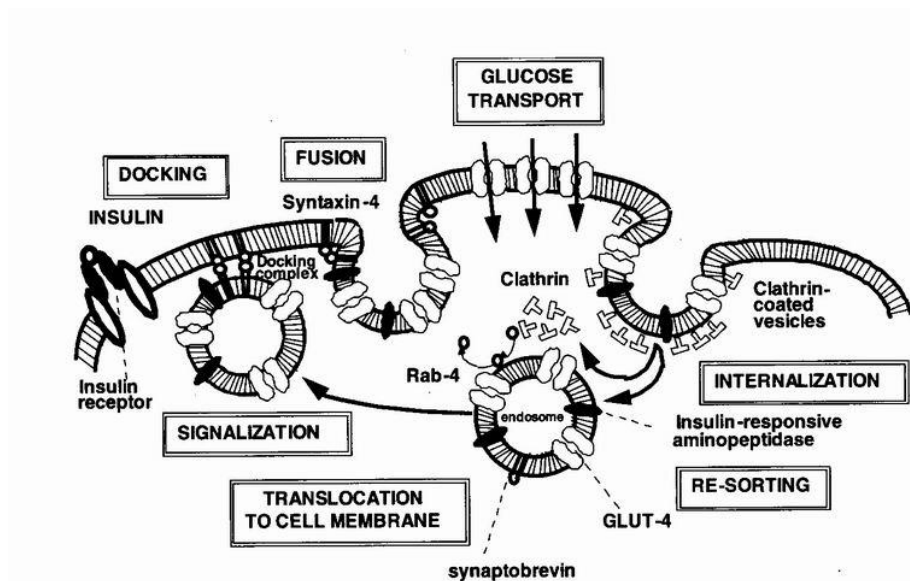
Tabuľka 3. Kritériá diagnózy DM podľa ADA a WHO

| ADA (1997) | WHO (1999, 2005) |
|----------------------|------------------------------------|
| Iba glykémia nalačno | Ponechaný OGTT |
| IFG nahradzuje IGT | IFG a IGT dve samostatné kategórie |
| Glukóza v plazme | Glukóza v krvi i plazme |

Na membráne buniek boli nedávno objavené dva transportné mechanizmy: 1. transport viazaný na natrium, hlavne v čreve a obličkách, umožňuje aktívny transport proti koncentračnému gradientu; 2. facilitované difúzne transportéry, ktoré pracujú v smere gradientu glukózy. Päť génov kóduje 5 rôznych transportérov (glucose transporter proteins, GLUT) GLUT-1 až GLUT-5, ktoré sa líšia rôznymi vlastnosťami. Rezistencia na inzulín u typu 2, a čiastočne u typu 1, je podmienená poruchou transportu glukózy cez tieto transportéry. Hlavným transportérom je GLUT-4, ktorý sa nachádza vo svalových bunkách a adipocytoch. V normálnej svalovej bunke a adipocytoch je GLUT-4 recyklovaný medzi plazmatickou membránou a intracelulárnym skladovacím poolom, ale pri chýbaní inzulínu je 90 % GLUT-4 sekvestrovaných intracelulárne. Inzulín umožňuje translokáciu GLUT-4 nazad na plazmatickú membránu, kde navodzuje transport glukózy. V súčasnosti sú pomerne presne popísané príslušné pochody (obrázok 3).

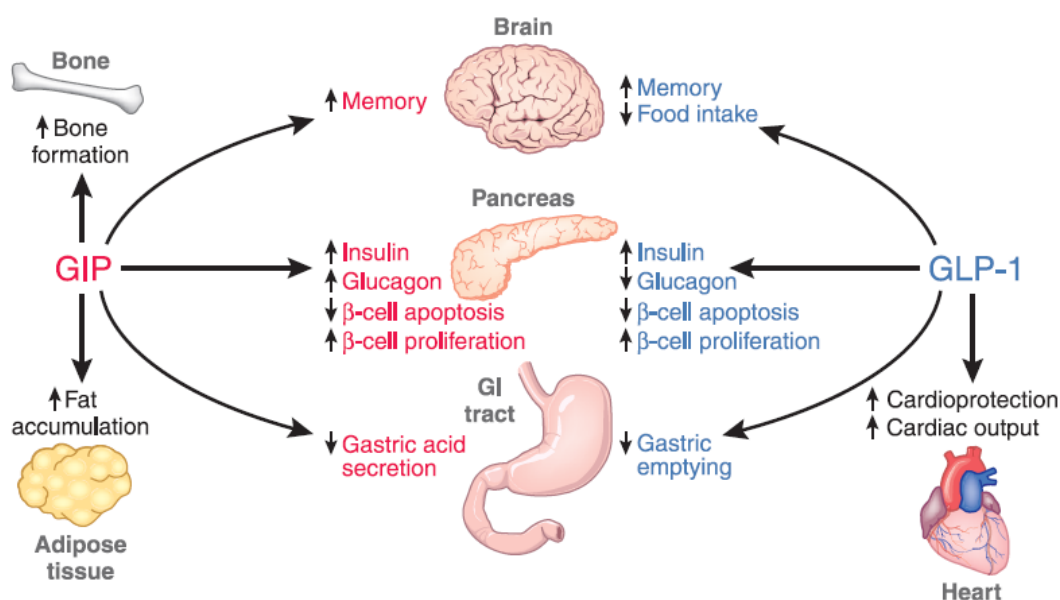
Rezistencia na inzulín sa v súčasnosti považuje za rozhodujúci faktor v patogenéze DM 2. typu. Boli navrhnuté rôzne mechanizmy zodpovedné za túto rezistenciu, ako je mutácia transportéru GLUT-4, tkanivovo špecifické alterácie produkcie GLUT-4, defekty v intracelulárnej translokácii GLUT-4, defekty v signálnych cestách, porucha transportérov cirkulujúcimi parakrinnými faktormi (voľné mastné kyseliny, glukozamín, TNF-alfa). Funkcie transportérov je možné zlepšiť napr. cvičením a liekmi (antidiabetiká), pričom následná obnova citlivosti na inzulín by mohla znížiť morbiditu spojenú s DM 2. typu.

Pri DM 1. typu kompletne chýba sekrécia inzulínu, takže pacienti majú sklon k lipolýze, proteolýze a ketogenéze. Tieto procesy je možné inhibovať už minimálnymi dávkami inzulínu a sú neprítomné u DM 2. typu, pokiaľ sa nepridá stres, ako je sepsa alebo dehydratácia.



Obrázok 3. Mechanizmus translokácie GLUT-4 transportéra glukózy vo svalovej a tukovej bunke (Shepherd, 1999)

V súčasnosti sa pozornosť venuje aj črevným faktorom regulácie metabolizmu glukózy – inkretínom, ktoré sa nemôžu uplatniť pri liečbe exogénnym inzulínom (ale poskytujú priestor pre liečbu perorálnymi liekmi). Bunky typu K produkujú GIP (Gastric inhibitory polypeptide) a bunky typu L GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Podnetom na ich sekréciu je príjem stravy bohatej na tuky a cukry, pričom oba pôsobia cez vlastné receptory a majú komplexné funkcie v organizme. Inkretín GLP-1 sa podieľa na regulácii glykémie stimuláciou sekrécie inzulínu, inhibíciou sekrécie glukagónu a spomalením motility žalúdka; GIP predovšetkým stimuluje sekréciu inzulínu (obrázok 4).



Obrázok 4. Komplexný účinok črevných inkretínov GLP-1 a GIP (Seino 2010)

3.2 Chirurgický stres a metabolizmus glukózy

Hyperglykémia pri chirurgickom strese je podmienená endokrinnými zmenami, charakterizovanými defektom syntézy jediného hypoglykemizujúceho hormónu inzulínu, so súčasným vzostupom protiregulačných hormónov. Adrenalin stimuluje sekréciu glukagónu a inhibuje aktivitu beta-buniek. Glukagón prechodne zvyšuje hyperglykémiiu navodenú hypoinzuliniémiou, pričom túto potencuje a prolonguje kortizol. Pretrvávanie hyperglykémie po operácii svedčí o prítomnosti rezistencie, necitlivosti, alebo chýbaní odpovede na inzulín. V pooperačnom období je hyperglykémia dôsledkom zvýšenej hepatálnej glykogenolýzy. Rezistencia na inzulín postihuje všetky tkanivá a všetky metabolické systémy a je výsledkom defektu predreceptormi, na úrovni receptorov alebo v postreceptorovej oblasti. Táto rezistencia ale nemá rovnaký rozsah vo všetkých tkanivách; napr. v pečeni je iba zvýšená, ale v periférnych tkanivách je temer úplná. Vo svaloch klesá po operácii transport glukózy do buniek na polovicu, predovšetkým pre pokles alebo potlačenie translokácie GLUT-4.

Mediátory rezistencie na inzulín nie sú celkom známe, ale môžu byť nezávislé od stresom navodenej hormonálnej situácie, pretože rezistencia pretrváva po operácii aj bez zvýšenia koncentrácie katecholamínov, glukagónu alebo kortizolu. K rezistencii môže prispievať TNF-alfa a iné cytokíny, ale aj faktory, ako je hypokalorická výživa alebo chýbanie fyzickej aktivity.

Po operácii je metabolizmus cukrov, ale aj bielkovín a tukov, zmenený. Zvyšuje sa lipolýza triglyceridov, do plazmy sa uvoľňujú neesterifikované mastné kyseliny (NEFA) a glycerol. Glycerol po fosforylácii v pečeni vstupuje do cyklu neoglukogenézy. NEFA poskytujú pooperačne 75 – 90 % energie. V metabolizme bielkovín prevláda nad syntézou proteínov akútnej fázy degradácia bielkovín a negatívna dusíková bilancia. To môže mať negatívny vplyv na hojenie rán a imunologické obranné mechanizmy. U pacientov s DM sú všetky tieto pochody výraznejšie a následky sú závažnejšie (tabuľka 4), preto majú diabetici v pooperačnom období vyššiu morbiditu a mortalitu ako pacienti bez DM. Z týchto dôvodov je u pacientov s DM potrebné, popri metabolickej kontrole diabetu, znížiť celkovú stresovú odpoveď, napr. použitím miniinvazívnej chirurgie, epidurálnej analgézie a príslušných liekov.

Tabuľka 4. Nežiaduce účinky hyper- a hypoglykémie

| Hyperglykémia | Hypoglykémia |
|--|--|
| Inhibícia imunitného systému | Porucha autonómnej regulácie |
| Zvýšená incidencia infekcie operačnej rany | Zmena krvného prietoku |
| Porucha hojenia rán | Aktivácia bielych krviniek |
| Výskyt perioperačného infarktu myokardu | Vazokonstrikcia |
| Zhoršený neurologický výsledok | Uvoľnenie cytokínov a mediátorov |
| Dlhšie trvanie umelej ventilácie | Predĺženie QT intervalu, fatálne arytmie |
| Zvýšené riziko perioperačného úmrtia | Zvýšená mortalita |

4 Komplikácie diabetes mellitus

Následky čiastočného alebo celkového chýbania metabolických účinkov inzulínu je možné klasifikovať čo do chronicity a histopatologických účinkov.

Akútne následky neliečeného DM zahrňujú dehydratáciu (osmotická diuréza, glykozúria), acidémiu (akumulácia laktátu a/alebo ketoacidóza), stratu hmotnosti a svalovej hmoty (lipolýza, proteolýza). Akútna dekompenzácia DM môže vyústiť až do diabetickej ketoacidózy spojenej s kómou, ktorá môže byť aj prvým prejavom ochorenia.

Pre anestéziu sú ale dôležitejšie *chronické následky* DM.

V súčasnosti existuje unifikujúca teória, že za väčšinu chronických komplikácií DM zodpovedá **porucha glykozylácie bielkovín** pri chronickej hyperglykémii, ktorá potom vedie k systémovým poškodeniam, predovšetkým v cievach, srdci, pľúcach, nervoch a kĺboch.

Tieto poruchy je možné rozdeliť do 4 skupín (tabuľka 4):

1. Nešpecifická makroangiopatia podmienená aterosklerózou
2. Špecifická mikroangiopatia postihujúca srdce, retinu a obličky
3. Autonómna neuropatia, postihujúca srdce, tráviaci trakt a močový trakt (patrí k mikroangiopatii)
4. Abnormality kolagénu, defekty spojovacieho tkaniva, postihujúce pľúca a kĺby.

Predisponujúcimi faktormi pre rozvoj *makroangiopatie* je hyperglykémia a hypertenzia, pre rozvoj *mikroangiopatie* je to hyperglykémia, hypertenzia, dyslipidémia, albuminúria, poruchy agregácie trombocytov, hyperfibrinogénemia, fajčenie.

Tabuľka 5. Chronické komplikácie diabetu

| | |
|-------------------------|---|
| Makroangiopatia | Ischemická choroba srdca |
| | Cerebrovaskulárne ochorenia |
| | Ischemická choroba dolných končatín |
| Mikroangiopatia | Nefropatia, chronická renálna insuficiencia |
| | Retinopatia |
| Neuropatia | Periférna neuropatia |
| | Autonómna neuropatia |
| Poruchy kolagénu | Poruchy funkcie pľúc |
| | Poruchy funkcie kĺbov |

4.1 Poruchy kardiovaskulárneho systému

Ischemická choroba srdca. Diabetickí pacienti majú vysoké riziko kardiálnej ischemie; riziko je proti nediabetikom zvýšené 4x u mužov a 5x u žien a riziko zlyhania srdca je zvýšené štvornásobne, výskyt kardiálnych príhod u neliečených pacientov je 2,5 %, ale aj liečení diabetici majú vyššiu incidenciu ICCHS a kardiovaskulárnych príhod. Vzhľadom na súčasnú autonómnu neuropatiu nemusia byť akútne koronárne syndrómy sprevádzané bolesťou, preto treba venovať pozornosť takým príznakom koronárnej ischemie, ako je nevysvetliteľná hypotenzia, dysrhythmia, hypoxémia a zmeny na EKG. Detegovanie ICCHS u diabetikov nie je jednoduché. Štandardné EKG má nízku predikčnú hodnotu pre kardiálne príhody. Okolo 15 - 60 % dospelých diabetikov bez klinických príznakov ICCHS má pri záťaži abnormálne EKG a pri scintigrafii poruchy perfúzie konzistentné s ICCHS. Koronárna angiografia je ale indikovaná iba vtedy, ak by viedla k modifikácii postupu. Na druhej strane, k tichej ischemii sotva dôjde u pacienta, ktorý by nemal viaceré rizikové faktory. Pacienti užívajú v *liečbe* alfa-blokátory, kalciové blokátory, ACE inhibítory, menej diuretiká a beta-blokátory. Napriek obavám zo zhoršenia tolerancie glukózy a maskovania príznakov hypoglykémie, treba pri zvažovaní pokračovania v podávaní beta-blokátorov brať do úvahy ich možný prínos u pacientov s ICCHS v perioperačnom období.

Pri zvažovaní bypassovej operácie pred nekardiálnou operáciou treba vziať do úvahy výsledky štúdií, podľa ktorých je riziko pooperačného renálneho zlyhania, náhlejšieho mozgovej príhody, infekcie hlbokéj sternálnej rany a mortality vyššie ako u nediabetikov. Preto sa treba pridržiavať všeobecného algoritmu AHA/ACC, že k bypassovej operácii treba pristupovať v súlade so všeobecnými indikáciami, bez ohľadu na plánovanú nekardiálnu operáciu.

Artériová hypertenzia. Vyskytuje sa u 30 % - 55 % pacientov s DM 1. a 2. typu. Spočiatku je mechanizmus podobný esenciálnej hypertenzii, podieľa sa na nej aktivácia angiotenzínu II, hoci u diabetikov môžu byť plazmatické koncentrácie renínovej aktivity nízke. Porucha glykozylácie kolagénových bielkovín vedie postupne k strate elasticity malých ciev so vznikom systolickej hypertenzie. Ak sa pridruží glomerulonefroskleróza a diabetická nefropatia, hypertenzia sa stane permanentnou.

Pacienti môžu mať aj chronickú ischemickú chorobu mozgu a zlyhanie srdca.

Autonómna srdcová neuropatia (cardiac autonomic neuropathy, CAN). Pozoruje sa u 20 - 40 % diabetikov s hypertenziou. Degenerácia aferentných a eferentných vlákien sympatikového i parasympatikového systému srdca a periférnych ciev vysvetľuje prítomnosť bezbolestného infarktu myokardu a poruchu odpovede na záťaž a stres. Je príčinou intraoperačnej morbidity a mortality, podieľa sa na vzniku náhlej smrti. Autonómna neuropatia nezávisí od veku, trvania ochorenia alebo závažnosti mikrovaskulárnych komplikácií.

Príznakmi CAN sú tachykardia v pokoji, ortostatická hypotenzia, strata variability frekvencie, intolerancia námahy a strata kardiovaskulárnych reflexov. Na preukázanie CAN sú k dispozícii skríningové testy, ktoré je možné jednoducho použiť v klinickej praxi (tabuľka 6). Poruchy **parasympatiku** sú sprevádzané respiračnou sinusovou dysrytmiou a zmenenou odpoveďou na Valsalvov manéver. Pri hlbokom nádychu vymizne variácia srdcového rytmu, ktorá sa hodnotí na EKG na základe R-R intervalov. Hlavným prejavom poruchy **sympatikovej** inervácie je ortostatická hypotenzia, t.j. pokles tlaku pri zmene polohy z ľahu do sedu.

Hemodynamická instabilita, ktorá sprevádza CAN, je diabetikmi v perioperačnom období zle znášaná, zvlášť ak je súčasne prítomná ICHS a kardiomyopatia. V klinickej praxi sa CAN prejaví ako zníženie schopnosti srdca prispôbiť sa operačnému a pooperačnému stresu. Pri úvode do anestézie pri stimulácii pacienta intubáciou nedochádza k tachykardii alebo hypertenzii, ale k zníženiu tlaku krvi a výdaja srdca. Krvný obeh sa aj peroperačne môže vyznačovať nestabilitou, ale nemusí sa prejavovať u každého pacienta.

K CAN patrí aj zvýšené riziko hypotermie s následným zlým hojením rán a infekciou i kardiovaskulárnymi príhodami.

Tabuľka 6. Testy na detegovanie srdcovej autonómnej neuropatie

| Test | | Normálna odpoveď | Abnormálna odpoveď |
|---|---|-------------------|--------------------|
| Sympatikový systém | Zmerajte TK v ľahu a potom v stojci | Pokles < 10 mmHg | Pokles > 30 mmHg |
| Parasympatikový systém | Zmerajte zmenu frekvencie srdca pri hlbokom nádychu | Zvýšenie > 15/min | Zvýšenie < 10/min |
| Poznámka: Pacienti s pozitívnym testom majú zvýšené riziko nestabilného TK, ischemie myokardu, arytmie, refluxu a aspirácie, hypotermie počas anestézie | | | |

Diabetická kardiomyopatia. Je to samostatná jednotka, ktorá sa pozoruje u pacientov s DM aj bez súčasnej hypertenzie a ICHS. U diabetikov dochádza k modifikácii syntézy špecifických bielkovín myocytmi srdca. Do myokardu sa môžu ukladať abnormálne glykoproteíny a kolagén a môžu tak oslabovať stenu srdca. Ochorenie u klinicky nemých pacientov je možné detegovať s použitím echokardiografie. V obraze dominuje diastolická dysfunkcia so zhoršeným plnením komôr, menej sa podieľa znížená kontraktilita alebo zvýšený afterload.

Vcelku možno povedať, že u pacientov s DM 1. typu je riziko perioperačných kardiálnych komplikácií zvýšené 3 x.

U pacientov s DM je aj 1,9 - 3,6 x zvýšené riziko náhlej mozgovej cievnej príhody (NMCP).

4.2 Poruchy nervového systému

Diabetická neuropatia. U diabetikov dochádza k postihnutiu *periférnych senzorických a motorických nervov* (mono/polyneuropatia) a k *autonómnej neuropatii*, ktorá postihuje predovšetkým hornú časť tráviaceho traktu a močový mechúr.

Periférna neuropatia sa po 25 rokoch ochorenia pozoruje až u 50 % diabetických pacientov, pričom mortalita sa u pacientov s periférnou neuropatiou zvyšuje po 10 rokoch z 10 % na 27 %. Postihnutie periférnych nervov ich predisponuje na ľahšie poškodenie pri tlaku, napr. pri nesprávnom polohovaní pacienta počas operácie a spolu s mikroangiopatiou predisponuje pacienta pre **dekubity**. Dôležitá je tiež interakcia s regionálnou anestéziou, ktorá môže manifestovať preexistujúce asymptomatické nervové poškodenie. Hoci riziko lokálnej a regionálnej anestézie nebolo u diabetikov jasne preukázané, je lepšie sa vyhnúť blokádám plexov a trunčiek, ak už existujú senzorické alebo motorické abnormality.

Autonómna dysfunkcia (neuropatia n. vagus) sa zisťuje u 4 % pacientov s DM 1. typu a 17 % s DM 2. typu. Iba malý počet pacientov je symptomatických, s príznakmi, ako je gastroparéza, hnačka alebo dysfunkcia močového mechúra. *Gastroparéza* sa vyznačuje oneskoreným vyprázdňovaním žalúdka bez príznakov obštrukcie, zníženou peristaltikou a výraznou žalúdočnou stázou, zvlášť tuhých častíc. V kombinácii so zníženým tonusom dolného pažerákového zvierača dochádza k zvýšenému riziku **regurgitácie a aspirácie** pri úvode do anestézie.

Podobne je postihnutý *močový mechúr*, kde spomalené vyprázdňovanie predisponuje močové cesty na **infekciu** a najčastejšou pooperačnou komplikáciou u diabetických pacientov je práve infekcia močových ciest, na ktorej sa okrem stázy moču podieľa aj zvýšená náchylnosť na infekciu. Preto sa u týchto pacientov treba vyhýbať katetrizácii močového mechúra.

Prejavom neuropatie môže byť aj pozorovanie, že v pooperačnom období dochádza u diabetikov častejšie k *zastaveniu dýchania*, pričom v zotavovacej miestnosti sa častejšie pozorujú aj akútne respiračné problémy, hlavne u pacientov nad 60 rokov a u obéznych diabetikov.

Pacienti majú aj abnormálne potenie a neschopnosť pociťovať príznaky hypoglykémie.

Retinopatia. Je súčasťou mikroangiopatie a je spojená s prerastaním ciev do retiny. Pre pacienta predstavuje riziko krvácania pri hypertenzii. V pooperačnom období môže sťažovať **orientáciu** pacienta a viesť u starších pacientov k dezorientácii a delirantnému stavu.

4.3 Poruchy respiračného systému

Porucha glykozylácie kolagénu vedie aj k zmenám na pľúcach so stratou ich elastických vlastností. Pozorujú sa znížené objemy pľúc, znížená FEV1, porucha difúznej kapacity, zníženie reaktivity na kašeľ, hypoxia a hyperkapnia. K týmto zmenám dochádza hlavne u mladých diabetikov s dlhodobou chorobou a zlou kontrolou diabetu. Riziko pooperačných respiračných komplikácií u diabetikov je zvýšené 2x.

4.4 Poruchy obličiek

U 30 - 40 % pacientov s DM 1. typu dochádza k diabetickej nefropatii a chronickému zlyhaniu obličiek, pričom vo väčšine krajín je vedúcou príčinou definitívneho renálneho zlyhania hypertenzia a DM. Poškodenie obličiek pri diabetickej glomerulonefroskleróze a prípadne urosepse, prejavujúce sa proteinúriou alebo znížením klírensu kreatinínu, predisponuje diabetika na pooperačné zlyhanie obličiek, ktorého incidencia je 7 %. U pacientov s DM 2. typu sa pozoruje makroalbuminúria, tá je ale skôr odrazom všeobecnej závažnosti DM, ako rizikovým faktorom pre zlyhanie obličiek. Zdá sa, že ochranný účinok u DM 1. typu majú ACE inhibítory; predpokladá sa to aj u diabetu 2. typu, dôkazy ale chýbajú. Tento liek je ale často ordinovaný u týchto pacientov.

Treba vedieť, že zatiaľ žiadna látka nepreukázala v perioperačnom období ochranný účinok na obličky a niektoré tradične používané látky môžu byť dokonca škodlivé. Riziko zlyhania je možné znížiť primeraným hemodynamickým monitorovaním, udržiavaním krvného objemu, renálnej perfúzie a vyhýbaním sa nefrotoxickým liekom. V súvislosti s podávaním kálie pri inzulínovej liečbe treba zohľadniť stupeň renálnej insuficiencie a jeho sérovú koncentráciu. Najčastejšou pooperačnou komplikáciou u diabetických pacientov je *infekcia močových ciest*,

podmienená stázou moču. Podľa jednej štúdie poskytuje pri potrebe použitia RTG kontrastných látok roztok glukózy s 0,9% NaCl lepšiu ochranu obličiek ako NaCl + manitol alebo furosemid.

4.5 Poruchy kĺbov

Ako už bolo spomenuté, u diabetikov dochádza k tvorbe abnormálneho kolagénu (abnormálne priečne mostíky kolagénu pre neenzymatickú glykozyláciu) v koži, kĺboch, cievach a pľúcach.

Sťažená intubácia. U juvenilných diabetikov môže dôjsť k vzniku tzv. „*stiff joint syndrome, SJS*). Tento syndróm sa vyznačuje zníženou mobilitou krčnej chrbtice, predovšetkým v oblasti atlanto-okcipitálneho zhybu, i zníženou pohyblivosťou temporo-mandibulárneho kĺbu. Postihnuté sú najprv malé kĺby na rukách, takže pacienti nie sú schopní priložiť k sebe dlane ruky (príznak modliaceho sa); tento príznak koreluje so SJS a je citlivým prediktorom obtiažnej intubácie. Presnú diagnózu možno stanoviť bočnou snímkou krčnej chrbtice. Incidencia SJS v jednej meta-analýze bola 33 % u diabetikov 1. typu, pričom incidencia sťaženej intubácie je zvýšená 4 - 10 x.

4.6 Riziko infekcie

Je starou skúsenosťou, že rany sa u diabetika hoja horšie ako u nediabetika. Hyperglykémia, aj po kratší čas, podporuje rast baktérií a kvasiniek. Tieto mikroorganizmy zvyčajne nie sú virulentné, ale u diabetika môžu viesť k nozokomiálnym infekciám. Koncentrácie glukózy v prvý operačný deň > 12,2 mmol/l zvyšujú riziko infekcie štatisticky významne 2,7 x. V pozadí je znížená funkcia imunologického systému. Mechanizmus je viacfaktorový, zahŕňa poruchu chemotaxie leukocytov a zmeny ich funkcie. Je aj známe, že lymfocyty majú na povrchu inzulínové receptory. Existujú štúdie, ktoré zistili zlepšené hojenie rán u dobre kontrolovaných diabetikov v perioperačnom období, čo potvrdila aj známa štúdia van den Berghovej.

5 Anestézia u pacienta s diabetes mellitus

Okrem všeobecných indikácií k operácii sú u pacientov s diabetom často indikované operácie, ktoré sú spojené so samotnými následkami diabetu - amputácie, incízie abscesov, cievne operácie, ošetrovanie dekubitov.

Z vyššie uvedeného textu vyplýva, že počet pacientov s DM sa zvyšuje, pričom títo pacienti majú zvýšené perioperačné riziko morbidita a mortality. U pacientov sú prítomné orgánové poškodenia, často latentné. Z týchto základných predpokladov vyplývajú ciele **perioperačného** manažmentu pacientov s DM: zníženie morbidita a mortality, manažment zvolenej cieľovej hodnoty glykémie, prevencia hyper- a hypoglykémie, udržiavanie vodnej a elektrolytovej rovnováhy, prevencia ketoacidózy.

5.1 Predoperačné vyšetrenie

Včasná predanestetická vyšetrenie je najdôležitejším krokom v manažmente pacientov s DM. Jeho hlavným cieľom je systematické hľadanie patologických stavov spojených s DM a cieleňé hodnotenie stavu a rezerv postihnutých systémov. Tieto stavy môžu byť klinicky nemé a často podceňované pacientom i systémom. Je potrebné stanoviť stupeň kontroly diabetu a všetky diabetické komplikácie. Anestéziológ spolupracuje s domácim lekárom, diabetológom a ďalšími konziliármi podľa aktuálnej situácie pacienta. Využíva záznamník pacienta v písomnej forme alebo v smartfónovej aplikácii. Na jeho základe hodnotí typ, trvanie, liečbu a komplikácie diabetu. Je vhodné vedieť aj o okolnostiach event. hypoglykémii.

Základom predanestetického vyšetrenia je vo všeobecnosti anamnéza a fyzikálne vyšetrenie; akékoľvek ďalšie vyšetrenia by mali byť ordinované cielene.

Pri fyzikálnom vyšetrení sa treba zamerať na predikciu sťaženej intubácie (prayer sign), hľadať známky kardiálnej insuficiencie, cerebravaskulárneho a periférneho cievneho ochorenia, periférnej neuropatie. Treba zhodnotiť činnosť sympatikového a parasympatikového systému.

Univerzálne rutinné vyšetrenie glykémie sa neodporúča, treba ho ale vykonať v prítomnosti rizikových faktorov pre diabetes; pacienti o svojom ochorení nemusí vedieť. Medzi rizikové faktory patria: hypertenzia, autoimúnne ochorenia, obezita, rodinná anamnéza, vyšší vek, fajčenie, ochorenie pankreasu, kortikoidy v liečbe. Z ďalších vyšetrení môže byť užitočné stanovenie elektrolytov, urey/kreatinínu, glykozúrie, EKG, RTG pľúc. Vyšetrenie koncentrácie glykozylovaného hemoglobínu (HBA1C) je určené na dlhodobú kontrolu diabetikov, hodnoty trvalo nad 8 % sú spojené s prítomnosťou mikroangiopatických zmien. Jednotlivé pracoviská majú vlastné odporúčania pre toto vyšetrenie, pri hodnotách nad 9 % sa odporúča odložiť elektívnu operáciu.

Manažment diabetických liekov je uvedený v ďalšom texte.

Anestézia, tak ako u každého pacienta, sa musí zamerať na efektívnu inhibíciu metabolickej a endokrinnnej stresovej odpovede na operáciu a na hemodynamickú stabilitu. Pri dodržaní týchto podmienok je vo všeobecnosti možné použiť všetky postupy celkovej a regionálnej anestézie.

Jedným z cieľov anestetického plánu je minimalizovať prerušenie obvyklého stravovania a diabetickej liečby pacienta – skrátiť obdobie hladovania a čo najskôr obnoviť pôvodný režim. Tomu treba prispôsobiť pred a pooperačný celkový manažment pacienta.

Premedikácia: Cieľom je znížiť stresovú odpoveď na operačný výkon a jej hlavnou súčasťou je anxiolytikum/sedatívum. Treba zvážiť prevenciu vzniku a následkov aspirácie. Štandardom je individuálne zvolená prevencia trombembólie.

V súčasnosti je nevyhnutnou súčasťou anestézie tímová kontrola s použitím kontrolného protokolu (checklistu) Svetovej zdravotníckej organizácie v zmysle Helsinskej deklarácie.

5.2 Celková anestézia (CA)

Anestetiká a diabetes

Etomidát znižuje syntézu kortizolu v kôre nadobličky, čo je spojené so znížením hyperglykemickkej odpovede na operáciu u nediabetika približne o 1 mmol/l. Jeho účinok u diabetikov nebol skúmaný.

Benzodiazepíny podané peroperačne vo vysokých dávkach znižujú sekreciu ACTH a teda aj glykémiu. Zníženie sympatikovej stimulácie ale paradoxne zvyšuje produkciu rastového hormónu, čo znižuje glykemickú odpoveď na operáciu. Tento vplyv je minimálny pri dávkach používaných v anestézii, ale môže byť zaujímavý pri kontinuálnom podávaní v rámci analgo-sedácie u kriticky chorých pacientov.

Anestézia s použitím vysokých dávok *opioidov* účinne pôsobí proti metabolickej a endokrinnnej stresovej odpovedi na operáciu blokadou celého sympatikového systému a hypotalamicko-hypofyzárnej osi, pravdepodobne účinkom na hypotalamus a vyššie centrá. Znižuje sa hyperglykemická odpoveď, čo by mohlo byť priaznivé u pacientov s DM. Nevýhodou je, že tento účinok je obmedzený na peroperačné obdobie. Miernejšia hyperglykémia trvá iba počas anestézie, po jej ukončení sa glykémia medzi diabetikmi a nediabetikmi nelíšia.

Prchavé anestetiká in vitro inhibujú inzulínovú odpoveď na glukózu reverzibilným, od dávky závislým spôsobom.

O vplyve *propofolu* na metabolizmus inzulínu je málo informácií. Diabetici ale majú zníženú schopnosť odstraňovať lipidy z krvného obehu. Opäť je to zrejme málo významné v rámci anestézie, ale zaujímavejšie v rámci sedácie u kriticky chorých pacientov.

Úvod do anestézie: Treba vziať do úvahy problémy s vyprázdňovaním žalúdka a s pohyblivosťou krčnej chrčtice. Pacient by mal preto dlhšie hladovať (event. za prívodu glukózy) a pri úvode by sa malo postupovať ako u všetkých pacientov so zvýšeným rizikom regurgitácie a aspirácie. Je potrebné mať pripravené pomôcky pre obtiažnu intubáciu. Je potrebné počítat s kolísaním frekvencie srdca, pri bradykardii použiť atropín, pri tachykardii masáž karotického sinusu alebo beta-blokátor, po vylúčení povrchnej anestézie ako príčiny tachykardie. Úvodné anestetikum podávať pomalšie a voliť dolnú hranicu dávky. Pacienti zle znášajú hypovolémiu a krvácanie. Treba monitorovať príznaky hypoglykémie – bledú, studenú, spotenú kožu s vedomím, že tieto príznaky môžu byť počas anestézie zastreté. K cirku-

lačným problémom môže dôjsť aj pri zmene polohy pacienta. Pozornosť treba venovať prevencii poškodenia periférnych nervov z nesprávnej polohy pacienta.

5.3 Regionálna anestézia

Neuraxiálna anestézia

Výhody: prevencia hyperglykémie, zníženie spotreby kyslíka, zníženie pooperačného katabolizmu bielkovín, znížené riziko aspirácie, včasnejší príjem stravy, možnosť pooperačnej epidurálnej analgézie.

Riziká: epidurálny absces, koincencia s neurologickým predpoškodením a hypotenzia.

Periférne blokády teda majú výhodu v možnosti skorého príjmu potravy, zníženom riziku aspirácie, nevýhodou môže byť koincencia neurologického poškodenia.

Neuraxiálna anestézia (NA) by mala účinne inhibovať hormonálnu a metabolickú stresovú odpoveď na operáciu, pretože vo všeobecnosti blokuje uvoľnenie katecholamínov, ale k prevencii hyperglykémie a tvorby ketolátok dochádza iba pri blokáde nad T8 - T10, t. j. pri blokáde splanchnických nervov, drene nadobličky a pečene. Pri vaskulárnych operáciách NA znižuje u diabetikov spotrebu kyslíka. Pooperačne epidurálna analgésia znižuje katabolizmus bielkovín.

Regionálna anestézia (RA) môže byť spojená s problémami u pacientov s autonómnou neuropatiou. Sprievodná hypotenzia môže mať závažné následky u pacientov s koexistujúcim koronárnym ochorením, cerebravaskulárnym a renovaskulárnym ochorením. Je zvýšené riziko infekcie, vaskulárneho poškodenia, abscesu. Periférna neuropatia po epidurálnej anestézii sa môže považovať za anestéziologickú komplikáciu regionálnej anestézie.

Pri rozhodovaní sa medzi celkovou a neuraxiálnou anestéziou treba vziať do úvahy skutočnosť, že v súčasnosti nemáme k dispozícii štúdie, ktoré by preukázali, že RA samotná, alebo v kombinácii s CA, znižuje u pacientov s diabetom morbiditu alebo mortalitu; jediná dostupná štúdia hodnotila pacientov s kataraktou.

Prevenciou právnych problémov je pohovor s pacientom, zaznamenanie východzieho neurologického stavu, pohovor a vysvetlenie pacientovi so získaním skutočne informovaného súhlasu s konkrétnou formou anestézie.

5.4 Perioperačná kontrola glykémie

U diabetika treba v perioperačnom období rátať s týmito **problémami**:

1. Chirurgická manipulácia vedie k stresovej reakcii s uvoľnením katabolických hormónov
2. Je prerušený na rôzne dlhý čas prívod stravy
3. Zmena vedomia maskuje príznaky hypoglykémie
4. Cirkulačné zmeny v perioperačnom období môžu meniť absorpciu subkutánneho inzulínu.

Cieľom manažmentu je nielen prevencia hyper- a hypoglykémie, ale aj prevencia kolísania glykémie. Do úvahy sa berie typ diabetu, pacientova liečba, typ operácie.

5.4.1 Liečba inzulínom v perioperačnom období

U hospitalizovaných pacientov s hyperglykémiou má liečba inzulínom tri zložky:

1. Pokrytie **bazálnej** potreby pokrytia endogénnej produkcie glukózy v pečeni, bez ohľadu na príjem stravy. Používajú sa *dlho* účinkujúce prípravky. Tento prívod je dôležitý na prevenciu ketoacidózy u mladých diabetikov. Je potrebný zvlášť v bezprostrednom predoperačnom období.

2. Pokrytie potreby po požití **jedla** (postprandiálne). Používajú sa *rýchle* účinkujúce prípravky.

3. Doplnkový (korekčný) inzulín na **korekciu** aktuálnej hyperglykémie. Používajú sa *krátko* účinkujúce prípravky.

Hoci diabetici potrebujú v perioperačnom období vyššie dávky inzulínu, skutočná potreba glukózy a inzulínu je **nepredvídateľná**. Napr. u pacientov s autonómnou neuropatiou sú kardiovaskulárne účinky inzulínu paradoxné. U normálnych jedincov aktivuje podanie inzulínu sympatikový nervový systém so zvýšením koncentrácie noradrenalínu a zvýšením periférnej vaskulárnej rezistencie. Pri suprafyziologických dávkach inzulínu, aké sa používajú

u niektorých pacientov, dochádza k vazodilatácii a zvýšeniu prietoku. Zdá sa teda, že inzulín má dvojitý účinok: pri nízkych koncentráciách vazokonstrikčný, sprostredkovaný sympatikom, pri vyšších koncentráciách vazodilatačný, sprostredkovaný pravdepodobne NO. U pacientov s autonómnou neuropatiou inzulín znižuje TK v ľahu a zhoršuje posturálnu hypotenziu.

O potrebe prísnej kontroly glykémie v perioperačnom období sa dlho viedli diskusie; rozsah 6 - 12 mmol/l sa považoval za primeraný a prísnejšia kontrola sa požadovala iba u pacientov pri bypassovej operácii, pri prerušovaní cerebrálneho prietoku a v pôrodníctve, a to pre obavy z reakčnej hypoglykémie u novorodenca. Po publikovaní práce van den Berghovej v roku 2001 sa podporovala prísna kontrola glykémie, v súčasnosti sa, vzhľadom na výsledky štúdie NICE-Sugar z roku 2009 a riziko hypoglykémie, za hornú hranicu glykémie považuje vo všeobecnosti hodnota 8 -10 mmol/l. Kontrola glykémie má byť nielen účinná, ale aj bezpečná.

Na metabolický manažment diabetika existuje vcelku **zhoda** na okrajoch spektra, t. j. u pacientov s DM 2. typu, dobre kontrolovaným na diéte a menšou operáciou a pacientov s DM 1. typu, s vysokou potrebou inzulínu a veľkou operáciou. Predmetom diskusie o optimálnom perioperačnom manažmente sú pacienti nachádzajúci sa *medzi* týmito dvoma extrémami.

Pri voľbe spôsobu **podania inzulínu** sa vychádza z týchto faktorov:

1. DM 1. typu verus DM 2. typu
2. Stav kontroly DM
3. Závažnosť/trvanie operácie
4. Elektívna verus urgentná operácia
5. Dostupnosť technických prostriedkov.

Všetci pacienti s DM 1. typu a niektorí pacienti s DM 2. typu vyžadujú v perioperačnom období podávanie *inzulínu*.

Pacienti s DM 2. typu, ktorí sú chronicky liečení na diéte, alebo užívajú malé dávky perorálnych antidiabetík a majú dobre kontrolovaný diabetes, nepotrebujú inzulín, ak je operácia relatívne krátka. Ak je ale kontrola diabetu nedostatočná, alebo operácia rozsiahla, je potrebné aj u týchto pacientov podávať inzulín.

U pacientov s DM 1. typu s nedostatočnou kontrolou diabetu je potrebné rátať s vyššími dávkami inzulínu. Spotreba inzulínu je vyššia aj u pacientov s obezitou, sepsou, ak užívajú glukokortikoidy, pri zlom nastavení.

Pri menej závažných/kratších operáciách je možné pacienta ponechať na jeho obvyklom liečebnom režime a raňajky nahradiť infúziou glukózy. Pri väčších/dlhších operáciách (> 2 hod) je spravidla potrebné u všetkých diabetikov podávať inzulín. Podobne je potrebné postupovať pri urgentných operáciách.

Ak pacient užíva dlhodobý inzulín 1-2x denne na pokrytie bazálnej potreby inzulínu nalačno, je možné podať obvyklú večernú a rannú dávku. Pri sklone k ranným hypoglykémiami treba dávku znížiť o 25 %. U intermediárneho inzulínu treba rannú dávku znížiť na 50-75 %. Ostatné pacientove inzulíny sa v deň operácie nepodávajú.

Spôsob podania inzulínu: Najlepšia metóda podávania inzulínu počas operácie je sporná a nie sú k dispozícii štúdie, ktoré by jednoznačne uprednostňovali určitý postup. Každý postup ale musí splniť niekoľko základných požiadaviek: 1. udržiavať podľa možnosti normoglykémiu (resp. < 10 mmol/l), bez vychýľovania do hypoglykémie alebo hyperglykémie, 2. predchádzať iným metabolickým poruchám, 3. metóda musí byť čo najjednoduchšia, 4. postup má byť aplikovateľný v rôznych situáciách (operačná sála, zotavovacia miestnosť, základné oddelenie). Kľúčom k úspechu je a) časté monitorovanie, b) včasné odhalenie metabolických odchýlok a c) ich promptná korekcia.

Inzulín subkutánne: Pred rozšírením striekačkových púmp sa široko používalo *subkutánne* podávanie inzulínu, keď sa pred operáciou podala polovica obvyklej dávky stredne dlho účinkujúceho inzulínu. Problémom je nepredvídateľná resorpcia, podmienená premenlivou perfúziou podkožného tkaniva počas operácie, zvlášť u obéznych pacientov a obtiažna korekcia pri nepredvídanom predĺžení operácie. Ak je však problém s častým meraním glykémie, tento postup môže byť vhodný pri menších operáciách. Okrem toho, zavedenie ultrakrátkych

analógov inzulínu (lispro, aspart) do klinickej praxe priblížilo farmakokinetiku subkutánneho podania inzulínu intravenóznemu podaniu.

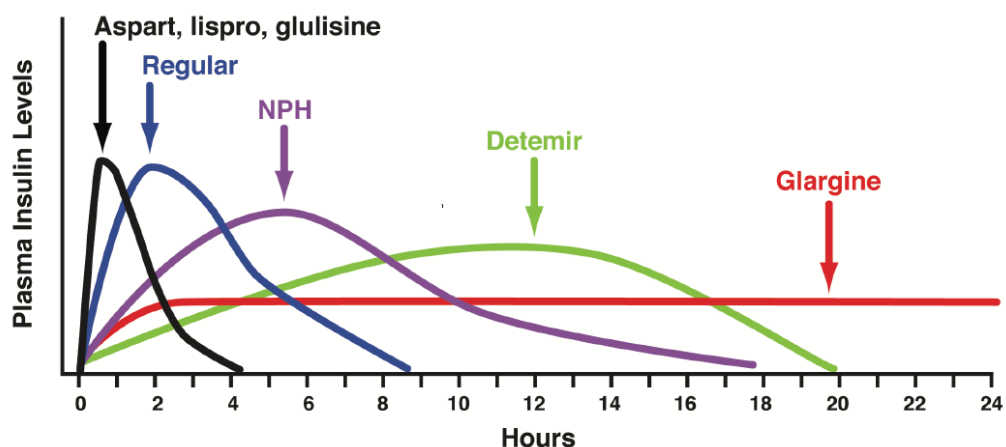
Inzulínové pumpy: Pacienti s implantovanými subkutánnymi inzulínovými pumpami dostávajú spravidla krátko účinkujúce inzulíny, a preto nie je problém ich previesť na i.v. inzulín. Pri krátkych operáciách, alebo operáciách v lokálnej anestézii, je možné ponechať pacienta na jeho pumpe. Je vhodné znížiť bazálnu dávku o 30 - 50 %, vymeniť subkutánnu kanylu večer pred operáciou a zohľadniť možné problémy s resorpciou inzulínu z podkožného tkaniva.

Inzulín intravenózne: V súčasnosti sa dáva prednosť i.v. podávaniu inzulínu. *Bolusové* podanie je technicky jednoduchšie ako kontinuálne, ale pre krátky polčas inzulínu (8 minút), dochádza k značným fluktuáciám glykémie. V súčasnosti má preto prednosť *kontinuálne* intravenózne podávanie krátko účinkujúceho inzulínu. Tento spôsob umožňuje udržiavať konštantnú hladinu glykémie bez ohľadu na hemodynamické variácie, minimalizuje potrebnú dávku, umožňuje rýchlu korekciu prívodu s rýchlou odozvou. Pri kontinuálnom podaní sa zvyčajne začína dávkou 0,5 - 1 IU/hod, pri nedostatočnej kontrole diabetu, alebo ak pacient užíva vysoké dávky, je možné začať s dávkou 2 - 3 IU/hod. Rýchlosť podávania sa potom upravuje podľa tabuliek alebo algoritmov, na základe častého merania glykémie.

K dispozícii sú *ľudské inzulíny* produkované biosyntézou alebo genetickým inžinierstvom, v ostatnom čase sa ale začínajú viac používať *analógy inzulínu* so zlepšenými vlastnosťami, ktorých typickým predstaviteľom je inzulín Humalog Elli Lilly - *Lispro* inzulín a Novolog Novo Nordisk – *Aspart* insuline. Napr. inzulín lispro má na konci beta-reťazca zamenené aminokyseliny lysín a prolín, čo viedlo v porovnaní s klasickými inzulínmi k týmto zmenám farmakokinetiky: skrátil sa nástup účinku, zvýšil sa vrchol účinku a skrátilo sa trvanie účinku. Vzhľadom na ich polčas je interval s.c. podania 4 - 6 hodín, u ľudských je to najmenej 6 hodín. Ale aj u týchto analógov ostáva problém s adsorpciou na povrchy umelých hmôt, navyše sú drahšie ako ľudský inzulín (tabuľka 7, obrázok 5).

Tabuľka 7. Inzulíny

| Skupina | Látka | Nástup | Vrchol | Trvanie účinku |
|-------------|---------------------------|---|-----------|----------------|
| Ultrarýchly | Lispro, Aspart, Glulisine | 10-30 min | 30-90 min | 1-3-5 hod |
| Rýchly | Regular | 30-60 min | 2-5 hod | 5-8 hod |
| Stredný | NPH | 1-2 hod | 4-10 hod | 10-18 hod |
| Dlhý | Detemir, Glargine | Dlhý čas (24 hod), neužívať perioperačne! | | |
| Ultradlhý | Degludec | 42 hodín | | |



Obrázok 5. Profily inzulínov (WFSA Tutorial 327, 2016)

Inhalačný inzulín: Na trh bol nedávno uvedený ultrakrátky inzulín v prášku Alfrezza, ktorý sa podáva inhalačne zariadením podobným píšťaľke. Je určený predovšetkým na riadenie posprandiálnej glykémie.

Glukóza: Pacientom je potrebné podávať súčasne s inzulínom samostatnou linkou infúziu glukózy v dávke 5 - 10 g/hod na pokrytie bazálneho metabolizmu a prevenciu hypoglykémie, ketózy a proteolýzy. Pri predpokladanom dlhšom hladovaní (obavy z gastroparézy) je potrebné glukózu podávať už predoperačne. Pacienti s vystupňovaným stresom potrebujú vyššie dávky glukózy. Koncentrácia roztoku glukózy závisí od konkrétnej situácie. Pri menších a kratších výkonoch je možné podávať 5% glukózu alebo glukózu s fyziologickým roztokom, pri dlhších výkonoch 10 % glukózu a v prípade nutnosti obmedzenia tekutín je možné podávať 20 % (alebo vyššiu koncentráciu) glukózu do centrálnej žily. Metóda samostatného podávania inzulínu a glukózy má svoje úskalia, pri dodržiavaní jednoduchých pravidiel je ale bezpečná a spoľahlivá. Na krytie strát tekutín sa použijú iónové alebo náhradné roztoky.

Ďalšou možnosťou je podávať **fixnú kombináciu** glukózy, inzulínu a kália vo forme tzv. *GIK*. Výhodou je jednoduchosť podania. Tento spôsob môže robiť problémy pri nestabilnej situácii, kedy je potrebné upravovať pomer glukózy a inzulínu, ale môže byť vhodný u stabilných pacientov. Nevýhodou je vyššia adsorpcia inzulínu na povrch fľaše.

Kálium: Je potrebné zvážiť podávanie roztoku kália. Na koncentráciu kália počas operácie vplýva viacero faktorov – inzulín a adrenalín urýchľujú vstup kália do bunky, hyperosmolarita presúva kálium z buniek do extracelulárneho priestoru. Acidóza môže byť spojená s hyperkaliémiou. Vo všeobecnosti sa odporúča podávať u pacientov bez hyperkaliémie a s normálnou funkciou obličiek 10 - 20 mmol kália/hod. Koncentráciu kália je vhodné monitorovať aspoň pred a po operácii, pričom treba pamätať, že normálna koncentrácia v sére nemusí znamenať dostatočné zásoby v organizme.

Kontrola glykémie: V perioperačnom období je potrebné pravidelne kontrolovať glykémiu v intervale 30 minút - 2 hodiny podľa aktuálnej situácie. Postačuje spravidla bedside monitorovanie prúžkami alebo refraktormerami, v budúcnosti biosenzormi. Point-of-care glukometre by mali poskytovať v rukách skúsených pracovníkov variáciu 6 - 11 % s dobrou koreláciou s laboratórnymi hodnotami. V prípade pochybností ale treba odobrať venóznou alebo artériovú krv a vyšetriť ju v centrálnom laboratóriu. Ak pacient s dobre kontrolovaným diabetom 2. typu nebude dostávať peroperačne inzulín, je potrebné kontrolovať glykémiu každé 2 hodiny a v prípade hyperglykémie podať inzulín. Stabilita glykémie sa môže ľahko zhoršiť aj u dobre nastaveného pacienta počas operácie pre pokračujúcu stresovú situáciu.

5.5 Praktický postup

DM 2. typu

1. *Malá operácia, dobre kontrolovaný diabetes:* Pacient užíva obvyklú diétu a liečbu až do dňa operácie. Existuje tradičné odporúčanie, aby biguanid metformín bol vysadený 48 hodín pred operáciou pre obavy z laktátovej acidózy. Jej incidencia je ale 0,03 na 1000 pacientorokov liečby a cochránovská meta-analýza nenašla v literatúre žiadny prípad laktátovej acidózy u 35000 pacientorokov liečby. Neexistuje štúdia, ktorá by hodnotila osud pacientov s vynechaním metformínu, ale systematický prehľad naznačuje, že riziko acidózy je zanedbateľné. Vznik acidózy ale podporuje súčasná dehydratácia, hypoxémia a hypoperfúzia tkanív (hlavne obličiek). U ostatných antidiabetík, s výnimkou akarbózy, sa odporúča ich vynechanie deň pred operáciou a v deň operácie z obavy pred hypoglykémiou.

2. *Veľká/dlhšia operácia:* Je potrebné podávať inzulín/glukózu podľa všeobecných pravidiel. Vzhľadom na rezistenciu na inzulín môže byť jeho spotreba prekvapujúco vysoká. Infúziu glukózy podávať do obnovenia perorálneho príjmu.

DM 1. typu

1. *Malá operácia/kontrolovaný diabetes:* Ráno podať obvyklú (polovičnú) dávku s.c. inzulínu; v zásade stačí dávka, ktorá udrží normálny metabolizmus; glargin, pokiaľ sa podáva, sa spravidla podáva v plnej dávke, pretože poskytuje síce dlhodobú, ale iba bazálnu potrebu inzu-

línu. Infúzia 5 - 10% glukózy 100 ml/hod až do opätovného perorálneho príjmu stravy. Pri prechode na obvyklý s.c. režim treba zväžiť podávanie inzulínu ešte 1 - 2 hod do nástupu účinku s.c. inzulínu.

2. *Veľká operácia/zle nastavený diabetes*: Podávať i.v. inzulín, časté kontroly (30 - 60 min.) glykémie, dávkovanie prispôbovať výsledkom. Zväžiť podanie kálie. Vrátiť sa k pôvodnému režimu hneď ako pacient začne prijímať perorálnu stravu.

5.6 Príklady možných režimov (tab. 8 a 9)

Tabuľka 8. Samostatné podávanie inzulínu a glukózy. 50 jednotiek inzulínu do 50 ml striekačky.

| Glykémia (mmol/l) | Inzulín (IU/hod) |
|-------------------|------------------|
| < 5 | 0 |
| 5,1 - 10 | 1 |
| 10,1 - 15 | 2 |
| 15,1 - 20 | 3 |
| > 20 | 6 a prehodnotiť |

Tabuľka 9. Dávkovanie inzulínu. Pre senzitivných či rezistentných pacientov upraviť

| Glykémia, mmol/l | Akcia |
|------------------|---|
| Pod 4 | Zastaviť podávanie inzulínu na 30 minút, kontrola glykémie. Ak > 4, podať 10 g glukózy a kontrola po 30 minútach, kým nedosiahne hodnotu nad 5,6 mmol/l, potom obnoviť infúziu a znižovať o 1 UI/hod. |
| 5,0 - 6,6 | Pokračovať |
| 6,7 až 10,0 | Zvýšiť inzulín o 2 IU/hod |
| 10,1 až 14,0 | Zvýšiť inzulín o 2 IU/hod |
| 14,1 až 17,0 | Zvýšiť inzulín o 2 IU/hod |
| 17,1 až 20,0 | Zvýšiť inzulín o 2 IU/hod |
| 20,1 až 22 | Zvýšiť inzulín o 2 IU/hod |
| Nad 22 | Zvýšiť inzulín o 2 IU/hod (12 j/hod) |

Pri pretrvávaní hyperglykémie zvýšiť prívod inzulínu, pridať bolus 3 - 5 jednotiek. Pacienti, ktorí užívajú vyššie dávky inzulínu, budú potrebovať vyšší prívod glukózy. Podávať 10% glukózu 100 ml/hod. Pridať 10 ml 7,45% KCl na 500 ml glukózy. Je možné použiť aj schémy, ktoré berú do úvahy nielen aktuálnu, ale aj predchádzajúcu hodnotu glykémie (rýchlosť zmeny).

5.7 Špeciálne situácie

5.7.1 Jednodňová chirurgia

V súčasnosti sa stále viac operácií presúva do jednodňovej chirurgie a chirurg a anestéziológ musia rozhodnúť, či u daného pacienta s DM je možné bez zvýšenie rizika vykonať operáciu v tomto režime. Diabetes mellitus nepredstavuje žiadnu kontraindikáciu pre jednodňovú chirurgiu a diabetici môžu podstúpiť bezpečne širokú škálu operácií. Strach, operácia a anestézia môžu síce navodiť až metabolickú dekompenzáciu, operácie sú ale spravidla menej invazívne, kratšie a často sa vykonávajú v regionálnej anestézii. Pre jednodňovú anestéziu platia rovnaké pravidlá ako pri elektívnych zákrokoch všeobecne. Pacient by mal byť schopný monitorovať pooperačne glykémiu každé 2 hodiny a ovládať algoritmus na podávanie inzulínu s.c. Ak pacient môže prejsť rýchle na svoj normálny diétny režim, môže sa rýchle vrátiť aj na svoj diabetický liečebný režim.

Je potrebné identifikovať komorbidity, vrátane možnosti obtiažnej intubácie. Vynechanie metformínu 48 hodín nemá oporu v literatúre. Pacient spravidla užije svoju rannú dávku perorálneho antidiabetika alebo (polovičnú) dávku inzulínu s.c. (nie je preukázané, že i.v. podanie je lepšie ako s.c. podanie) a miesto raňajok dostane infúziu 5% alebo 10 % glukózy 5 - 10 g/hod. Je zaradený do programu ako prvý, kontroluje sa glykémia, pri jej zvýšení sa korekcia vykoná i.v. podaným inzulínom. Na obed už pacient spravidla môže dostať ľahké jedlo. Domov je prepustený podľa všeobecných pravidiel jednodňovej chirurgie v podvečer, ak nevracia a nemá hyperglykémiu.

5.7.2 Urgentná operácia

Izolovaná hyperglykémia nie je kontraindikáciou urgentnej operácie, ale operácia by sa mala vykonať až po dosiahnutí metabolickej kontroly diabetu a úprave volémie. Ak u pacienta zároveň dôjde k dekompenzácii diabetu, treba do operácie vyriešiť hyperosmolaritu, ketoacidózu a ketonúriu, ináč sa mortalita prudko zvyšuje. Ak je operácia neodkladná, v intenzívnej liečbe metabolickej dekompenzácie sa musí pokračovať počas operácie. Vzhľadom na riziko gastroparézy treba použiť rýchly úvod do anestézie a byť pripravený na možnosť regurgitácie a aspirácie.

5.7.3 Diabetes mellitus a tehotné ženy

Anestéziológ sa môže dostať do kontaktu s diabetickou tehotnou ženou alebo rodičkou v rámci požiadavky na pôrodnú analgéziu (PEDA je u diabetických rodičiek indikovaná), anestéziu pri cisárskom reze, asistenciu pri inštrumentálnom pôrode a môže byť požiadaný o kontrolu metabolického stavu matky počas pôrodu. Diabetes mellitus môže mať vplyv na morbiditu a mortalitu matky i dieťaťa.

Anestéziológ by mal vykonať zhodnotenie pacientky medzi 20. a 24. týždňom tehotenstva, pretože diabetické matky majú zvýšené riziko predčasného pôrodu alebo dekompenzácie diabetu. Tehotné ženy môžu užívať špecifické lieky, ako sú kortikoidy, beta-adrenergické látky alebo beta-blokátory. Anestéziológ musí brať do úvahy kombináciu dvoch faktorov, o ktorých je známe, že zvyšujú pravdepodobnosť obtiažnej intubácie: tehotnosť a diabetes mellitus. Rodička vyžaduje prísnu kontrolu glykémie, pretože hypoglykémia zastavuje pôrod a hyperglykémia môže viesť k reaktívnej hypoglykémii plodu po pôrode.

Voľba anestézie zohľadňuje celkový stav matky a plodu. Neuraxiálna anestézia pre cisársky rez a epidurálna analgézia pre bezbolestný pôrod majú nesporné výhody a sú indikované napriek prítomnosti neuropatie. Treba ale voliť nižšie koncentrácie lokálnych anestetík bez pridania vazokonstriktorov. Hypotenziu treba riešiť promptným použitím infúznej liečby a efedrínu. Možnosť včasného príjmu jedla po pôrode/operácii je pre rodičku vítaná.

U pacientky s DM 1. typu treba 20 minút po pôrode znížiť dávku inzulínu o 30 % - 50 % a v závislosti od príjmu stravy prechádzať na s.c. inzulín. U pacientiek s gestačným diabetom je možné prívod inzulínu zastaviť hneď po pôrode.

5.7.4 Neurochirurgia

Nepriaznivý účinok hyperglykémie a hypoglykémie na metabolizmus vulnerabilného mozgu, zvlášť v kombinácii s ischemiou, je dobre známy. Glykémiu zvyšujú adrenergické látky, ktoré sa často používajú v neurochirurgii. Preto tu zvlášť platí, že treba starostlivo monitorovať glykémiu, udržiavať normálne hodnoty, vyhýbať sa jej náhlym zmenám; zvlášť zničujúca môže byť náhla hypoglykémia.

5.8 Pooperačné komplikácie

Ateroskleróza je rizikovým faktorom pre pooperačný (tichý) **infarkt myokardu**, **mozgovú cievnu príhodu** a dekubity. Periférna neuropatia predisponuje pacientov pre **dekubity**, pričom môže dôjsť aj k jej zhoršeniu. Autonómna neuropatia podporuje pooperačnú **gastroparézu**, infekciu **močového mechúra**, ortostatickú **hypotenziu** a tichú **aspiráciu**. Nefropatia je spojená s rizikom **renálneho zlyhania** a porucha imunitného systému predisponuje na pooperačné **infekcie**, napr. infekciu rany. Retinopatia síce nie je závažná, ale môže prispievať k poope-

račnej dezorientácii pacienta a vzniku **delirantného** stavu. Je potrebné aplikovať všetky farmakologické a nefarmakologické opatrenia na ich prevenciu. Je vhodné aplikovať položky ERAS.

Pri prebúdzaní pacienta je potrebné prísne sledovanie, vrátane častých kontrol glykémie. Pozornosť treba venovať PONV (dexametazón v max. dávke 4 mg), metabolickej dekompenzácii. Počkať s prvým jedlom. U pacientov, ktorí vyžadujú intenzívnu starostlivosť, treba podľa možnosti udržiavať glykémiu v rozmedzí 8 - 10 mmol/l. Treba zabezpečiť adekvátnu analgéziu (opatrne NSAID) a sledovať možný vývoj orgánových dysfunkcií.

5.8.1 Kontrola glykémie v pooperačnom období

Pooperačne sa často prechádza na podávanie inzulínu s.c. podľa potreby, ale tento postup má svoje úskalia: inzulín sa často podáva až pri hyperglykémii a koncentrácii glukózy značne kolíše. Tento postup nie je vhodný u DM 1. typu, kde je potrebný bazálny prívod inzulínu aj medzi jedlami, aby sa udržala metabolická rovnováha a predišlo dekompenzácii do diabetickej ketoacidózy.

Kontinuálny i.v. prívod poskytuje tie isté výhody ako počas operácie. Glykémia sa kontroluje spočiatku každé 2 hodiny a dávka inzulínu sa upravuje podľa algoritmu. Počas kontinuálneho podávania inzulínu, spravidla do začiatku perorálneho príjmu, treba denne kontrolovať elektrolyty v sére. Po podaní prvých raňajok alebo obeda treba podať s.c. obvyklú rannú dávku inzulínu a po 2 hodinách ukončiť i.v. podávanie inzulínu.

Ak pacient prijíma len tekutú stravu, odporúča sa pokračovať v i.v. podávaní inzulínu. Dôvodom je nízky prívod kalórií s možnou hypoglykémiou pri s.c. podávaní inzulínu, prípadne táto diéta má vysoký obsah cukrov s rizikom hyperglykémie alebo hypoglykémie, ak sa s.c. dávka nepripôsobí momentálnej situácii.

5.9 Niekoľko poznámok k inzulínu

1 jednotka inzulínu znižuje glykémiu o 0,5 - 1,5 mmol/l. Je možné tiež použiť odhad: 100 delené dennou dávkou inzulínu udáva pokles glykémie pri podaní jednej jednotky rýchle účinkujúceho inzulínu.

10 g glukózy zvyšuje glykémiu o 1,0 - 2,0 mmol/l.

Pri rezistencii na inzulín treba zvýšiť dávku inzulínu, zníženie glykémie na 1 jednotku inzulínu môže byť iba 0,3 - 1,0 mmol/l.

Polčas i.v. inzulínu je 5 - 8 minút, po podaní bolusu kontrolovať glykémiu po 20 min. (4 x T₂)

Na steny fliaš, infúzných súprav a striekačiek sa môže adsorbovať až 50 % inzulínu.

Inzulín patrí medzi 5 najrizikovejších liekov, treba zabezpečiť maximálnu ochranu pred omylom v meraní, ordinovaní, príprave, dávkovaní, aplikovaní. Treba dať prednosť predplneným striekačkám.

6 Perorálne antidiabetiká (tabuľka 10)

V súčasnosti existuje na trhu veľký počet rôznych tried a prípravkov, je potrebné poznať ich mechanizmus účinku a podľa toho prispôbiť ich manažment. Vo všeobecnosti sa pritom rieši otázka nielen hyperglykémie pri ich vynechaní, ale aj možnej hypoglykémie pri ponechaní, ďalej metabolickej acidózy, spomalenej peristaltiky žalúdka, hnačky.

1. **Sulfonylureové** látky pôsobia na K_{ATP} kanál v pankreatických ostrovcích, ich uzáver vedie k uvoľneniu inzulínu. Na druhej strane, otvorenie kanálov má ochranný účinok v myokarde proti ischemickému poškodeniu mechanizmom prekondície; tento mechanizmus sulfonylurea blokuje. Sú to najstaršie látky s veľkou skúsenosťou s podávaním. Pre riziko hypoglykémie sa v deň operácie nepodávajú.

2. **Biguanidy** sú najčastejšie podávané lieky (Metformin). Sú spájané so vznikom laktátovej acidózy, zdá sa ale, že tento účinok nie je bez ďalších faktorov klinicky významný. Navyše, tieto najčastejšie podávané látky sú vo všeobecnosti bezpečné a znižujú mortalitu u kardiochirurgických pacientov. Na vynechanie je možné myslieť v prípade prítomnosti rizikových faktorov, ako je hypotenzia, ischemia myokardu, zlyhanie obličiek (vylučuje sa

výhradne močom), sepsa. V tomto prípade stačí vynechať deň pred operáciou. V urgentnom prípade treba kontrolovať ABR.

3. **Glitazóny** (tiazolidindiony) aktivujú peroxisome proliferator-activated receptory (PPAR) v adipocytoch a ďalších bunkách, menia génovú expresiu a senzibilizujú bunky na inzulín. Novšia meta-analýza poukázala na zvýšené kardiovaskulárne riziko. Môžu viesť k retencii tekutín. Ich bezpečnosť a prínos v perioperačnom období nie je známa, mali by sa vynechať 1 - 2 dni pred operáciou.

4. **Meglitinídy**. Stimulujú uvoľňovanie inzulínu, treba ich v deň operácie vynechať.

5. Inkretíny

Agonisty glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptorov. Intestinálny hormón GLP-1 zo skupiny inkretínov zvyšuje sekréciu inzulínu. Tieto látky, napr. exenatid (Bayetta inj.), síce nemajú riziko hypoglykémie, ale pôsobia hlavne po jedle a spomaľujú peristaltiku žalúdka. Spravidla sa ich vynechanie ale neodporúča.

Inhibitory dipeptidyl peptidase-4 (DPP4). Enzým DPP-IV inaktivuje GLP-1. V liečbe diabetu sa používajú jeho antagonisy (incretin enhancers), ako je sitagliptín (Januvia 100 mg tbl.) a vildagliptín (Galvus 50 mg tbl.). Tieto látky sú bezpečné a je možné ich podávať v deň operácie.

6. **Amilínové analógy.** Amilín je polypeptidový hormón, ktorý sa uvoľňuje z B-buniek pankreasu spolu s inzulínom po príjme potravy. V praxi sa používajú jeho analógy, napr. pramlintid (Symlin amp.).

7. **Inhibitory alfa-glukonidázy.** Spomaľujú trávenie komplexných cukrov, znižujú postprandiálnu glykémiu. Vedú k hnačke a nafukovaniu. Vynechať v deň operácie.

8. **Inhibitory sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2).** Majú riziko vzniku ketoacidózy, odporúča sa v deň operácie polovičná dávka.

9. **Blokátory endokanaboidných (cannabinoid receptor type 1, CB₁) receptorov.** Endokanaboidný systém sa podieľa na pociťovaní hladu, motivácii k jedlu. Prípravok rimonaband (Acomplia tbl.) je selektívnym antagonistom CB₁ receptorov, používa sa u obeznych diabetikov. Medzi nežiaduce účinky patrí nauzea, vracanie, spomalené vyprázdňovanie žalúdka, ale aj depresia a sklon k suicidiu. Preto bola zrušená jeho indikácia v liečbe obezity. Pred operáciou ho treba vynechať.

Vo všeobecnosti sú zatiaľ skúsenosti s novými skupinami látok v anestézii obmedzené.

Súhrnne možno povedať, že v deň operácie je možné bezpečne podať biguanidy a inkretíny, ostatné látky v deň operácie vynechať, glitazóny aj dva dni pred operáciou.

7 Nové trendy v technike

V súčasnosti dochádza okrem rozširovania palety inzulínov a antidiabetík aj k „smart“ pokrokom v technológiách. Diabetické perá dostávajú riadiace a pamäťové čipy, aby mohli registrovať a vyhodnocovať priebeh inzulínovej liečby. Podobne ako glukometre sú prepojené s aplikáciami v **smartfónoch** a fitnes náramkoch, takže sledujú aj fyzickú aktivitu. Môžu komunikovať s diabetológom. Tie systémy by mali uľahčiť a spresniť inzulínovú liečbu. Priebežne je inovovaný hardvér a softvér inzulínových pump, čaká sa na prvý použiteľný (polo)automatický systém – umelý pankreas. Rozvíjajú sa aj systémy na intravazálne kontinuálne monitorovanie glykémie (continuous glucose monitor, CGM) i iné formy monitorovania, napr. v slzách s použitím umelej šošovky. Prandiálny inzulín je už možné diskkrétne podávať stlačením dvoch tlačidiel na kožnej „nálepke“ s dvojdnovou zásobou inzulínu.

Ako v každej ľudskej činnosti, **umelá inteligencia** vstupuje aj do manažmentu diabetu. Počítač Watson firmy IBM analyzuje veľké množstvo údajov od pacienta a hľadá medzi nimi súvislosti, aby vedel predvídať a optimálne manažovať priebeh ochorenia (personalizovaná rozhodovacia podpora), vrátane predvídania nežiaducich príhod (case based reasoning, CBR). V súčasnosti sú už k dispozícii špeciálne čipy pre umelú inteligenciu, ktoré bude možné vložiť do glukometrov, pier, pump a smartfónov na analýzu, predpoveď a asistenciu pri rozhodovaní. Život diabetikov by mohol byť zase o niečo ľahší.

6 Záver

Diabetici majú viac komorbidít a vyššie riziko morbidity/mortality v perioperačnom období. Hoci názory sa líšia a k dispozícii je pomerne málo špecifických štúdií u diabetikov, ktoré by umožnili špecifikovať optimálne ciele liečby, alebo najlepší postup v perioperačnom manažmente pacientov s DM, je zrejmé, že krátkodobý i dlhodobý výsledok operácie je lepší u pacientov, u ktorých sa udržuje dobrá metabolická kontrola. Okrem stanovenia stupňa kontroly diabetu (režim pacienta, stupeň kompenzácie diabetu, spotreba inzulínu) diabetický pacient vyžaduje pred operáciou starostlivé vyšetrenie so zameraním na funkciu koncových orgánov, stanovenie rizika a individuálnu voľbu rozsahu monitorovania a anestetickéj techniky. Udržiavanie glykémie v úzkom normálnom rozsahu by v súčasnosti nemalo byť problémom vďaka **novým** inzulínom, dávkovačom a analyzátorom.

Pracovníci by mali mať vypracované **miestne pokyny**, ktoré by mali byť jednoduché, dobre zrozumiteľné, široko aplikovateľné s minimálnou možnosťou vzniku chyby. Je potrebné vykonávať pravidelné audity kvality praxe.

V budúcnosti je možné očakávať lepšiu dlhodobú kontrolu diabetu používaním analógov inzulínu, nových perorálnych liekov a prínos z transplantácie ostrovčiekov a z genetiky. Uplatní sa aj technológia podporovaná umelou inteligenciou. Treba sa na tieto zmeny pripraviť.

Tabuľka 10. Inzulíny. Via practica, 2008

| Tabuľka 3. Prehľad prípravkov inzulínu. | | | | | |
|--|---|--------------------------------|-----------------------|----------------------------------|--|
| Typ inzulínu | Začiatok účinku | Vrchol účinku | Doznievanie účinku | Grafická časová predstava účinku | Poznámka |
| Bazálne inzulíny | | | | | |
| časový priebeh účinku 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 hodín | | | | | |
| Klasické inzulíny: | | | | | |
| – inzulín NPH (<i>Insulatard, Humulin-N, Insuman basal</i>) | 2 – 4 h | 4,0 – 10,0 h | 10 – 16 h | | chýba rovnomernosť účinku, prejavuje minímá a maximá |
| – Zn-kryštalizovaný inzulín s predĺženým účinkom (<i>Ultratard, Humulin-U</i>) | 4 – 6 h | ťažko odhadnuteľný (10 – 16 h) | 18 – 24 h | | vysoká variabilita absorpcie a účinku |
| Bazálne analógy | | | | | |
| – inzulín glargin (<i>Lantus</i>) | 1,0 – 2,0 h | bezvrcholový | 16 – 24 (podľa dávky) | | vyrovnaný bezvrcholový účinok, nízka variabilita absorpcie a účinku |
| – inzulín detemir (<i>Levemir</i>) | 0,8 – 2,0 h | bezvrcholový | 16 – 24 (podľa dávky) | | |
| Prandiálne inzulíny | | | | | |
| časový priebeh účinku 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 hodín | | | | | |
| Klasické inzulíny: | | | | | |
| – inzulín regular (<i>Actrapid, Humulin-R, Insuman rapid</i>) | 0,5 – 1 h | 2 – 3 h | 5 – 8 h | | účinko nastupuje oneskorene, je plochejší a predĺžený |
| Prandiálne analógy: | | | | | |
| – lispro (<i>Humalog</i>) | 5 – 15 min. | 0,5 – 1,5 h | 4 – 5 h | | farmakokinetika a farmakodynamika lepšie napodobňuje fyziologický účinok |
| – aspart (<i>Novorapid</i>) | 5 – 15 min. | 0,5 – 1,5 h | 4 – 5 h | | |
| – glulizín (<i>Apidra</i>) | 5 – 15 min. | 0,5 – 1,5 h | 4 – 5 h | | |
| Inhalačné prandiálne inzulíny | kinetika obdobná ako pri prandiálnych analógoch | | | | |
| Bifázické prípravky inzulínu | | | | | |
| časový priebeh účinku 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 hodín | | | | | |
| Klasické bifázické prípravky: | | | | | |
| – regular + NPH (<i>Mixtard 30HM, Humulin M3</i>) | 0,5 – 1 | dvojitý 2 – 4 h | 10 – 14 | | nedostatky, ktoré boli uvedené pri inzulíne NPH a regulárnom inzulíne |
| Bifázické analógy: | | | | | |
| – bifázický aspart (<i>Novomix</i>) | 5 – 15 min. | dvojitý 0,5 – 1,5 h | 10 – 14 h | | mixované analógy možno podľa potreby podať aj trikrát denne, a tak sa dá dosiahnuť veľmi dobrá glykemická kontrola |
| – lispro + neutral protamin | 5 – 15 min. | dvojitý 0,5 – 1,5 h | 10 – 14 h | | |
| – lispro (<i>Humalog mix 25, Humalog mix 50</i>) | 5 – 15 min. | dvojitý 0,5 – 1,5 h | 10 – 12 h | | |

Tabuľka 11. Vlastnosti perorálnych antidiabetík

| Skupina | Látka | Účinok | Poznámka |
|---|-----------------------------|--|--|
| Sulfonylurea | | | |
| 1. generácia | Tolbutamid | Zvýšené uvoľnenie inzulínu v pankrease, zlepšenie funkcie receptorov. Trvanie účinku 8-24 h Možno kombinovať s inzulínom | Funkčné beta-bunky 48-72 h |
| | Chlorpropamid | | |
| 2. generácia | Glimepirid | | Riziko hypoglykémie |
| | Gliklazid | | |
| | Glipizid | | |
| Nesulfonylureové | Repaglinid | Sekretagogiká | Rýchly a krátky účinok bez rizika hypoglykémie |
| | Nateglinid | Pri zníženej funkcii obličiek | |
| Biguanidy | Metformin | Zníženie produkcie glukózy v pečeni; vstup glukózy do svalových a tukových buniek Menšie riziko hypoglykémie Pozor pri renálnej a hepatálnej insuficiencii | Laktátová acidóza (výnimočne) Jediná látka pre deti |
| Glitazóny | Tiazolidíndióny | | |
| 1. generácia | Troglitazón | Stimulácia gama-receptorov v pankrease | Stiahnutý z trhu, poškodenie pečene |
| 2. generácia | Rosiglitazón | Senzitizácia svalových a tukových buniek na inzulín, zníženie rezistencie | Porucha funkcie pečene |
| | Pioglitazón | | Možno kombinovať s inzulínom |
| Glinidy | Repaglinid | Rýchla stimulácia sekrécie inzulínu | Flatulencia |
| Inhibítory alfa-glukozidázy | Akarbóza | | Hnačka |
| GLP-1 analógy | Exanatid Liraglutid | Sekretíny, stimulácia inzulínu po jedle | Nauzea |
| DPP-IV inhibítory | Sitagliptín Vildagliptín | Zvýšenie koncentrácie sekretínov | Nauzea |
| Amylínové analógy | Pramlintid | Potlačenie glukagónu. Spomalenie vyprázdnenia žalúdka | Hypoglykémia Nauzea |
| Blokátory endokanaboidných CB₁ receptorov | Rimonabant | Potláča pocit hladu, motiváciu k jedlu | Nauzea, vracanie, nespavosť, depresia |

Literatúra

1. Barker P, Creasey PE, Dhataria K, et al. Peri-operative management of the surgical patient with diabetes 2015. *Anaesthesia* 2015;70:1427-40.
2. Chen D, Lee SL, Peterfreind RA. New Therapeutic Agents for Diabetes Mellitus: Implications for Anesthetic Management. *Anesth Analg* 2009;108:1803-10.
3. Dobyns JB. Perioperative insulin management. *WFSA Tutorial of the week* 327;2016.
4. Hall GM, Nicholson G. Current Therapeutic Drugs for Typ 2 Diabetes, still usefull after 50 years? *Anesth Analg* 2009;108:1727-1730.
5. Helsinská deklarácia o bezpečnosti pacienta a chirurgický protokol. Dostupné na www.ssaim.sk. Pristúpené 10.10.2017.
6. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur J Anesthesiol* 2014;31:517-573.
7. Longrois D, Hoeft A, De Hert S. 2014 European Society of Cardiology/European Society of anaesthesiology guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur J Anesthesiol* 2014;31:517-573.
8. Lópeu B., Herrero P, Martin C, (editors). Artificial intelligence for diabetes. Proceedings of the workshop Artificial Intelligence for Diabetes at ECAI 2016, Hague, Holland.
9. Meneghini LF. Perioperative management of diabetes: Translating evidencie into practice. *Cleveland Clinic Journal of medicine* 2009;76:S53-S59.
10. Národné centrum zdravotníckych informácií. Činnosť diabetologických ambulancií v roku 2016. Ročník 2017. www.nczisk.sk.
11. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-1297.
12. Polderman JAW, et al. Ambulatory anesthesia: optimal perioperative management of the diabetic patient. *Ambulatory anesthesia* 2016;3:13-22.
13. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *Journal of Diabetes Investigation* 2010;1:8-23.
14. Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for perioperative Management of the Diabetic Patient. *Surgery Research and Practice* 2015;1-8. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/284063>
15. Van den Berghe G. et all: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
16. Uličiansky V. Algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu. *Via Medica*, Košice, 2008.
17. Warner DS, Warner AA. Perioperative Glycemic Control. *Anesthesiology* 2009;110,408-421.
18. World Health Organisation. Global report on diabetes 2016. WHO Press 2016.

Soubory laboratorních markerů v intenzivní medicíně

Jak s nimi v současné době pracovat a jaké očekávat?

Jarmila Drábková

Střípky z historie a dnešní postavení laboratorní medicíny

Vnitřní prostředí - procesy v lidském organismu, jeho metabolismus, enzymatické, chemické, hormonální i fyzikální chaotické a současně velmi integrované děje (*Šípková 2007*) na mnoha úrovních mají společný řád základní životní funkce. Procesy a hodnoty mají svá optimální pásma, své odchylky, reakce, mezní kritické a letální hodnoty (*Zima 2013*). Kritický metabolický rozvrat je stav dyshomeostázy, bezprostředně ohrožující život (*Kazda 2012*). Vyžaduje na intenzivistech mít o uvedených dějích, hodnotách, souvztažnostech základní znalosti, schopnost diagnosticky a léčebně pracovat s údaji, s trendy, bilancemi s cílem obnovy a udržování optimální homeostázy.

Význam vnitřního prostředí v našem oboru i ve spřízněném oboru laboratorní medicíny historicky pochopili zakladatelé nově vznikajících disciplín a oborů - anesteziolog Vladimír Lemon a klinický biochemik Bohumil Nejedlý - oba tehdy v nemocnici na Kladně. Spolupráci, cílenou na pacienty v resuscitační a intenzivní péči zahájili jednoduše, ale s nadšením a s přesvědčením, že další rozvoj bude zákonitě následovat. Prvními charakteristickým parametry ve spolupráci klinika a představitel laboratorního SVLS komplementu byly tzv. gamblegram a hodnoty krevních plynů a acidobazické rovnováhy. Pro zkrácení TAT (turn-around-time) předcházelo dnešnímu POCT systému (Point of care testing) lano, kterým se odebraný vzorek krve spustil otvorem v přízemní podlaze ARO do laboratoře v suterénu.

Vývoj nicméně od těchto 70. let minulého století rychle pokračoval - od vzorků z makro vnitřního prostředí až po subcelulární úroveň mitochondrií v různých prostředích (*Martin, McKenna 2017*). Byl umožněn a podpořen technickým rozvojem analyzátorů, jejich miniaturizací, jejich specifickým zaměřením, rychlým zpracováním rozborů výsledků, jejich vytištěním a umístěním ve výsledkovém pásmu i s počítačově navrženým zhodnocením.

Vytvořily se celé **soubory markerů** - charakteristických údajů pro **organové systémy** a **různorodé klinické situace**. Profesionální náplň dostala zastřešení ve formě laboratorní medicíny a o úroveň výše se stala životně významnou složkou soudobé "precision medicine" - komplementu zpřesňující medicíny. Ta v zařazení do EBM kategorie je v současné a jistě i v budoucí době bezpodmínečnou a rovnocennou partnerkou klinické medicíny v bezprostředním kontaktu s pacientem na intenzivním lůžku, na operačním stole, na urgentním příjmu a zčásti i v přednemocniční neodkladné péči.

"Precision medicine" je **nová entita i globální informační síť**, přesahující komplementární servis pro jednotlivého pacienta v kritickém stavu. Její celkovou budoucnost představuje její definice o možnostech i výhledech: Medicínská péče s cílem optimalizovat účinnost terapie a léčebný přínos pro specifické skupiny pacientů a využívající pro dosažení cíle i nejmodernější a vysoce sofistikované možnosti genetické a molekulární diagnostiky.

Z pohledu současného zdravotnictví stojíme klinicky teprve v začátku jejího rozmachu. Přináší celé řady nových poznatků, hledá jejich vztahy a ovlivnitelnost. Opírá se o nejnovější technologické možnosti, ale také pracuje s novými profily pacientů i léčby a s novými klinickými trajektoriemi.

Vnitřní prostředí je z pohledu laboratorní analýzy vnímáno klinickými lékaři jako obraz poměrů podle markerů, zjištěných ve vzorcích biologických materiálů v krevním řečišti, v perkutánním, slizničním sledování krevních plynů, podle bilancí příjmu a výdeje tekutin, vzorů získaných z hlubokých kompartmentů, velmi vybraně z vzorků tkání. Výzkum se věnuje dale-

ko šíře mikroprostředí, tkáňovým vzorkům, hladinám léků v jednotlivých orgánech apod. Jeho poznatky a doporučení se v klinické medicíně posléze akceptují.

I při zachované homeostáze je vnitřní prostředí **dynamický systém**, ovlivňují je aktivita-spánek, světlo a tma (*www.hospimedica 2014*), cirkadiální rytmicita (*Anderson-Dam 2017, Harrison 2015*), léky (*Lambden, Summers 2017*), hormonální situace, hydratace i další komponenty - osobní životní filozofie, aktuální psychické rozpoložení, nálada, neurohormony, věk, pohlaví, rasa, onemocnění, celková křehkost, adaptabilita i dekontrace (*Hájek, Bahbouh 2016, Edgren, 2016*).

Významné momenty z patofyziologie, ovlivňující vnitřní prostředí a jeho homeostázu

Co je třeba respektovat:

Člověk - lidský organismus je především aerobní; křehkost a stárnutí vytvářejí limity. Představuje polykompartmentový systém, s devíti uznávanými a studovanými kompartmenty a s přehlíženým desátým kompartmentem uterofetoplacentární složky. Jeho kompartmenty, jednotlivé orgány spolu neustále komunikují (*Malbrain 2013, Malbrain et al. 2016*). Integruje je zřejmě cholinergní osa, zajišťovaná především cestou n. X. - vagus.

Vnitřní prostředí všechny **kompartmenty propojuje a spojuje** - má prioritní pořadí významu a podává objektivní a velmi časně informace - to i varovné, ještě za klinicky asymptomatického stavu.

Údaje z vnitřního prostředí jsou **výzvou** pro volbu a taktiku terapeutického postupu a hodnocení jeho účinnosti.

Význam laboratorní diagnostiky a příklady

1. Akutní závažný stav

Pro hodnocení se v akutním závažném stavu **logisticky volí parametry podle diagnostického a diferenciálně diagnostického podezření a míry pravděpodobnosti a podle priority jeho významu:**

- propojenost + vegetativní význam + kategorie - význam postiženého kompartmentu
- ztráta interorgánové komunikace, zhroucení integrovaného metabolismu
- převaha sympatiku + nástup a eskalace hyperkatabolismu
- reprezentativní parametry:

- vzestup glykemie, vzestup laktátemie, vzestup myoglobinu, kalia
- pokles a nestabilita SpO₂, nepoměr DO₂/VO₂
- výchylky osmolality a hodnoty hemoglobinu
- pokles albuminu, pokles cholesterolu
- diuréza, bilance tekutin, ztráta krve

+ etiologicky specifické markery:

- kardiomarkery - troponin, NT-proBNP
- zánětlivé: počet leukocytů, CRP, prokalcitonin.

Kromě laboratorních výsledků z vnitřního prostředí se vždy sleduje celý komplex základních klinických informací, doplňují se zobrazovací a elektrofyziologická vyšetření a porovnává se vše komplexně v určitém modelu.

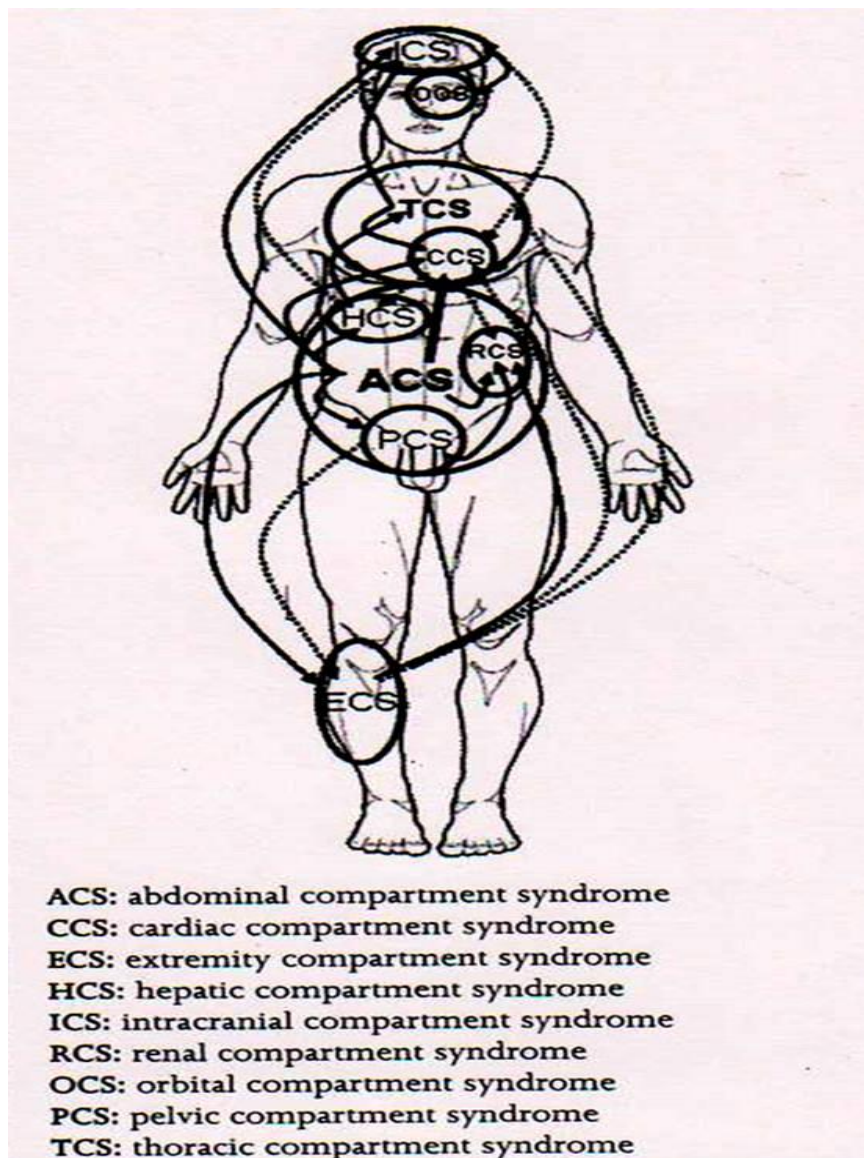
Komplement klinické symptomatologie je rozfázován v čase a podle prostředí a má řadu složek; laboratorní, především biochemické údaje jsou jeho složkou:

- **Přednemocniční péče:** SpO₂, glykemie, kapnometrie, základní toxikologie
- **Urgentní příjem:** POCT soubor včetně iontů, laktátu, urey, krevních plynů a parametrů ABR
- **Navazující péče:** doplňuje laboratorní hodnoty vč. hematologických, hemokoagulačních, dále zobrazovací metody a elektrofyziologické záznamy, orientačně zjišťuje infekční rizi-

ko - zejm. MRSA, *Cl. difficile* a dalších multi-až panrezistentních především nemocničních kmenů. Doplnuje je nutriční situace a kondice (Antcliffe, Gordon 2016, Křížová et al. 2014, Kohout 2016) popř. dlouhodobě přetrvávající ICU myopatie a další následky (Hodgson et al. 2016, Jonkman et al. 2017), obtíže s odpojováním z umělé plicní ventilace (Hammash et al. 2015).

Společné informace představují i " basics" údaje o hloubce analgosedace, o závažnosti dušnosti, o nástupu sepse, o vzestupu tělesné teploty spojené s náročnou třesavkou, o délce neodkladné resuscitace do obnovy spontánního oběhu atd.

Laboratorní údaje o vnitřním prostředí, markery a výsledky bilancí často předcházejí zřejmým klinickým známkám.



Obr. 1. Polykompartmentový systém lidského organismu, jednotlivé kompartmenty a jejich interorgánová komunikace. (ICU Management 2010)

2. SIRS, MODS

Hlavní metabolické, laboratorní projevy

- SIRS = dekulpace integrovaných orgánů, ztráta interorgánové komunikace
- patologická převaha sympatiku nad cholinergní osou
- zhroucení immunity, ztráta ochranného glykokalyxu - vývoj GIPS (Global Increased Permeability Syndrome)
- vykojení metabolismu - energetického, iontového, endokrinního
- změna - omezení, zvýšená prostupnost bariéry mezi zevním/vnitřním prostředím
- změna mikrobiologické ekologie - mikrobiomu zejména v GIT - v kolon a translokace patogenů.

Dosud nemáme kvalitní - senzitivní a vysoce specifické markery pro: oxidativní stres, reper-fuzní trauma; endoteliální dysfunkci, mitochondriální trauma, k identifikaci a kvantifikaci ROS - reaktivních kyslíkových forem, pro vazorelaxaci a vaskulární remodelaci, pro taupatie v CNS, pro odezvu na TTM (target temperatue management) při poresuscitačním cíleném udržování tělesné teploty. Nákladné až klinicky nedostupné jsou markery jako melatonin, kardiomarker SD-2; je omezená dostupnost sledování myoglobinu, NSE, S-100, protilátek proti inzulinu při dlouhodobém podávání HMR imobilním pacientům.

Řada laboratorních markerů je zabudována do **skórovacích systémů**; multisystémově až holoorganicky je pojednává kupříkladu APACHE, SOFA skóre; jejich výpočet i zastoupení jejich jednotlivých složek svědčí současně o závažnosti stavu a při kontrolách umožňují posoudit i účinnost terapie a přínos přijatých opatření, vydefinují non-respondéry na terapii a pacienty s nepříznivou prognózou.

3. Chronická kritická choroba - následná intenzivní péče

Klinické známky i laboratorní hodnoty v období následné intenzivní péče odrážejí průběh rekondice, stagnaci nebo dokonce regresi. Svědčí o přidružených komplikacích; nicméně nasazená farmakoterapie může část markerů modifikovat.

K charakteristickým případům lze např. zařadit:

- amiodaron, kardiostimulace s nastavenou frekvencí nastupující hypovolemii nekompensují tachykardií
- vysoká FiO₂ při umělé ventilaci poměrně dlouho maskuje tkáňovou dysoxií, hyperkapnickou krizi
- podání vysoké dávky kyseliny askorbové acidifikuje moč
- myopatie s nízkou hodnotou kreatininu a zvýšenou hladinou myoglobinu oslabuje výkonnost dýchacích svalů ...

Biomarkery a vztah ke klinickým známkám a poměrům ve vnitřním prostředí - viz tab. 1

Tabulka 1. Biomarkery a vnitřní prostředí

| Úspěšný průběh rekondice | Nepříznivý vývoj a stav rekondice |
|--|--|
| Vyvážená bilance tekutin | Retence tekutin, pozitivní bilance |
| Dobře měřitelné SpO ₂ > 90 % | Poklesy SpO ₂ polohováním, při epizodách odpojování |
| Normokapnie i ve spánku: ETCO ₂ < 6 kPa | Vzestup ETCO ₂ se SAS (syndrom spánkové apnoe) |
| Obnova hodnoty albuminu | Hyperglykemie |
| Stabilní hodnota hemoglobinu | vzdor podávanému inzulinu |

| | |
|---------------------------------------|--|
| Normoglykemie bez inzulínu (non-DM) | Trvale zvýšená hladina urey a nízká eGFR |
| Obnovení hladiny cholesterolu | |
| Normalizace hodnot volného myoglobinu | Alkalická moč, kvasinky a triplfosfát |
| Trvale zvýšené ALT, GGT | Zvýšené CRP, NT-proBNP, SD-2 |
| | Vyšší počet lymfocytů |
| | Neschopnost udržovat hodnotu hemoglobinu i po podání transfuze |
| | Trvale vysoká proteinurie |

Pozn.: Cerebromarkery – S-100, SNE a hladina kortizolu nejsou plně validní; hemokoagulační hodnoty odpovídají podávaným antitrombotikům

Hodnocení musí být vždy komplexní a zohledňovat vliv terapie v kontrolním opakování.

Laboratorní markery, které se do celého souboru dále začleňují:

- 1. Obecný skrínig podle kauzální dg. i SIRS/MODS:** nutriční, imunologické a metabolické: transferin, TAG, CHE, myoglobin, laktát, tyreohormony, hladiny významných léků, antibiotik, základní parametry hemokoagulace: aPTT, INR, fibrinogen, D-dimer, anti Xa
- 2. Zánětlivé vč. při podezření na průvodní HAI:** CRP, PCT, klostridiový toxin, MRSA, ASLO, počet leuko + dif. rozpočet
- 3. Orgánově zaměřené:** kortizol, tyreohormony, eGFR, clearance, NT-proBNP, NSE, S-100, onkomarkery
- 4. Výzkumně:** CD-14, IL 6/ARDS

Základní hodnoty - norma ISO

Přehled je včetně vysvětlení a informací o správném odběru a preklinické fázi uvádí laboratorní pracoviště každého zdravotnického zařízení v ÚLIS; výsledky jsou dodávány požadujícímu pracovišti v časovém limitu statim nebo rutiny jako ověřený údaj viz tab. 2. z pracoviště Ústavu lékařské chemie a klinické biochemie 2. LF UK a FN Motol

Tabulka 2. Rozmezí nejčastěji sledovaných hodnot

| | |
|------------|---------------------------|
| CRP | 0,00 - 5,0 mg/l |
| CK | 0,41 - 2,85 μ kat/l |
| TAG | 0,40 - 1,98 mmol/l |
| Myoglobin | 19,00 - 51,0 μ g /l |
| PCT | 0,00 - 0,5 μ g/l |
| Transferin | 1,90 - 3,8 g/l |
| CHE | 88,70 - 215,3 μ kat/l |
| Troponin I | 0,00 - 0,28 μ g/l |
| NT-proBNP | 20,00 - 125,0 ng/l |
| Laktát | 0,50 - 2,0 mmol/l |
| P anorg | 0,74 - 1,29 mmol/l |
| TSH | 0,35 - 4800 mU/l |
| FT4 | 10,00 - 24,0 pmol/l |
| FT3 | 3,50 - 6,50 pmol/l |
| T3 | 1,30 - 3,10 nmol/l |
| NSE | 0,00 - 17,0 μ g/l |
| S-100 | 0,00 - 0,105 μ g/l |

Biomarkery a bioindikátory: kondice a nutrice v intenzivní péči - soubor

1. Akutní fáze

alb? celková bílkovina, imunoelfo, cholesterol, TAG
absolutní počet lymfocytů, transferin, GGT, ALP
glykemie, osmolalita, kravní plyny + ABR
CHE, tyreohormony, Fe (?)
BMI , obvod paže, thm., wrist-waist ratio
odpady proteinů, aminogram (?)
cystatin C, alfa2 - mikroglobulin

Biomarkery a bioindikátory: regenerace, komorbidity, komplikace, event. progrese k MOF - soubor

2. Subakutní fáze ve vývoji

albumin, prealbumin, RBP, CB (?), cholesterol
absolutní počet lymfocytů, tyreohormony, urea, kortizol, NT-proBNP, S-100, NSE
kreatinin, odpady, eGFR
BMI - změny, thm., obvod - bicepsu dominantní paže
D. vitamin, Zn, Se ? aminogram (?)

Biomarkery a bioindikátory

3. Terminální péče - paliativní, komfortní

Je málo zpráv o poměrech ve vnitřním prostředí, opakovaná vyšetření se neodesílají.
Vede kritický pokles albuminu, výběrově vzestup urey, pokles eGFR, vysoká hodnota CRP, PCT při sepsi. Finálně při anurii nejčastěji dojde ke vzestupu K^+ , nicméně ten nemusí být zřejmý při kachexii, sarkopenii.

Anesteziologie a perioperační medicína

V předoperačním období před **plánovanými výkony** jsou požadované laboratorní údaje obsahem doporučeného postupu o **předanestetickém vyšetření** podle odborné společnosti ČSARIM z roku 2009 (*Doporučený postup vyšetření - www.csarim 2009*); jsou dostupné na webových stránkách společnosti; jsou platné na plánovaný výkon u dospělých po dobu 1 měsíce, u dětí do 2 týdnů. Při zjištění neuspokojivých výsledků nebo výsledků, které svědčí o významném komplikujícím stavu nebo limitující komorbiditě, před operačním výkonem velkého rozsahu, při sepsi atd. se skrining v tomto směru personifikovaně rozšíří. Platí to zejména v kardio- a thorakochirurgii, pro nitrobřišní onkochirurgii, pro patologické těhotenství, pro křehké seniory, pro pacienty v chronickém dialyzačním programu, abuzéry, při akutních výkonech polytraumatizovaných pacientů, po závažných mozkolebečních poraněních (*Mondello et al. 2017*) apod. Nárokované soubory markerů jsou specifické a mají svůj protokol.

Při **neodkladných výkonech** se soubor markerů odesílá často současně se zahájením anestezie z důvodu časové tísně a krátkého terapeutického okna a výsledky jsou statim dostupné v peroperačním průběhu. Průběh anestezie má v požadavcích kontrolu zejména glykemie, krevních plynů a parametrů acidobazické rovnováhy, hodnotu osmolality, objem diurézy, popř. hladinu laktátu ze smíšené žilní krve.

Současná TIVA (totální intravenózní anestezie) bude v budoucnosti vedena a řízena daleko více laboratorně zpětnovazebně podle on-line zjišťovaných hladin podávaných přípravků. Souvisí s monitorací BIS- bispektrálního indexu, popř. s relaxometrií a s monitorací stresových známek v reakci kůže - z kožního povrchu.

Pooperačně jsou parametry laboratorního sledování ordinovány individuálně a nejčastěji zahrnují: biochemický skrining - ionty, osmolalitu, glykemie, krevní plyny a acidobazickou rovnováhu, krevní obraz, bilanci příjmu a výdeje tekutin; krevní hladiny analgetik je možno

monitorovat. Laboratorní výsledky vždy doplňují klinické projevy a známky, pravidelně monitorované a sledované; doplňuje je i celkový pohled na osobnost pacienta (*HospitaMedica 2010, Stetka 2015, Pandharipande 2017*) a terapeutické ovlivňování pacienta novými elektrostimulačními metodami (*Turon et al. 2017*). Stále se hledají náležitě markery - především tzv. cerebromarkery, které by potvrdily nebo vyvrátily a posoudily možnou neurotoxicitu, dosud zjištěnou v pokusech na mláďatech pokusných malých obratlovců (*Rappaport 2015*).

Významné momenty v preklinické fázi

Odběry vzorků, jejich označování, jejich neprodlený transport k laboratornímu zpracování, výpočty bilancí patří do pravidelné činnosti ošetřujících sester podle ordinací lékařů a podle platných směrnic ošetrovatelské péče v daném zařízení.

Významné body, tipy a triky:

- Cirkadiální rytmicita ovlivňuje hladiny kortizolu - odběry musí být ve srovnatelných časech; totéž se týká i dalších hormonů včetně melatoninu.
- Po podání diuretika i.v. - např. furosemidu, po podání 20% mannitolu se změní osmolalita - porovnávat je třeba vzorky nabrané při srovnatelné medikaci.
- Získání krevního vzorku musí být hladké - delší tzv. zaškrcení vede k hemolýze, ke vzestupu hodnoty kalia, laktátu, myoglobinu, k poklesu pH.
- Pro odběry vzorku např. ke zjištění hodnoty anti Xa je třeba při podkožním podávání LMWH respektovat naordinovaný časový interval od poslední dávky; nehraje však roli při kontinuálním přívodu LMWH.
- Pro určení oxymetrického indexu je třeba uvést na žádance správně FiO_2 .
- Určení koncentrace antibiotika, popř. dalších léků v krvi je třeba správně synchronizovat s timingem jejich podávání a cesty jejich vstupu - i.v. bolusově, enterálně, podkožně, sublinguálně atd.

Perspektivy

Výsledky výzkumů jsou stále bohatší a hlavně vedou k lepšímu pochopení poměrů i projevů spjatých s vnitřním prostředím, jeho homeostázou a dyshomeostázou. Laboratorní možnosti se rovněž obohacují, ale jsou většinou nákladné. Je třeba je volit uvážlivě, ale v akutních stavech vždy jako statim potřebné a včas.

Spojitosť s klinickou trajektorií vytváří celkový model a je podkladem pro komplexní a epikritické hodnocení stavu pacienta, momentální fáze jeho průběhu, vypovídá o pravděpodobné prognóze morbidit, mortality i výsledků.

Vyšetření se kombinují se sofistikovanými funkčními zobrazovacími metodami a elektrofyziologickými projevy a pravidelně se hodnotí jejich dynamika. Celý komplex napomáhá i rozvaze o marnosti další terapie a o rozhodnutí o paliativní intenzivní ošetrovatelské péči.

Literatura

- ANDERSON-DAM, J: *Protection of the brain: Circadian rhythm and sleep hygiene in the peri-operative period*. Refresher Course Lectures ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, Oct 21-25, 2017. Předn. 223, s. 258.
- ANTCLIFFE, D, GORDON, AC: *Metabonomics and intensive care*. 2016 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed.); Heidelberg, Springer, 2016: 353 - 363.
- DETTMER, MR, DAMUTH, E, ZARBIV, S et al.: *Prognostic factors for long-term mortality in critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation. A systematic review*. Crit Care Med 45, 2017; 1: 147.
- Doporučený postup vyšetření před diagnostickými nebo léčebnými výkony operační a neoperační povahy s požadavkem anesteziologické péče (tzv. předanestetické vyšetření)*. Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny; Doporučené postupy 2009. www.csarim.cz
- EDGREN, EL: *What has religion got to do with it ?* Crit Care Med 44; 2016, 11: 2109 - 2110.

- HÁJEK, M, BAHBOUH, Ch: *Muslimský pacient*. Praha, Grada, 2016; ISBN 978-80-247-5631-8; 200 s.
- HAMMASH, MH, MOSER, DK, FRAZIER, SK, LENNIE, TA, HARDIN-PIERCE, M: *Heart rate variability as a predictor of cardiac dysrhythmias during weaning from mechanical ventilation*. Am J Crit Care 24, 2015; 2: 118 - 127.
- HARRISON, P: *New internal clock identified*. www.medscape.com/viewarticle/840565 6/3/2015
- HODGSON, CL, WATTS, NR, IWASHYNA, TJ: *Long-term outcomes after critical illness relevant to randomized clinical trials*. 2016 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed); Heidelberg, Springer, 2016: 465 - 476
- JONKMAN, A, JANSEN, D, HEUNKS, LMA: *Novel insights in ICU-acquired respiratory muscle dysfunction: Implications for clinical care*. 2017 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed); Heidelberg, Springer, 2017: 291 - 301.
- KAZDA, A et al.: *Kritické stavy. Metabolická a laboratorní problematika*. Praha, Galén, 2012; ISBN 978-80-7262-763-9; 346 s.
- KOHOUT, P a kol: *Vybrané kapitoly z klinické výživy II, svazek IV*. Praha, FORSAPI, 2016, ISBN 978-80-87250-32-7; 142 s.
- KŘÍŽOVÁ, J, KŘEMEN, J, KOTRLÍKOVÁ, E, SVAČINA, Š a kol: *Enterální a parenterální výživa - 2. vydání*. Praha, Mladá fronta, 2014; ISBN 978-802-204-3326-8, 142 s.
- Lack of exposure to natural light disrupts chronobiological cycles*. -www.hospimedica.com/?option=com_article294756241 19/12/2014
- LAMB DEN, S, SUMMERS, C: *Bridging the translational gap. The challenges of novel drug development in critical care*. 2017 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed.); Heidelberg, Springer, 2017: 378 - 388.
- MALBRAIN, MLNG: *How to understand organ-organ interactions*. ICU Management 13, 2013; 1: 10 - 14.
- MALBRAIN, MLNG, PEETERS, Y, WISE, R: *The neglected role of abdominal compliance in organ-organ interactions*. 2016 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed); Heidelberg, Springer, 2016: 331 - 350.
- MARTIN, D, McKENNA, H: *High altitude research and its relevance to critical illness*. HealthManagement (online) 2017, 17; 2.
- MONDELLO, S, MAAS, AIR, BUKI, A: *Clinical utility of blood-based protein biomarkers in traumatic brain injury*. 2017 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed); Heidelberg, Springer, 2017: 317 - 328.
- PANDHARIPANDE, PP: *Anesthetic drugs, depth and delirium*. Refresher Course Lectures, ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, 21-25 Oct, 2017; s. 594, předn. 319.
- RAPPAPORT, BA, SURESH, S, HERTZ, S, EVERS, AS, ORSER, BE: *Anesthetic neurotoxicity - clinical implications of animal models*. New Engl J Med 372, 2015; 9: 796 - 797.
- Sleep deprivation disrupts cAMP signaling in the brain's hippocampus*. Hospimedica International 28,2010: 1-2-3: 10.
- STETKA, BS, CANNON, AJ: *Does it pay to be spiritual (but not necessarily religious)?* www.medscape.com/viewarticle/845919 11/6/2015
- ŠÍPKOVÁ, P: *Výzva intenzivistům k zamyšlení a odlišnému myšlení*. Ref Výběr Anest Res intenz Med 54, 2007; 4-5: 310 -313
- TURON, M, FERNANDEZ-GONZALO, S, JODAR, M, GOMÁ, G et al: *Feasibility and safety of virtual - reality based early neurocognitive stimulation in critically ill patients*. Ann. Intensive Care 2017, 7: 81.
- ZIMA, T: *Laboratorní diagnostika*. 3. vydání; Praha, Galén, 2013, ISBN 978-8074920622, 1146 s.

Sofistikovaná intenzivní medicína budoucnosti

Jarmila Drábková

Úvod – o historii i o významu tématu v dnešní době

V 5. století před n. l. vstoupil do dějin Hippokrates se svým výrokem o profesionální úrovni i o osobnostním profilu lékaře: Správný lékař musí mít znalosti, zkušenosti a moudrost. Stále je uznáváme; připojili jsme předvídatost, kterou současná EBM medicína umožňuje. Ani pro budoucnost se na této lakonické, základní a výstižné formulaci nic zásadního nezmění.

Sestry zahájily svou moderní profesi EBN až zásadním vstupem Florence Nightingaleové. Její historickou roli vystihl spisovatel Graham Green v jejím životopise: Učinila ze služby odbornou pracovníci – a už to tak zůstalo.

V současné době je zřejmé, že posledních 50 let medicína učinila pokroky nesrovnatelné s tisíciletími zpět. Vývoj techniky, logistiky, poznatků z neurofyzologie, imunologie, genetiky ji mění natolik, že pohled je možný pět let zpět se zhodnocením a zodpovědný přibližný výhled je na budoucích pět let. Čím je úsek EBM sofistikovanější, tím větší nároky musí splňovat pro svůj další vývoj a pro intenzivní medicínu platí tento požadavek tím důrazněji. Platí nicméně v celém komplexu, takže její rozvoj musí současně akceptovat, že nelze pominout lidský faktor – vztah lékaře, zdravotníků k pacientovi v jeho subjektivně vnímané krizi a ohrožení života. Několika tahy to vystihl velmi vtipný kreslíř Jiránek a v intenzivní medicíně a v intenzivní péči to platí dominantně – viz obr. 1.



Obrázek 1.

Riziko tzv. dehumanizace medicíny a personalizované péče o pacienta v éře technizace a digitalizace

Současná situace

V začátku 21. století jsme dospěli k současným prověřeným, přijatým i dále ověřovaným klinickým doporučením, kterým připisujeme stálou platnost v rámci EBM; pro intenzivní medicínu je shrnuje tab. 1. Pro další oborové poznatky, pro systém oborové práce, týmovou spolupráci, výuku se nyní vynořily nové podněty, které je nutno respektovat a zpracovávat.

Tabulka 1.

Současná a stále platná klinická doporučení – tzv. pilíře intenzivní medicíny v pojetí posledních let v zahájeném 21. století

| Stavy, situace a doporučení | Zdůvodnění, postup |
|---|--|
| Vyvarovat se třetího, iatrogenního inzultu | Prevence sy. z přetížení, VILI, složky ARDS, HAI |
| Nedovolit hypertermii, TTM bez přílišné hypotermie, bez nepříznivého vlivu na HKG a imunitu | Prevence NÚ na CNS, respektovat ochranu tělesného tepla, zajistit neutrální tepelné prostředí |
| KPR zahájit včas a účinně, využít tzv. gasping, indikovaně ukončit prognosticky marnou KPR | Náležitě zhodnotit a indikovat ECMO, výhledově VAD, koronární intervence |
| Nedovolit hypokapnii s výjimkou akutní hrozby herniace, konusu; udržovat UPV úměrnou teplotě, podpoře oběhu ... | Protektivní ventilace, kapnometrie, zvětšení externího VD, analgosedace |
| Udržovat akutní hodnotu Hb na 80 g/l s výjimkou vysoce rizikového stavu a těhotenství s potřebou 100 g /l | Krytí potřeby dostupného O ₂ zvážit vliv dehydratace, hypovolemie, diluce, dyshemoglobinemie, hemolýzy... |
| Udržovat SpO ₂ > 90 % bez hyperoxemie | Prevence reox traumatu, atelektáz; vzít v úvahu kritickou anemii, dyshemoglobinemii |
| Uvážlivé úpravy ve vnitřním prostředí a jejich timing | pH, osmolalita, pCO ₂ , glykemie |
| Terapeutické okno maximálně dodržet podle přijatých metodických doporučení | Sepse, IAH, zvýšení ICP, NPB ŽOK |
| Komorbidity, polymorbidity, křehkost, pokročilý věk, imunosuprese, hrozba sy z akutního odnětí léků a drog | Informace ve ZD, souběžná léčba podle chronických, přidružených chorob parenterálně; respektovat věk a jeho kondici |
| NIV volit indikovaně, rozhodnutí do 2 h analgosedaci, invazivní UPV | Prevence vyčerpání, stresu a o postupu neúčelné WOB, negativního vlivu na mentální funkce |
| Larvované hyperkapnické krize při oxygenoterapii | Nežádoucí vliv na vědomí, mentální funkce, ICP; SpO ₂ + kapnometrie, zejm. při odpojování |
| Indikovat časnou fyzioterapii i při UPV, při imobilitě; časná neurorehabilitace cirkadiální zaměstnávání pacientů | Prevence sy. z imobility, TEN ICU myopatie, deliria, deprese, následné PTSD |

| | |
|--|--|
| Centrová péče pro komplikované, kombinované sy. a nozologické jednotky | System práce na "Emergency", dostupnost sofistikované dif. dg. a podpůrných metod, neurochirurgických, invazivních výkonů, CRRT ... |
| Návaznost při CCI na péči NIP, DIOP Etapové epikrízy = podklad rozhodování Zvážení a rozhodování o paliativní péči | Návazná péče, opakovaná komunikace o prognóze Jednotné etické zásady |
| Přání pacienta, rodiny, opatrovníka | Respekt pouze do jisté meze bez poškození a tanatogenní složky, v rámci legislativy a vlastního "svědomí"; vztah k informovaným souhlasům v porovnání s psychickou kompetencí pacienta a významu postupu |
| Překlad, propuštění z úvodní IP | Stabilní oběh, upravené vnitřní prostředí, úměrné nároky na dýchání; podmínky doporučeného pracoviště pro následnou léčbu a péči |
| Komplexní odborný pohled a systém v týmu | Kontroly, audity, konzilia; spolupráce pomáhajících oborů DUPV, DDOT... dispenzarizace; postintenzivní dohled vhodný; dlouhodobě; výzkum a publikace |

Co si mám jako intenzivista vždy zvážit: svou osobní životní filozofii + možnosti zvolené a vykonávané profese

Užité zkratky: CCI: chronic critical illness; CRRT: continuous renal replacement therapy; DIOP: dlouhodobá intenzivní ošetrovatelská péče; DUPV: domácí umělá plicní ventilace; DDOT: dlouhodobá oxygenoterapie; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; HAI: health care associated infections; HKG: hemokoagulace; IAH: intraabdominal hypertension; ICP: intracranial pressure; NIP: následná intenzivní péče; ICU - intensive care unit; NIV: neinvazivní plicní ventilace; NPB: náhlé příhody břišní; PTSD: posttraumatic stress disorder; TEN: tromboembolická nemoc; VAD: ventricular assist device; VILI: ventilator induced lung injury; WOB: work of breathing; ZD: zdravotnická dokumentace; ŽOK: život ohrožující krvácení

Cíl medicíny ve 21. století zůstává pro intenzivisty stálý – je trvalým pilířem: Záchrana života, zmírnění utrpení, prevence zhoršení, podpora zotavení a důstojný doprovod v terminálním stavu.

Současná realita v systému zdravotnictví ale uvedené požadavky ohrožuje modifikací úměrně celosvětovému sloganu: Healing is art, medicine is science and health care is business.

Současně stojíme před **rozvojem nových odborných odvětví**; dokonce z velké části vystupují z dosavadního rámce intenzivní medicíny a intenzivní péče, anesteziologie a je třeba se s nimi seznámit a postupně je do intenzivní medicíny kreativně začlenit a zabudovat.

Která témata jsou diskutována s dalšími perspektivami ?

Projednává se a navrhuje se **celý komplex** témat, začleněných do jednotlivých preklinických i klinicky jasně vymezených oborů. Intenzivní medicína je totiž zastřešující, inter- a multidisciplinární a po vědecko-výzkumné i klinicko-provozní stránce by jí mohlo v budoucnosti hrozit, že by se postupně rozplynula do jednotlivých oborů (*Hecker, 2017*). Velmi se proto snaží navázat na nové a perspektivní disciplíny, jako je metabonomika, proteomika, neurofyziologie, endokrinologie stresu, farmakogenomika, simulační medicína (*Chase et al. 2016, Mahoney et al. 2016, Watkins et al. 2017*). Ve formě **perioperační medicíny** se propojuje i s anesteziologií - první výsledky jsou zřejmé již nyní (*ASA Environmental Task Force, on line 2017, Leibowitz 2017, Mets 2017*).

Rýsuje se další rozvoj odvětví intenzivní medicíny a péče při **chronické kritické chorobě**, který má své specifické portfolio pacientů - křehkých, seniorů, se souběžnými limitujícími komorbiditami, s imunoinkompetencí napříč celým věkovým pásmem - po závažných úrazech, po velkých operačních výkonech, s mozkolebečními poraněními, po neodkladných resuscitacích, trvale ventilodependentních (*Toner et al. 2013, Drábková, Hájková, 2017*) atd.

Farmakogenomika, nové pojetí farmakokinetiky za hypotermie, změny farmakodynamiky při interakci řady podávaných léčiv budou další položkou v personalizaci medikací. Stimulem uvedeného zaměření jsou geneticky dané individuální reakce, interakce i nežádoucí účinky vlivem kombinací různých farmak a metod. Příkladem nebezpečí je trombocytopenie po podávání heparinu imobilním pacientům, vliv geneticky vybraných statinů, např. atorvastatinu na vývoj myopatie, na pokles počtu trombocytů v kombinaci s vankomycinem. Poznávání se bude soustředit i nadále na dlouhodobé účinky celkových halogenovaných anestetik u dětí do tří let, na podání těchto anestetik těhotným (*Lambden, Summers 2017*). Zájem je o studium alternativních přípravků, užívaných ve veterinární anesteziologii - etorfin, carfentanil. Ketamin má již nyní tzv. renezanci s průnikem do psychiatrie pro léčbu serotonině rezistentních velkých depresí (*Piush, 2017*).

Sepse je dalším "horkým" problémem v komunitě i v rámci **HAI - infekcí v souvislosti s pobytem v nemocnici** - dříve zvaných nemocničních infekcí; zvyšuje mortalitu o 20 - 30 % Navíc a stále varovněji narůstají počty sepsí, vyvolané klasicky citovanými multirezistentními patogeny skupiny **ESKAPE** (*Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriaceae*). Hroživá je a bude jejich pohotová adaptabilita a vybavování ESBL - beta-laktamázy, karbapenemázami, NDMA - New Delhi metalo-betalaktamázu apod., která velmi omezuje volbu antibiotik a s globalizací jsou kmeny přemístitelné a přenosné velmi pohotově a kamkoli.

V porovnání k ustupujícímu zastoupení MRSA mezi patogeny se naopak vzestupně připojuje **Clostridium difficile**, u něhož se identifikoval další - C toxin; o jeho vlastnosti je velký zájem. Do léčebné rezervy vůči němu se připojil pouze ekonomicky nákladný perorální fidaxomicin; zprávy o jeho podávání svědčí především o poklesu exacerbací floridních forem kolitid, nikoli o eliminaci původního vyvolávajícího agens.

Velké obavy začínají budit nastupující **non-albicans kandidy** - *Candida glabrata, krusei, parapsilosis, tropicalis* atd. Jsou citlivé pouze na velmi nákladné nitrožilní echinokandiny a spolu s mukormykózami nepříznivě ovlivňují odloženou mortalitu u imunodeficientních pacientů po léčbě masivními antibiotiky, charakteristicky po transplantacích plic.

V problematice sepsy zatím ani zdravotnictví vyspělého světa nedosáhlo uspokojivých léčebných výsledků. Po desetiletí trvajícím "balíčku" akutních i návazných opatření při vzniku sepsy - viz Sepsis Campa - pouze 20 % i velkých zdravotnických pracovišť jeho doporučení správně a včas prováděla. Byla totiž považována za zbytečně složitá, s dlouhým TT (turn-around-time). Mortalita se dále pohybuje v úrovni 20 - 30 %, jen mírně poklesla symptomatickými opatřeními intenzivní péče. Nejnovější verze s inovovanou terminologií se důraz položil na zjednodušení - od hodnocení podle qSOFA po okamžité - pokud možno do 30

minut v nemocnici – empirické podání antibiotika na předpokládaného vyvolavatele s následnou deeskalací a s neprotrahovaným podáváním.

Do budoucnosti však vyvstává problém, melodramaticky nazývaný jako "**soumrak**" **anti-biotik**, nepoužitelných v intenzivní medicíně pro multi- až panrezistentní kmeny a obtížně přístupné kompartmenty organismu, implantované pomůcky typu VAD a mechanických umělých chlopní, endoprotéz, umělého laryngu, implantabilních mikrokamer (*Debry et al. 2017, www.hospimedica 2016, Shekar et al. 2016*) atd.

K alternativním léčebným návrhům patří budoucí využití bakteriofágů, imunomodulace, plasmaferéza, očišťovací metody (*Girardot et al. 2016*). S uplatněním nových antibiotik v klinickém provozu lze podle výrobců i zkoušejících týmů uvažovat v časovém horizontu přibližně pěti let, i když je v přípravě a v preklinických zkouškách již řada látek.

Do klinické pozornosti poznenáhlu vstupují nejen **endogenní mikrobiomy**, zejména v GIT, nověji i v dýchacích cestách a v plicích, ale i **viriony** s rizikem zejména herpetických pneumonií; za nimi se ale v intenzivní péči prokazují - zatím jednotlivě **priony** s rychle postupující neurodegenerativní symptomatologií, kauzálně zatím nepodchytilnou.

Specifickou, podrobnou pozornost získávají v intenzivní medicíně **těhotné, malé děti** (ftaláty, halogenované étery), **nezralí novorozenci, závislí abuzéři**. Pokroky genetiky předkládají **nové vzácné choroby** - podporované v intenzivní medicíně zatím pouze symptomaticky. Řeší se i možnosti medikací těhotných v kritických stavech (chřipky, kritické astma, epilepsie), např. podávání antiepileptik, antidepresív, kortikoidů, a hledají nové možnosti, které by neohrozily vývoj plodu a následně i dítěte.

Chronická kritická choroba

Perzistentní, dlouhodobá, chronická kritická choroba (CCI) představuje nový syndrom narůstajícího významu ve 21. století (*Toner et al. 2013*). Má **holoorganický ráz** s přetrvávající **celkovou dekondíci** pacienta po závažném až kritickém úvodním akutním inzultu, který si vyžádal intenzivní péči. Stav až u 15 - 20 % pacientů navazuje po akutní stresové reakci s ustupujícím MODS jako holoorganická dekondice; vytváří se protrahované kritické obrazy, často s doprovodnými komplikacemi. Diagnosticky v ní přibližně v 60 % převažují poměrně křehcí senioři; základní diagnózy jsou traumatické i netraumatické, stavy po neodkladné resuscitaci atd. Jejich klinický obraz se v porovnání s úvodním akutním stavem liší, i léčebné a ošetřovatelské postupy jsou z větší části rozdílné. Mají vícečetné a různorodé složky: značným podílem se účastní pokračující podpora základních životních funkcí i kauzální léčba, léčba a úprava komorbidit, rekondiční nutrice, fyzioterapie, neurorehabilitace i psychologická podpora, řešení sociálních problémů, součinnost rodiny. Postihuje až 20 % pacientů z akutních resuscitačních a intenzivních lůžek v systému následné intenzivní péče.

Intenzivní medicína, intenzivní péče a jejich pracovní týmy

Dále bude narůstat nutnost **multidisciplinární** spolupráce - s IT odborníky, s techniky, v zavádění smart přístrojů s umělou inteligencí (AI); snad přijde i "brain-to-brain communication" pro pacienty ve vegetativním stavu, s locked-in syndromem, pro dohled na ambulantní pacienty s DUPV, v domácí intenzivní ošetřovatelské péči - viz obr. 2.

Souběžně s technikou, digitalizací, minimalizací, s telemonitorací, distančním sledováním se budou **zvyšovat nároky na humanizaci** cíleně poskytované intenzivní péče (*Herras La Calle 2015, Brown et al. 2016*).

Na významu nabývá **psychologická a spirituální** péče - pacienti s depresí a s rigidní mentalitou se vyznačují méně příznivou prognózou a významnější morbiditou.

Transport léků i za hematoencefalickou bariéru a do hlubokých kompartmentů napomohou nanotransportéry; **nanomateriály** jsou již nyní v obvazových materiálech a mají specifické úkoly - obranu proti pronikajícím patogenům, vhodná krytí penetrujících poranění hrudníku, ošetření obezních pacientů, dekubitů. Pozornost se věnuje i jejich zdravotní bezpečnosti -

možným vstupům do dýchacích cest a plic ošetřujícího personálu - i pacientů - a mechanismům, jak uvedeným nežádoucím účinkům zabránit, např. fixací na tradiční krycí materiály apod.

Stále větší odbornou roli nárokuje **emancipovaní pracovníci z nelékařských zdravotnických profesí.**



Přenos myšlenek beze slov – z HD EEG

SCOTTO, A: Brain-To-Brain
Communication : *Ars
Electronica*; CC by 2.0

Budoucí monitorace v telemedicině

Ultrathin electronic tattoo
can temporarily monitor muscles



Obrázek 2.

Již v roce 2010 na sympóziu ESICM v Bruselu se tématu, co bude výsledně hlavními úkoly lékařů, věnovalo diskusní konsorcium předních světových intenzivistů. Formulovali budoucí úkoly, nárokové na lékaře - intenzivisty: rozhodování v diagnosticky i léčebně složitých případech, tvorba nových software pro digitalizaci a metodická doporučení; kreativní přejímání poznatků spřízněných oborů; komunikace s pacienty, rodinami, týmem; výuka a výzkum v rámci EBM. Od sester se v rámci EBN se bude očekávat nejen činnost podle stávajících směrnic ošetrovatelské péče, ale zdokonalování péče podle nových možností a humanizace vztahu k pacientům, odpovídající komunikace a zachování tzv. basics požadavků na prostředí a harmonogram ošetřování pacienta (*Brown et al. 2016*).

Kde nutno aktivně hledat nové stimuly?

V intenzivní medicíně se prověřují **alternativní až mitochondriální fyziologické systémy** - v kyslíkovém hospodářství se kupříkladu studují odlišné reaktivní procesy a řetězce u vysoko-horských obyvatel zejména And a u Tibeťanů, které jim umožňují trvalou adaptaci na nízké paO_2 . (*Martin, Mc Kenna 2017*). Podrobněji se zkoumají rasové odlišnosti v enzymatickém vybavení, např. atypickou cholinesterázou u vybraných afrických kmenů, absencí alkoholdehydrogenázy u Indiánů a Japonců, přetrvávání velkého zastoupení fetálního hemoglobinu s vysokou vazebnou schopností pro kyslík i u dospělých jedinců apod.

Velký "boom" bude mít výzkum, pro který jsme získali v současnosti sofistikované metody, jako fMRI, genové technologie, získání informací o mitochondriálním chování při inzultech různého druhu apod.

Do popředí ale výrazně postupuje i ověřování významu tzv " **basics**" - základů, zásadních, hlavních, elementárních vztahů, které ovlivňují integraci lidského polykompartimentového organismu a inteorgánovou komunikaci - jeho cirkadianní i kratší rytmicitu - vliv světla, aktivity a spánku, kolísání tělesné teploty a hormonálních výkyvů atd.

Pracovnímu týmu v intenzivní medicíně se věnuje trvalá pozornost z mnoha pohledů Pracovníci musí být týmoví; měli by být i nadále elitní, soustavně se vzdělávající osobnosti, pohotoví v rozhodování, s vysokou mravní etikou; ovládají základní životní funkce a tím i život svěřeného pacienta. Musí být v dostatečném počtu, aby měli možnost se pacientům věnovat 24/7 bez pracovního stresu a nedostatku času (*Abouleish 2017, Curry, 2017, Chin 2017, Katz, 2017, Katz,2017, Lubarsky 2017*).

K náplni oboru budou zřejmě dále patřit témata:

- genetický profil, udávající typ a intenzitu SIRS a tím i prognózu
- cirkadianní rytmicita a její disrupce
- melatonin ve funkci nejen somnogenu, ale i modulátoru imunity, chronobiotika, neurohormonu
- HRV - Heart Rate Variability a její diagnosticky i prognosticky významné změny vlivem ztráty interorgánové komunikace a útlumu prevalence cholinergní osy
- klinicky se bude zdokonalovat vztah mezi doporučeními intenzivní medicíny a autonomií pacienta ve formě měkkých dovedností - "soft skills", i modifikované formy komunikace se musí zdokonalit (*Ptáček, Bartůněk et al. 2014, 2016*)
- v oboru bude mít svůj podíl i aktivní pojednání terminální fáze lidského života z pohledu pacienta, nejbližší komunity / rodiny pacienta i společnosti (*Berlinger et al. 2013*)
- další rozvoj oboru bude třeba i nadále systematicky a inspirativně podporovat (*van Moll et al. 2017, Wald 2017*).

Literatura

- ABOULEISH, AMR: *Working hard- hardly working: Measuring clinical productivity of individual anesthesiologists*. Refresher Course Lectures ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, Oct 21-25, 2017. Předn. 113, s. 81.
- ASA Environmental Task Force: *Achieving Ecological Sustainability in Anesthesiology*. [www.anesthesiologynews.com/ articleID=4019316 / 2 / 2017](http://www.anesthesiologynews.com/articleID=4019316/2/2017)
- BERLINGER, N, JENNINGS, B, WOLF, SM: *The Hastings Center Guidelines for decisions on life-sustaining treatment and care near the end of life. Revised and expanded second edition*. Oxford, Oxford University Press, 2013, ISBN 978-0-19-997456-6, 240 s.
- BROWN, SM, BEESLEY, SJ, HOPKINS, RO: *Humanizing intensive care: Theory, evidence and possibilities*. 2016 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed); Heidelberg, Springer, 2016: 405 - 420.
- CURRY, Sandra: *Professionalism in your daily practice: A case based review*. Refresher Course Lectures ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, Oct 21-25, 2017. Předn. 403, s.636.
- DEBRY, Ch, VRANA, NE, DUPRET-BORIES, Agnes: *Implantation of an artificial larynx after total laryngectomy*. *New Engl J Med* 376, 2017; 1: 97 - 98.
- DRÁBKOVÁ, J, HÁJKOVÁ, S: *Následná intenzivní péče*. Praha, Mladá fronta, 2017, v tisku
- GIRARDOT, T, VENET, F, RIMMELÉ, T: *Immunomodulation: The future for sepsis ?* 2016 Annual Update In Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, JL; Heidelberg, Springer, 2016: 49 - 59.
- HECKER, GJ: *Anesthesiology in 2037: A look back*. *Anesthesiology News*; online, May 5, 2017. Ref Výběr *Anest Res intenz Med* 64, 2017; 2: 55 - 56 (online). ISSN 1805 - 4005.
- HERRAS LaCALLE, G: *Humanizing intensive care*. *ICU Management* 15, 2015: 1.

- CHASE, JG, DESAIVE, T, PREISER, J-C: *Virtual patients and virtual cohorts: A new way to think about the design and implementation of personalized ICU treatments*. 2016 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed); Heidelberg, Springer, 2016: 435 - 448.
- CHIN Mellisa, LAGASSE, R: *Assessment of competence: Developing trends and ethical considerations* . Refresher Course Lectures ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, Oct 21-25, 2017. Předn. 312, s. 515.
- Injectable micro-camera could be the future of health imaging*. www.hospimedica.com/article=294765087. 18 / 7 / 2016
- KATZ, JD: *Turning off the gas: The aging anesthesiologist*. Refresher Course Lectures ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, Oct 21-25, 2017. Předn. 506, s. 887.
- KATZ, JD: *The impaired and/or disabled anaesthesiologist*. *Curr Opin Anaesth* 30, 2017; 2: 217-222.
- LAMB DEN, S, SUMMERS, C: *Bridging the translational gap: The challenges of novel drug development in critical care*. 2017 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed); Heidelberg, Springer, 2017: 375 - 388.
- LEIBOWITZ, AB: *The basics of the business of anesthesiology: Everything you need to know, but were afraid to ask*. Refresher Course Lectures ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, Oct 21-25, 2017. Předn. 118, s. 129.
- LUBARSKY, DA: *Creating aligned incentives in healthcare: What does and doesn't work* . Refresher Course Lectures ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, Oct 21-25, 2017. Předn. 209, s. 258.
- MAHONEY, A, VASSILIADIS, J, READY, MC: *Making the best use of simulation training in critical care medicine*. 2017 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed); Heidelberg, Springer, 2016: 477 - 492.
- MARTIN, D, McKENNA, H: *High altitude research and its relevance to critical illness*. *Health Management (online)* 2017, 17: 2.
- METS, Berend: *Leading change in anesthesiology and perioperative medicine*. Refresher Course Lectures ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, Oct 21-25, 2017. Předn. 408, s. 674.
- PIUSH, P: *Basic neurobiology of depression*. Refresher Course Lectures ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, Oct 21-25, 2017. Předn. 207, s. 240.
- PTÁČEK, R, BARTŮNĚK, P (eds.): *Kontroverze současné medicíny*. Praha, Mladá fronta, 2016; ISBN 978-80-204-4360-1; 326 s.
- PTÁČEK, R, BARTŮNĚK, P a kol: *Etické problémy medicíny na prahu 21. století*. Praha, Grada, 2014; ISBN 978-80-247-5471-0; 520 s.
- SHEKAR, K, GREGORY, SD, FRASER, JF: *Mechanical circulatory support in the new era: An overview*. 2016 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed); Heidelberg, Springer, 2016: 195 - 215.
- TONER, A, WHITTLE, J, ACKLAND, G: *Autonomic dysfunction is the motor of chronic critical illness*. 2013 Annual Update of Intensive Care and Emergency Medicine Vincent, J-L (ed), Berlin, Heidelberg, Springer, 2013, s. 199 – 209.
- van MOL MMC, KOMPANJE, EJO, BAKKER, J: *Reflections on work-related stress among intensive care professionals: An historical impression*. 2017 Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, Vincent, J-L (ed); Heidelberg, Springer, 2017: 527 - 538.
- WALD, S: *The qualities of leadership and the ability to inspire*. Refresher Course Lectures ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, Oct. 21 - 25, 2017. Předn. 427, s. 839.
- WATKINS, S, PRESTON, P, HOWARD, S, BERRY, W: *Low-tech simulated emergency drills made easy*. Refresher Course Lectures ANESTHESIOLOGY 2017, Boston, Oct 21-25, 2017. Předn. 509, s. 899.

Poruchy vody a elektrolytov

Vladimír Kollárik

Úvod

Klinicky relevantné poruchy vnútorného prostredia možno z didaktického hľadiska rozdeliť na poruchy obsahu a distribúcie vody a poruchy obsahu a distribúcie minerálov (najmä iónov Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , ...) nachádzajúcej sa v tejto vode. Princiipiálne sem možno zaradiť aj poruchy obsahu a distribúcie jedného z najvýznamnejších iónov v organizme – H^+ , tie sa však pre jeho špecifické vlastnosti vyčleňujú do špeciálnej kapitoly o acido-bázickej rovnováhe.

1 Poruchy vody

Voda predstavuje základné prostredie existencie proteínov, t.j. života ako takého. V ňom prebiehajú všetky interakcie medzi jednotlivými zložkami vnútrobunkového a u mnohobunkových organizmov aj mimobunkového metabolizmu. V tomto prostredí sa však voda nespráva len ako pasívny prvok, rozpúšťadlo pre iné látky, či už v nej disociujú alebo nie. Voda do metabolických dejov aj priamo vstupuje a podieľa sa na nich, napr. ako substrát.

Z hľadiska klinickej medicíny možno priestor, v ktorom sa v organizme vyskytuje, rozdeliť vzhľadom k telesnej hmotnosti dospelého zdravého človeka nasledovne:

celková telesná hmotnosť **100 %**
pevné súčasti 40 - 45 % tel. hm.

celková telesná voda CTV
60 % muži, 55 % ženy

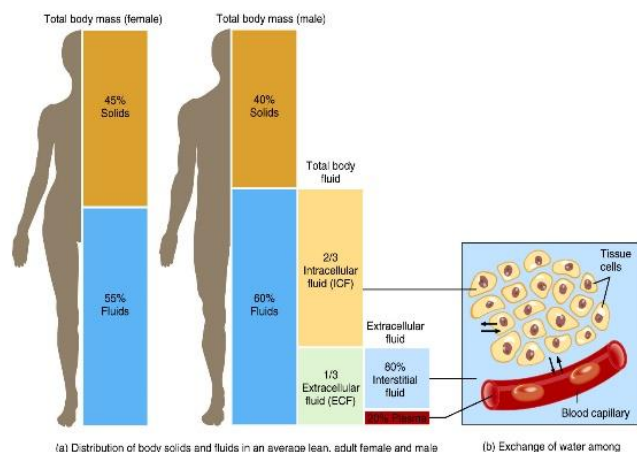
intracelulárna tekutina ICT
40% muži, 35% ženy

extracelulárna tekutina ECT
20 % tel. hm.

intersticiálna tekutina IST
15 % tel. hm.

intravaskulárna tekutina IVT
5 % tel. hm.

transcelulárna tekutina (napr. likvor, tekutina v oku, v kĺboch, burzách, v pleurálnej dutine)
2,5 % CTV



Ide o štatistické, teoretické hodnoty. Objem a distribúciu vody v praxi významne ovplyvňuje najmä relatívny **obsah tuku** a svalovej hmoty, čo súvisí aj s **pohlavím** a **vekom**, ďalej aktuálny stav (napr. **fyzická záťaž**) a samozrejme rozličné **patologické stavy**.

Ku sledovaniu zmien stavu vody a elektrolytov vo vnútornom prostredí a diagnostike jeho porúch je potrebné pristupovať komplexne.

1. V anamnéze sa zameriavame na aktuálnu hmotnosť pacienta a jej ev. zmeny, prekonané a pridružené akútne a chronické ochorenia, stav výživy a jeho vývoj, užívané lieky a bilančný stav tekutín (diuréza, vracanie, hnačky, ...) vrátane množstva a druhu prijímaných tekutín.
2. Pri fyzickom vyšetrení si všimame okrem iného turgor a trofiku kože, vlhkosť slizníc, tonus očných bulbov, zjavné i latentné edémy, náplň periférnych i krčných vén.
3. Laboratórne parametre sú potrebné na objektivizáciu vstupného stavu pacienta, ale aj na monitorovanie vývoja poruchy a efektívnosti liečebných postupov. Preto je dôležité vyšetrenia určitých parametrov opakovať aj viackrát denne. Pritom okrem absolútnych

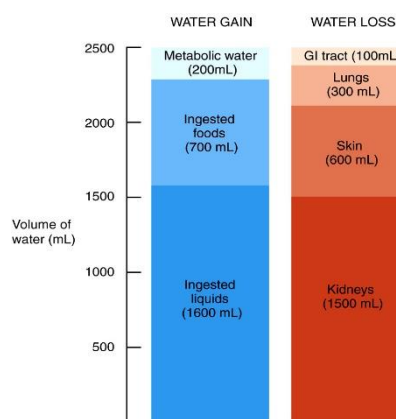
hodnôt majú veľký význam aj ich trendy, bilancie počítané v primeranej frekvencii a príslušné kalkulácie na určenie suplementačnej dávky a rýchlosti korekcie príslušnej dysbalancie.

4. V podmienkach intenzívnej medicíny máme k dispozícii viacero technologických postupov a metód na rýchle a opakované zisťovanie parametrov, z ktorých sa dá okrem iného usudzovať aj na pomery v distribúcii tekutín v jednotlivých kompartmentoch. Pokiaľ sa sledované hodnoty a ich dynamika správne interpretujú v kontexte multi-faktoriálneho ovplyvňovania aktuálnej patofyziológie a patobiochémie prebiehajúcou multiorgánovou dysfunkciou a jej súbežnou komplexnou terapiou, dokážu pri správnej voľbe relevantných parametrov významne pomôcť v správnom nasmerovaní a načasovaní terapie a minimalizácii jej negatívnych vedľajších účinkov.

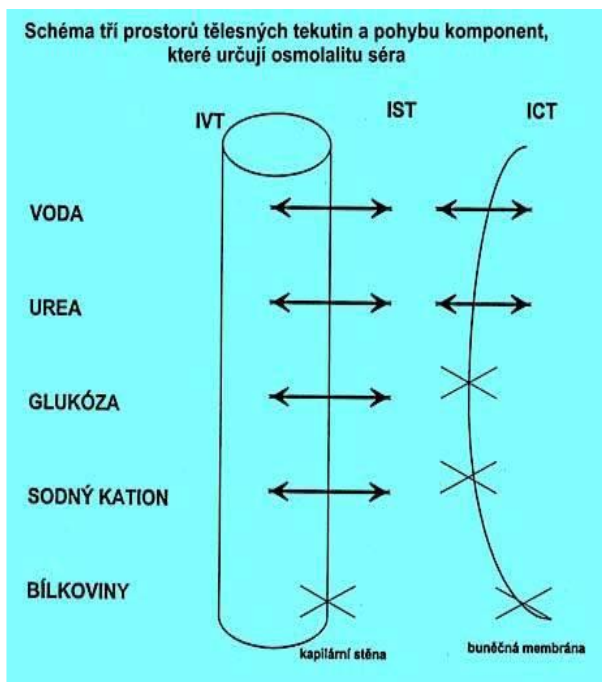
Denný obrat tekutín

Denný príjem tekutín v nápojoch je za normálnych okolností približne 1000 ml, rovnako 1000 ml sa bežne prijíma v strave. Okrem toho, v organizme vzniká chemickou cestou tzv. metabolická voda, priemerne 300 až 500 ml (na 100 g spotrebovaných proteínov je to cca 35 ml, na 100 g sacharidov 60 ml a na 100 g tukov až 110 ml vzniknutej vody). Spolu je to asi 2500 - 3000 ml vody za deň.

Denný výdaj pozostáva predovšetkým z diurézy – 1000 až 1500 ml, v stolici sa vylúči približne 100 až 200 ml, perspirácia kožou (neviditeľná) predstavuje podľa situácie 300 až 600 ml a pľúcami 200 až 400 ml, pri 39 °C to môže byť až 1000 ml vody denne. Viditeľné potenie prispieva k strate v rozsahu 0 - 2000 ml, v extrémnych situáciách (intenzívna námaha v horúcom prostredí a pod.) aj omnoho viac. Spolu sa za normálny pokladá výdaj cca 2000 až 2500 ml.



2 Osmolalita („koncentrácia vody“)

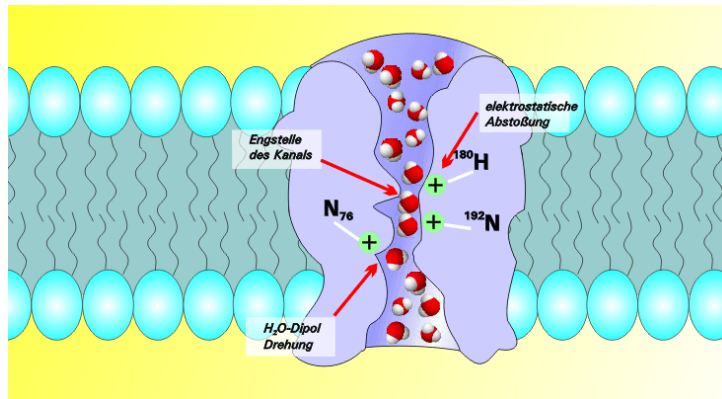
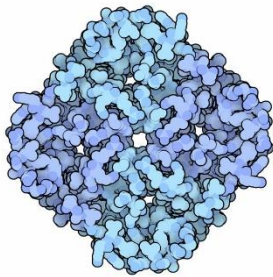


Ide o vyjadrenie tendencie vody prestupovať semipermeabilnými membránami. Za predpokladu, že voda bez rozpustených častíc (ióny, apolárne molekuly, makromolekuly) má v princípe 100% koncentráciu, potom všetky častice prítomné vo vodnom roztoku koncentráciu vody znižujú. Tá má potom tendenciu prestupovať cez stenu kapiláry alebo stenu bunky smerom, ktorý určuje jej koncentračný gradient, teda do priestoru, v ktorom je jej koncentrácia nižšia – je tam prítomných viac rozpustných častíc.

Relatívne nové poznatky túto jednoduchú predstavu obohatili o úlohu tzv. **aquaporínov** (pozri obrázok), špeciálnych transportných kanálov pre prestup molekúl vody cez bunkovú membránu, ktoré celý proces organizujú a facilitujú vzhľadom na lipofilné vlastnosti membrány.

Podľa doterajších zistení sa nachádzajú v obličkách, kde podporujú reabsorpciu vody z glomerulárneho ultrafiltrátu, v plexus chorioideus, kde pomáhajú regulovať

vyrovnávanie osmotických rozdielov medzi krvou, likvorom a mozgovým tkanivom, ako aj v niektorých iných lokalizáciách. Ich funkcia môže byť narušená podaním lítia a v situáciách súvisiacich s hypokaliémiou a hyperkalciémiou.



Osmolalita sa vyjadruje v mmol/kg rozpúšťadla, niekedy aj ako tzv. osmotický tlak (v kPa). Normálne hodnoty sú 275 - 295 mmol/kg, osmoticky účinné sú najmä sodík, chlorid, močovina, glukóza, bielkoviny, z exogénnych látok etanol i iné alkoholy, etylénglykol, manitol. Stanovuje sa meraním osmometrom (presne) alebo výpočtom (súčtom koncentrácií hlavných osmoticky účinných látok).

Príklad výpočtu: $\text{osmolalita} = 2x (\text{P-Na}^+) + \text{P-urea} + \text{P-glykémia} = 2 \times 140 + 5 + 5 = 290$.
(P-Na⁺ – natrium v sére)

Hodnoty zistené oboma spôsobmi sa môžu významne líšiť, keď do výpočtu nezahrnieme látky, ktoré sú síce vo vzorke prítomné, ale o nich nevieme, nevyšetrili sa. Rozdiel sa nazýva **osmotická medzera** (osmotic gap) a má významný diferenciálne diagnostický potenciál.

Pojmom **efektívna osmolalita** sa označuje osmolalita, ktorá sa uplatňuje na konkrétnych membránach, ide vlastne o rozdiel osmolalít na jednej a druhej strane membrány. Preto sa do nej nezahŕňajú látky, ktoré danou membránou voľne prestupujú, napr. urea.

Príklad u diabetika s hyperglykémiou v urémii: zvýšenie voľne difuzibilnej močoviny vytvára vysokú celkovú osmolalitu plazmy, ale na rozhraní intersticiálnej tekutiny (IST)/intracelulárnej tekutiny (ICT) sa uplatní iba efektívny osmotický tlak daný len rozdielnou koncentráciou glukózy, ktorá tak vedie k výstupu vody z bunky do interstícia. Sekundárne tak môže vzniknúť relatívny pokles P-Na⁺.

2.1 Hyperosmolárne stavy možno rozdeliť podľa vyvolávajúcej príčiny:

1. Strata „čistej“ vody: diabetická kóma, hyperosmolárna kóma bez acidózy, popáleniny, zlyhanie obličiek, sepsa, akútna intoxikácia látkami s malou molekulou (alkohol), diabetes insipidus, nefrogénny diabetes insipidus, ... Podkladom je zvýšenie efektívnej osmolality v ECT a presun vody z ICT do ECT.
2. Akútny katabolizmus, šokové stavy: Podkladom hyperosmolality je kumulácia osmoticky aktívnych katabolitov v bunkách. Výsledkom je hyperosmolalita ICT s následným presunom vody z ECT do ICT.
3. Iatrogénne podmienené situácie: Napr. nesprávna aplikácia parenterálnej alebo enterálnej výživy (koncentrované hyperosmolárne prípravky) bez dostatočnej dodávky vody alebo kryštaloïdov.

Medzi klinické prejavy hyperosmolárnych stavov (z absolútneho alebo relatívneho nedostatku vody) patrí metabolická encefalopatia v dôsledku difúzných neurónových funkčných porúch s nešpecifickými motorickými symptómami – delírium, kóma, cefalea, smäd. U starších osôb

smäd veľmi často chýba. V biochemickom obraze môže byť akútne zvýšenie P-Na⁺ nad 150 mmol/l (zodpovedá osmolalite nad 310), u chronických situácií výstup P-Na⁺ aj nad 160 mmol/l (osmolalita nad 330).

2.2 Hypoosmolárne stavy

Majú tiež rôznorodé príčiny, napr. posttraumatická metabolická reakcia, hradenie strát izotonickéj tekutiny vodou, chronický katabolizmus, inadekvátna sekrécia ADH (SIADH), cerebral salt wasting syndrome (CSWS) ...

Klinicky sa prejavujú slabosťou, apatiou, bolesťami hlavy, nauzeou. Podkladom je rozvíjajúci sa difúzny edém mozgu s rizikom herniácie. U akútnych stavov sa prejavy objavujú pri poklese P-Na⁺ pod 125 mmol/l (osmolalita pod 265), u chronických môže P-Na⁺ poklesnúť pod 120 mmol/l (osmolalita pod 250).

2.3 Regulácia objemu a osmolality telesných tekutín

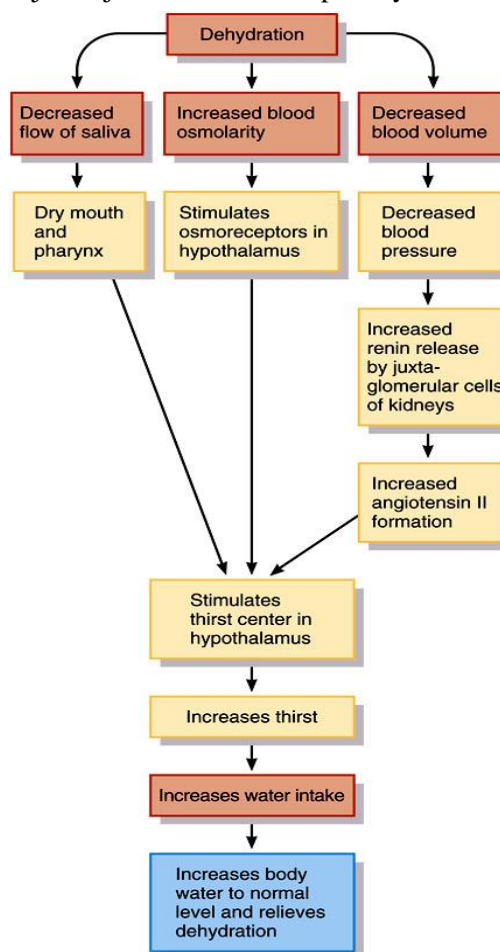
Ide o zložitý systém spätných väzieb a kontrolných mechanizmov, na ktorom sa podieľajú viaceré štruktúry vegetatívneho nervového systému v tesnej súhre s hormonálnymi komponentami, pričom sa sleduje jednak efektívny cirkulujúci objem a jednak osmolalita plazmy.

Snímače osmolality (osmoreceptory) sa nachádzajú v hypotalame, kde sa nachádza tzv. centrum smädu registrujúce a integrujúce signály z osmoreceptorov, zo sliznice DÚ a faryngu, ako aj hladinu angiotenzínu II. Objem monitorujú snímače pracujúce v tzv. nízkotlakovom pásme – mechano-receptory v myocytoch predsieni a komôr srdca, podobne ako juxtaglomerulárny aparát (juxta-glomerulárne bunky a bunky macula densa) v blízkosti glomerulu, kde aferentná a eferentná arteriola priliehajú k distálnemu tubulu obličiek, a potom snímače sledujúce zmeny vo vysoko-tlakovom pásme – to sú baroreceptory v aorte a v sinus caroticus.

Efaktorovú zložku predstavuje sympatiková časť autonómneho nervového systému a hormonálny systém renín – angiotenzín – aldosteron (RAAS) previazaný s antidiuretickým hormónom (ADH) a s nátriuretickými peptidmi.

Cieľovými tkanivami sú hladká svalovina ciev (cievny tonus), obličky (voda a minerály), GIT (smäd a príjem vody). **Integruje** sa tak pôsobenie na systémový obeh, vylučovanie Na⁺ a vylučovanie vody (osmolalita).

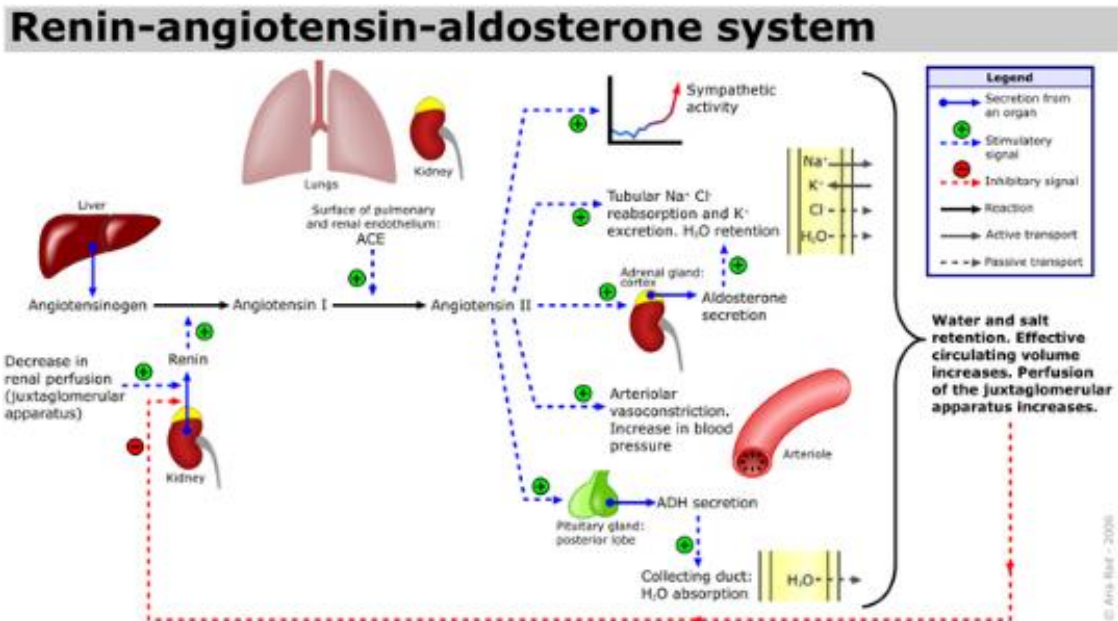
Uprednostňuje sa regulácia osmotická pred objemovou. Vzostup alebo pokles zásob Na⁺ v ECT vedie k vylúčeniu alebo zadržaniu vody obličkami, pri jej nedostatočnom prívode nastane presun z ICT. Osmolalita sa upraví sekundárne na úkor zväčšenia alebo zmenšenia ECT.



2.4 Korekcia porúch osmolality

Prvou požiadavkou bezpečného postupu je vyhnúť sa prudkým zmenám osmolality (a teda aj nátria). Ako prijateľná rýchlosť úpravy sa uvádza ± 20 - 30 mOsm/kg/24 hod, čo zodpovedá približne 1 - 2 mmol/l Na⁺/24 hod pri frekventných kontrolách mineralogramu a osmolality. Za

najväznejšiu komplikáciu príliš rýchlej úpravy sa pokladajú posuny mozgu s rizikom krvácania z premostujúcich ciev a syndróm centrálnej pontínnej myelinolýzy s fatálnymi následkami.



Pokiaľ ide o možné kombinácie porúch objemu/hydratácie a osmolality, prichádzajú do úvahy nasledujúce klinické situácie:

| Stav ECT | S – Na ⁺ | zásoba Na ⁺ | voda v ECT |
|--|---------------------|------------------------|------------|
| Fyziologický stav | ↔ | ↔ | ↔ |
| Hyperosmolalita zo straty čistej vody | ↑ | ↔ | ↓ |
| Hyperosmolalita z nadbytku iónov | ↑ | ↑ | ↑ ↔ ↓ |
| Hyperosmolalita zo straty hypotonického tekutiny | ↑ | ↓ | ↓↓ |
| Hypoosmolalita z nadbytku čistej vody | ↓ | ↔ | ↑ |
| Hypoosmolalita zo straty iónov | ↓ | ↓ | ↓ ↔ ↑ |
| Hypoosmolalita z nadbytku hypotonického tekutiny | ↓ | ↑ | ↑↑ |
| Úbytok ECT bez zmeny osmolality | ↔ | ↓ | ↓ |
| Zväčšenie ECT bez zmeny osmolality | ↔ | ↑ | ↑ |

Podrobnosti postupov korekcie uvedených stavov vyplývajú z ich etiológie, patofyziológie a klinickej relevancie a sú bežne popísané v dostupných učebniciach a materiáloch tlačených i virtuálnych.

Dôležité je uvedomiť si dôležitú skutočnosť; Samotný fakt, že takéto poruchy vznikli, signalizuje vyčerpanosť, insuficienciu autoregulačných síl organizmu. O to premyslenejšie a citlivejšie by mali byť všetky postupy zamerané na úpravu uvedených porúch ako i na obnovenie spomínaných autoregulačných mechanizmov.

3 Nátrium – hlavný katión ECT

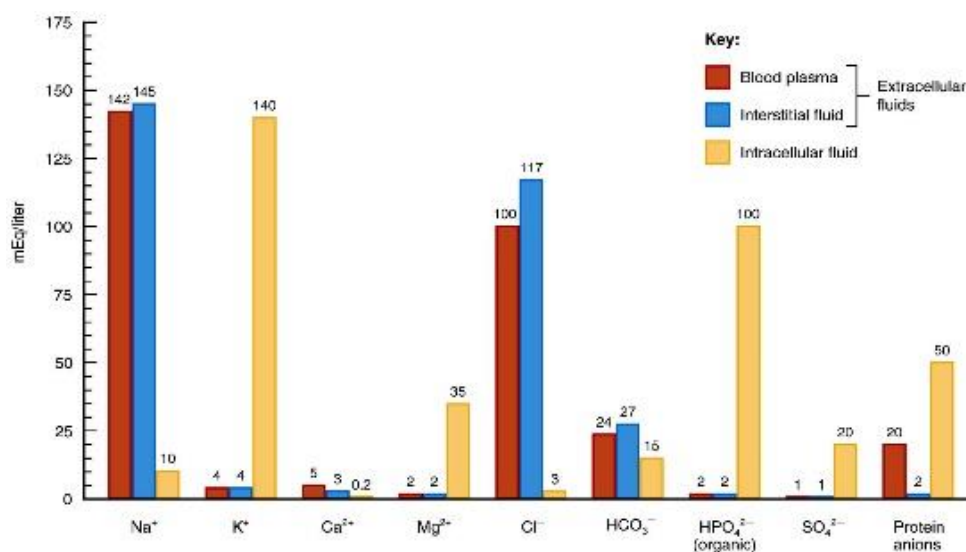
| | | |
|--------------|------------|------------------------|
| Koncentrácia | v plazme | 130 - 140 mmol/l |
| | v moči | 120 - 140 mmol/l |
| | v bunkách | 3 - 35 mmol/l |
| Zásoba | 54 % v ECT | cca 2 000 mmol |
| | 46 % v ICT | cca 1700 mmol |
| Príjem | | 140 - 260 mmol/24 hod. |

| | | |
|-------|---------|------------------------|
| Výdaj | moč | 120 - 240 mmol/24 hod. |
| | stolica | 10 mmol/24 hod. |
| | pot | 10 - 80 mmol/24 hod. |

3.1 Chlorid – hlavný anión ECT

| | | |
|--------------|-----------|------------------------|
| Koncentrácia | v plazme | 96 - 106 mmol/l |
| | v bunkách | 30 mmol/l |
| Zásoba | ECT | cca 1400 mmol |
| | ICT | cca 1000 mmol |
| Príjem | | 140 - 260 mmol/24 hod. |
| Výdaj | moč | 120 - 240 mmol/24 hod. |

Koncentrácia elektrolytov a bielkovín v jednotlivých tekutinových kompartmentoch:



3.2 Poruchy metabolizmu sodíka

3.2.1 K absolútnemu **zväčšeniu** zásob sodíka v tele môže dôjsť v nasledovných situáciách:

- zvýšený prísun per os alebo parenterálne
- znížené vylučovanie Na⁺ obličkami
- pri sekundárnom hyperaldosteronizme (cirhóza pečene, kardiálna insuficiencia, hypovolemia)
- pri poruche tubulárnych funkcií
- pri znížení onkotického tlaku (hypoalbuminémia)
- pri zvýšenom katabolizme (energetické zlyhanie, zlyhávanie Na/K pumpy)

Relatívne zvýšenie Na⁺ v plazme sa objavuje

- pri vzniku diabetes insipidus (centrálneho pôvodu, po antiepileptikách)
- pri tubulárnej poruche (rezistencia na ADH po lítiu, amfotericíne B, niektorých cytostatikách)
- pri dehydratácii so zvýšenou stratou bezsóltovej „čistej“ vody, alebo ak straty vody prevyšujú straty Na

Jednou z najčastejších príčin retencie Na⁺ je autokanibalizmus pri hladovaní alebo sepe so zlyhávaním predovšetkým energeticky náročných mechanizmov transmembránového transportu vrátane insuficiencie Na⁺/K⁺ pumpy. Stav sa neupraví obmedzením prívodu Na⁺ ani diuretikami, stav sa ešte zhorší dehydratáciou. Tu treba skúsiť obnoviť energetický metabolizmus zlepšením prísunu a využitia kyslíka a substrátov do buniek za súčasného kom-

plexného liečenia príčiny vyvolávajúceho stavu (zvládnutie sepsy, optimalizácie orgánových funkcií, ...). Po úprave hypoalbuminémie sa upraví intravaskulárna náplň, zlepši glomerulárna filtrácia a po navodení anabolického stavu možno úspešne korigovať objem pomocou kálium šetriacich diuretik.

3.2.2 Deficit sodíka spôsobujú

- absolútne straty Na obličkami (ochorenie, diuretiká), hnačkami a fistulami z GITu, potením
- relatívne straty (do tretieho priestoru)

Klin. prejavy: svalová slabosť, kŕče končatín, poruchy vedomia, dehydratácia, hypotenzia.

Laboratórne nálezy:

- hyponatriémia
- pri poškodení obličiek a diuretikách je Na^+ v moči nad 30 mmol/l
- pri správnej adaptácii funkčných obličiek sú odpady Na^+ v moči minimálne.

Liečba deficitu Na^+ musí byť bilancovaná a opatrná, pretože

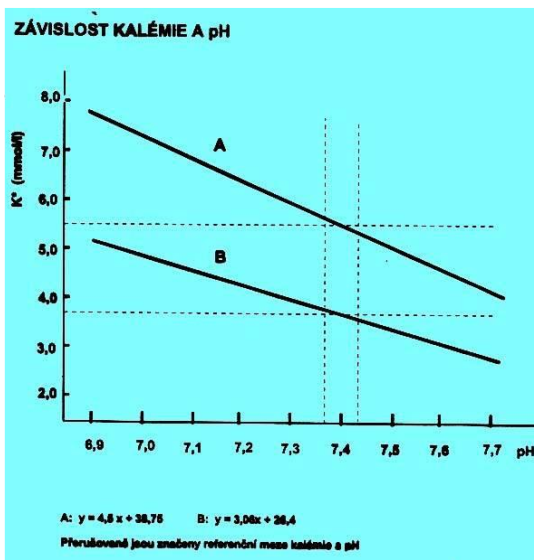
1. neliečime čísla ale pacienta v celom kontexte jeho ochorenia (ochorení)
2. kozmetickým vykorigovaním jedného parametra by sme možno iba narušili krehkú kompenzáciu zložitých biochemických a fyziologických vzťahov
3. riziko a dôsledky centrálnej pontínnej a extrapontínnej demyelinizácie sú odstrašujúce.

Pri zachovanej funkcii GITu niekedy vystačíme s prisoľovaním stravy (enterálnej výživy), inak F1/1 i.v., tempo korekcie max. 1 – 2 mmol/l za hodinu. Ak by hrozilo preťaženie objemom, možno kombinovať diuretiká a kryštaloidy s prídavkom koncentrovaného NaCl.

Pre potenciálne acidifikujúci efekt roztokov NaCl je potrebné uvážiť náhradu Cl^- ako partnera Na^+ iným aniónom. Balancované roztoky kryštaloidov majú časť Cl^- nahradenú aniónmi typu laktát, acetát, malát, glukonát. Tie naopak naviažu H^+ , konvertujú na príslušnú organickú kyselinu a spolu s H^+ zaniknú v premenách intermediárneho metabolizmu.

4 Kálium – hlavný katión ICT

| | | |
|-----------------------|-----------|------------------|
| Koncentrácia v plazme | | 3,8 - 5 mmol/l |
| | v bunkách | 115 - 160 mmol/l |
| Zásoba | ECT 2 % | cca 60 mmol |
| | ICT 98 % | cca 3200 mmol |
| Príjem | | 50 - 100 mmol/d |
| Výdaj | moč | 45 - 90 mmol/d |



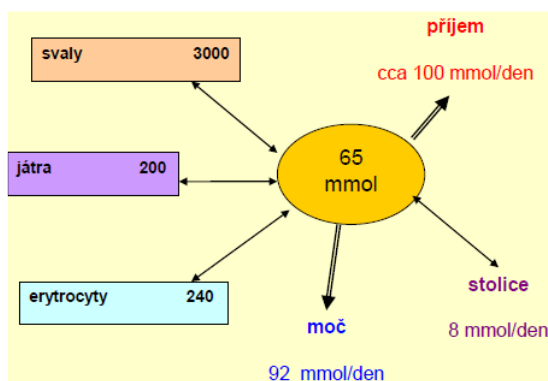
Koncentrácia K^+ nepriamo úmerne koreluje s pH krvi. Pokles pH o 0,1 vedie k výstupu K^+ v plazme o 0,3 - 0,7 mmol/l. Vnútro bunková koncentrácia K^+ nie je vo všetkých tkanivách rovnaká, najvyššia je v bunkách prične pruhovaných svalov, omnoho nižšia v tukových bunkách.

Je nevyhnutné pre nervosvalovú dráždivosť a kontrakciu svaloviny, najmä myokardu. Podieľa sa na mnohých procesoch súvisiacich s rastom a intermediárnym metabolizmom (syntéza bielkovín a DNA). Kálium sa zúčastňuje všetkých fosforylačných dejov v organizme, vrátane tvorby i rozpadu makroergných fosfátov, preto súvisí s energetikou bunky. Pri prevládaní anabolických dejov sa obsah K^+ v bunkách zvyšuje. Ak prevláda katabolizmus, kálium bunky opúšťa. Je dôležité pre správnu

funkciu niektorých enzýmov, ovplyvňuje reguláciu objemu bunky a uplatňuje sa v procesoch acidobázickej rovnováhy.

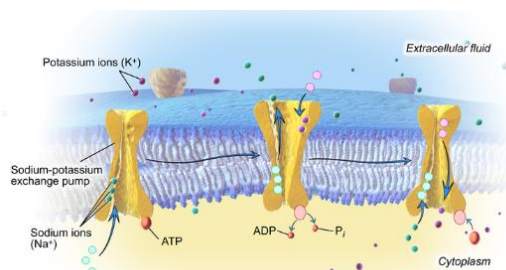
Denný obrat K^+

Draslík prijatý v potrave sa takmer kompletne rezorbuje v tenkom čreve, zvyšok odchádza stolicou. Rozhodujúce vylučovanie K^+ je v obličkách, časť sa vylúči aj do hrubého čreva a potnými žľazami. Hrubé črevo dokáže svoju sekrečnú kapacitu významne zvýšiť, čo má význam pri renálnej insuficiencii.



Distribúcia a presuny K^+

Transmembránový gradient K^+ medzi ECT a ICT zabezpečuje Na^+-K^+ -ATPáza (sodíková pumpa), lokalizovaná v bunkovej stene. Do bunky transportuje 2 ióny draslíka, pričom z bunky exportuje 3 ióny sodíka. Keďže z bunky odchádza viac katiónov než do nej vstupuje, vzniká elektronegativita vnútra bunky a tzv. pokojový membránový potenciál cca -70 mV.



Sodíková pumpa je energeticky značne náročná, jej správna funkcia vyžaduje dostatočný prísun ATP. Okrem neho je aktivita ATP modulovaná účinkom inzulínu, hormónov štítnej žľazy, aldosteronu a katecholamínov.

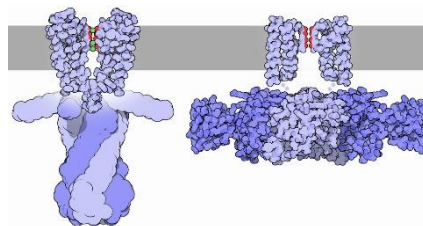
K presunom K^+ medzi ECT a ICT za normálnych okolností prispievajú výmenné mechanizmy, ktoré nemenia ich osmolalitu ani objem bunky. Ide o výmeny Na^+/K^+ a K^+/H^+ , pričom posledne menovaná je dôležitá pri zmenách ABR.

K presunom K^+ medzi ECT a ICT za normálnych okolností prispievajú výmenné

Na transporte K^+ sa môžu podieľať aj intracelulárne fosfátové anióny makromolekúl – pri katabolizme nastáva pokles elektronegativity ICT a eflux K^+ do ECT, pri prevahe anabolických procesov naopak, prevažuje influx K^+ dovnútra bunky (vid' vyššie).

Vylučovanie K^+

Najviac K^+ sa vylučuje v kortikálnej časti zberného kanála obličky. Uplatňuje sa tu kanál ROMK (renal outer medullary channel, obrázok), sodíková pumpa, ko-transport K^+/Cl^- a výmena K^+/H^+ (ovplyvňuje ju aldosteron). Veľkosť sekrécie K^+ sa mení podľa potreby organizmu. K veľkosti sekrécie K^+ prispieva zvýšenie hladiny K^+ v sére, vedie ku zvýšenej sekrécii aldosteronu a tým sa brzdí rozvoj hyperkaliémie. Ďalším faktorom je rýchlosť toku a objem tubulárnej tekutiny, čím sú vyššie, tým je intenzívnejšie sekrécia K^+ . V abnormálnych situáciách, sprevádzaných buď zvýšenou močovou sekréciou K^+ (hyperaldosteronizmus, niektoré polyúrie, vysoká koncentrácia Na^+ alebo HCO_3^- v primárnom moči, hyperkaliémia), alebo jej znížením (hypoaldosteronizmus, nízka koncentrácia Na^+ v glomerulárnom ultrafiltráte, hypokaliémia, zlyhanie obličiek), vystupujú do popredia procesy homeostázy K^+ ovplyvňované nepoškodenou funkciou obličiek.



4.1 Hypokaliémia

Znamená situáciu, keď hladina draslíka v sére klesne pod 3,5 mmol/l, nebezpečná je pri hodnotách pod 2,5 mmol/l. Rozlišuje sa ľahká (3 - 3,5 mmol/l), stredná (2,5 - 3 mmol/l) a ťažká (pod 2,5 mmol/l).

Klinický obraz a diagnostika

Závisí od toho, ako rýchlo sa hypokaliémia vyvinula, ako dlho trvá a aká je aktuálna hodnota K^+ v sére. Príznaky súvisia s poruchou funkcie kostrového a hladkého svalstva i myokardu – svalová slabosť, hyporeflexia, dysrytmia (riziko náhlej asystólie bez predchádzajúcich varovných známkov), paralytický ileus. Môže byť prítomné tachypnoe a tachykardia. U dlhšie pretrvávajúcej hypokaliémie vzniká intolerancia glukózy a neuropsychiatrické symptómy (depresia, zmätenosť), chronická hypokaliémia má za následok poruchu acidifikačnej a koncentračnej funkcie obličiek (káliumpenicná nefropatia) so sprievodnou polyúriou, polydipsiou a miernou proteínúriou.

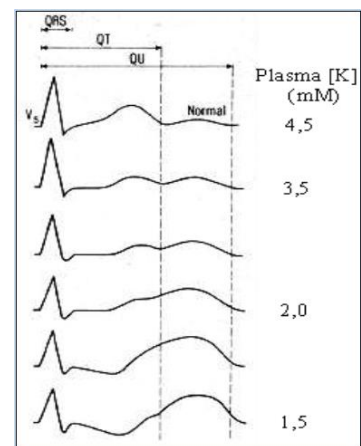
K diagnostike je potrebné okrem aktuálnej hladiny K^+ v sére poznať aj odpad K^+ v moči za 24 hod, parametre renálnych funkcií (sérové hodnoty urey, kreatinínu, osmolality, veľkosť diurézy, močové odpady alebo koncentrácie Na^+ , K^+ , Cl^-), aktuálne hodnoty ABR. Konzultovaný internista alebo nefrológ môže požadovať plazmatickú renínovú aktivitu, sérovú hladinu aldosterónu a pod. Samozrejmosťou je zvyčajný a aktuálny TK, aktuálna farmakoterapia a aktuálny záznam EKG.

EKG nález pri hypokaliémii

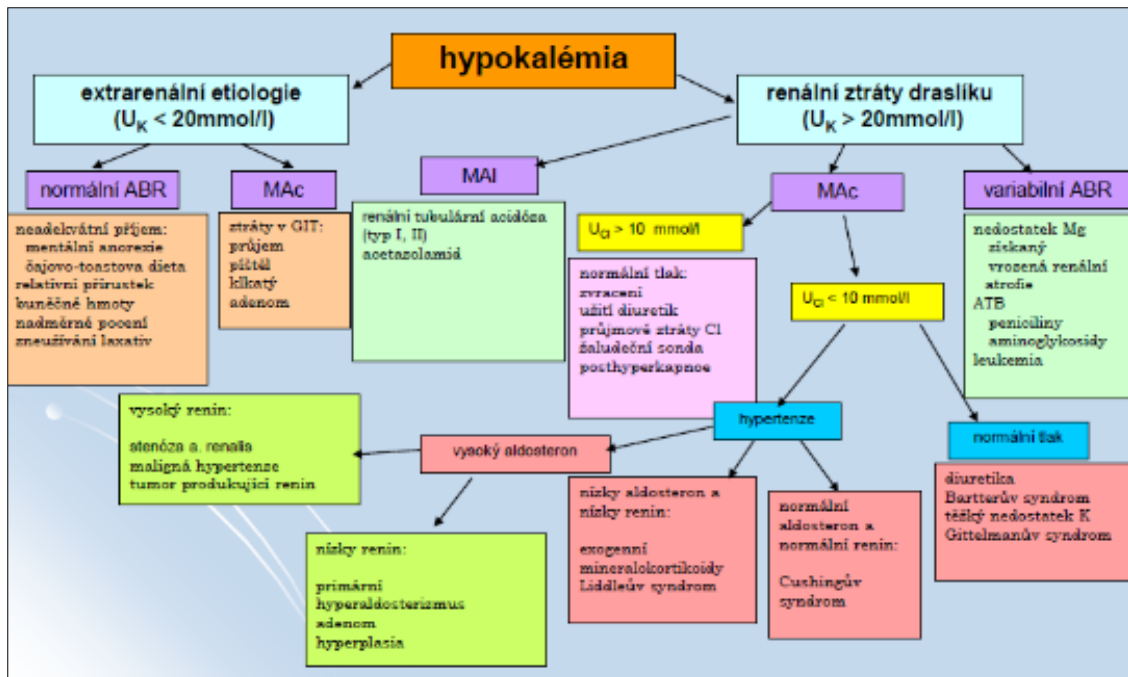
Znížená sérová hladina K^+ má za následok zvýšenie jeho koncentračného gradientu na bunkovej membráne a tým zrýchlenie depolarizácie a spomalenie repolarizácie.

Výsledok:

- nízke, ploché až invertované vlny T
- predĺženie segmentu QT (pozor, ST segment nie je predĺžený)
- pozitívna vlna U v hrudných i končatinových zvodoch, najmä tam, kde je vysoké R
- horizontálne alebo mierne descendentné depresie ST (0,5 mm)
- častejšie komorové extrasystoly.



4.1.1 Diagnostický algoritmus (dif. dg.)



Príčiny hypokaliémie

Koncentrácia K⁺ v plazme sa najčastejšie znižuje:

- pri zvýšenom vylučovaní
 - o polyurická fáza nefropatie
 - o diuretiká, kortikosteroidy, digitális
 - o hnačky, fistuly, vracanie
- pri zníženom príjme
 - o hladovanie (absol. deficit K⁺), refeeding syndróm (relat. deficit K⁺)
- pri presune K⁺ do ICT
 - o alkalóza
 - o liečba diabetickej ketoacidózy infúziou glukózy s inzulínom

Liečba: kauzálna, úprava základného problému (problémov).

Korekcia zníženej hladiny draslíka v plazme

Pretože hypokaliémia je takmer vždy výrazom značného deficitu K⁺ v bunkách, jednoduché výpočty založené na korekcii odchýlky kaliémie od normy obyčajne nefungujú.

Až pri zvládnutí katabolickej situácie, keď už nie je prítomná hypoxia, zlepšuje sa utilizácia nutričných substrátov a upravuje sa acidobázická situácia, možno použiť na korekčnú dávku vzorec

$$\text{Celotelový deficit (mmol K}^+) = \text{CTH} \times 0,6 \times (4,4 - \text{mmol/l K}^+ \text{ zmerané}) \times 3$$

K tomu treba pripočítať aktuálne denné straty (močom, črevom), hradiť ich osobitne, renálne straty možno znížiť spiroaktómom. U funkčného GITu podať so stravou, rozdeliť do bežných dávok.

- Ak sa pacient zlepšuje len pomaly, volíme dlhodobu 1/3 korekčnej dávky.
- Ak sa naopak plazmatická hladina K⁺ upravuje príliš rýchlo (značí to, že K⁺ neprechádza do buniek a ostáva v ECT), korekciu ukončíme, kým sa pacient metabolicky nezlepší.
- Pri oligúrii opatrne podávame len vypočítaný deficit.
- Maximálna denná dávka K⁺ v infúzii nemá prekročiť 150 mmol.
- Maximálna rýchlosť infúzie nemá prekročiť 20 mmol/hod.
- Maximálna koncentrácia roztoku do periférnej žily nemá byť vyššia než 40 mmol K⁺/l.
- Ak je to vhodné, podávať s káliom aj magnézium a glukózu kvôli podpore anabolizmu.

Obsah K⁺ v mmol v dostupných preparátoch:

| | |
|-----------------------|-------------|
| 1 g KCl | 13,5 mmol K |
| 1 g KHCO ₃ | 10,0 mmol |
| 1 g Kalc. citr. | 9,0 mmol |

| | |
|----------------|-------------|
| 10 ml 7,5% KCl | 10 mmol K |
| 10 ml 10% KCl | 13,5 mmol K |

4.2 Hyperkaliémia

- | | | |
|-----------|------------------|-------------------------------|
| - mierna | 5.5 - 6.6 mmol/l | |
| - stredná | 6,6 - 7,5 mmol/l | |
| - ťažká | > 7,5 mmol/l | zmeny na EKG (stav ohrozenia) |

Koncentrácia K⁺ v plazme stúpa:

- pri zvýšenom príjme
 - per os, v infúziách
- pri zhoršení eliminácie
 - nefropatie
- pri prevahe katabolických dejov
 - zápal, intoxikácie

- pri insuficiencii nadobličiek
- pri úniku K^+ z buniek do ECT
 - ischémia, rhabdomyolýza, denervácia, acidóza
- pri kumulácii kálium zvyšujúcich faktorov (aj iatrogénnych)
 - napr. ACEI + kálium šetriace diuretikum + suplementácia KCl.

Klinický obraz a diagnostika

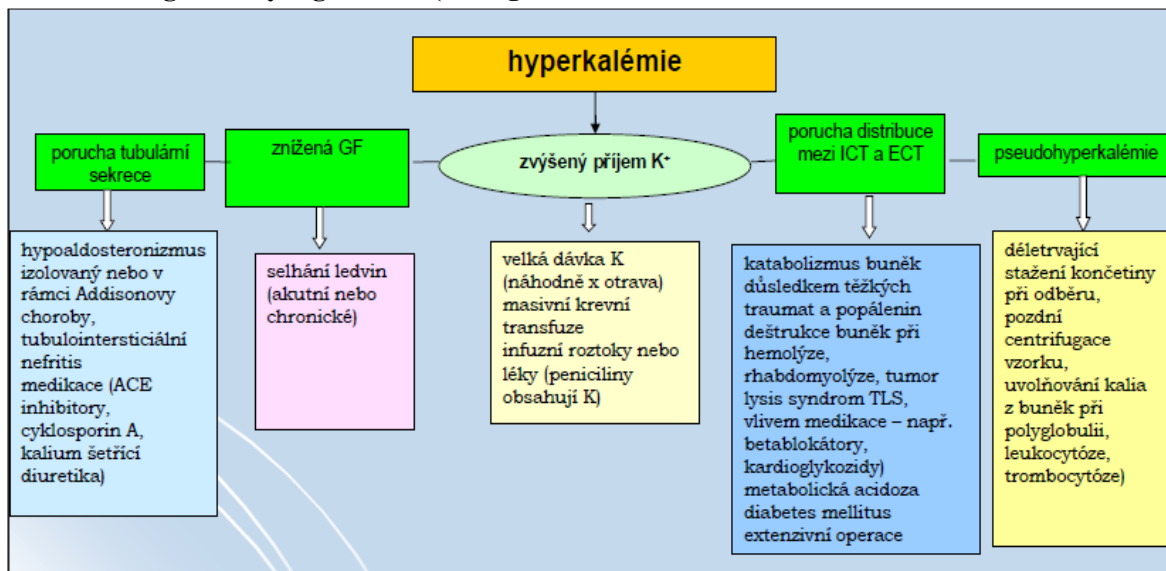
Klinicky sa hyperkaliémia rozpoznáva ťažšie, symptómy sú nešpecifické alebo maskované. Podstatné je odhaliť podmienky, ktoré mohli viesť k hyperkaliémii.

Najčastejšie známky rozvinutej hyperkaliémie sú celková vyčerpanosť, svalová slabosť, paralýza, parestézie, palpitácie, ...

Pre diagnostiku sú však najdôležitejšie laboratórne výsledky. Okrem hladiny K^+ v sére je to prítomnosť metabolickej acidózy, alkalický moč, kreatínin, kortizol.

Samozrejmosťou súčasťou je aj vyhodnotenie aktuálneho EKG.

4.2.1 Diagnostický algoritmus (dif. dg.)



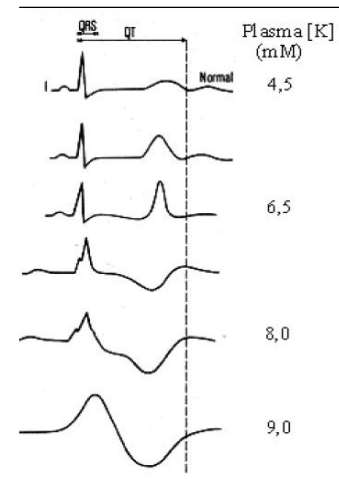
EKG nález pri hyperkaliémii

Zvýšená sérová hladina K^+ má za následok zníženie jeho koncentračného gradientu na bunkovej membráne a tým spomalenie depolarizácie a skrátenie repolarizácie.

Výsledok:

Pri hladine K^+ okolo 6 mmol/l

- vysoké hrotnaté a úzke vlny T vo všetkých zvodoch, najmä V2-V4, výška nad 5 mm v končatinových a nad 10 mm v hrudných zvodoch
 - skracuje sa interval QT (QTc)
- 7 - 8 mmol/l
- predlžuje sa interval PQ a zaniká vlna P (buď vymiznutím predsieňovej excitability alebo zrýchlením junkčných pacemakerov)
- 8 - 10 mmol/l
- deformácia a rozšírenie QRS komplexu (spomaľuje sa šírenie vzruchu v komorách)
 - zmeny môžu vyústiť do komorovej tachykardie až fibrilácie komôr, alebo do asystólie.



Liečba

1. antagonizmus účinku K^+ na membrány
 - Calcium gluconicum 10% 10 - 20 ml i.v. Účinok nastupuje v rámci minút, trvá 30 - 60 min, ak sa účinok nedostaví do 5 - 10 min, ďalšia dávka nemá význam.
2. ovplyvnenie presunu K^+ z ECT do ICT
 - Inzulín stimuluje vstup K^+ do svalových buniek a hepatocytov nezávisle od transportu glukózy. 10 - 20 j inzulínu paralelne s infúziou glukózy (objem a koncentrácia podľa glykémie a hydratácie). Účinok sa dostavuje za 20 - 30 min, trvá 4 - 6 hod. K^+ klesne o 0,5 - 1,2 mmol/l za 1 - 2 hod.
3. Eliminácia K^+
 - pri zachovanej diuréze furosemid i.v.
 - hemodialýza.

5 Poruchy hospodárenia s kalcium

Hlavné regulátory vápnika sú parathormón – zvyšuje kalcémiu
kalcitonín – znižuje kalcémiu

Koncentrácia v plazme:

| | |
|--|-----------------------|
| celkové Ca^{2+} | 2,15 - 2,65 mmol/l |
| ionizované, difuzibilné | 50 % 1,0 - 1,3 mmol/l |
| voľné a viazané s fosfátmi, HCO_3^- , citrátmi | 7 % |
| viazané na proteíny, nedifuzibilné | 43 % 0,8 - 1,2 mmol/l |

| | |
|--------------------|--------------------------------|
| Zásoba v organizme | kostra 99 % |
| Príjem | 20 - 35 mmol/24 hod |
| Výdaj | moč 25 % 0,6 - 5,5 mmol/24 hod |
| | stolica 75 % |

5.1 Hyperkalcémiia

Pri hladine nad 3,5 mmol/l hrozia poruchy vitálnych funkcií (CNS, srdce, obličky).

Príčiny: osteolytické metastázy, mnohopočetné zlomeniny, hyperparatyreóza, plazmocyóm, intoxikácia vitamínom D

Prejavy: svalová slabosť, hyporeflexia, atónia, obstipácia, nefrolitiáza, ulcerácie GITu, nauzea a vracanie, polyúria, smäd, pankreatitída, somnolencia, zmätenosť, emočná labilita, psychóza, kóma

Vyšetrenia: Ca^{2+} v plazme, EKG (skrátенý QT interval), osmolalita, paraproteín

Liečba: forsírovaná diuréza nad 3000 ml/deň (zavodnenie, furosemid)
infúzia glukózy s inzulínom
kortikoidy
bifosfonáty
kalcitonín, cinakalcet pri sekund. hyperparatyreóze
hemodialýza.

5.2 Hypokalcémiia

Príčiny: deficit vitamínu D, hypoparatyreóza (po paratyreoidektómii, po strumektómii)
malabsorbčné stavy (m. Crohn, postresekčný sy.)
nadbytok fosfátov pri chron. renálnej insuficiencii

Prejavy: pri nekrotizujúcej pankreatitíde, po masívnych transfúziách (citrát)
latentná alebo manifestná tetania (Chvostekov a Trusseauov príznak, karpopedálne spazmy), hyperreflexia, parestézie, dyzartria
obstipácia s náhlymi hnačkami, závraty, migrény
supraventrikulárna tachykardia, predĺžený QT interval, extrasystólia
poruchy periférnej perfúzie

Vyšetrenia: Ca, P, K, Mg, ABR, celkové bielkoviny, EKG

Liečba: základné ochorenie
symptomatická (Ca gluconicum, Ca chloratum i.v., antikonvulzíva)
vitamín D3 – tachystin, rocaltrol.

6 Poruchy metabolizmu magnézia

Horčík – magnézium – je intracelulárny kation, nevyhnutný pre metabolizmus nukleotidfosfátov a syntézu DNA, RNA. Má významnú väzbu na bielkoviny plazmy (až 30 %). Vylučuje sa glomerulárnou ultrafiltráciou, tubulárna rezorbcia predstavuje až 92 - 98 %.

Normálne hodnoty Mg^{2+} v sére sú 0,74 - 0,95 mmol/l, tento parameter má malú výpovednú hodnotu pre zásoby v organizme.

6.1 Hypomagnezémia

Príčiny: často spoločne s hypokaliémiou a hypokalciémiou – nízky príjem v strave
katabolizmus, malabsorbčné stavy, steatorea
polyúria – tubulárne poruchy, diuretiká, etylizmus
Prejavy: obvyčajne až pri hladine nižšej ako 0,5 mmol/l
parestézie, spazmy, dezorientácia, arytmie
Liečba: základná príčina
symptomatická – $MgSO_4$ 10 - 20%, 10 ml i.v., niekedy až 4 - 6x denne
po dobu 2 - 3 dní, potom p.o. preparáty, často s pyridoxínom a zinkom.

6.2 Hypermagnezémia

Príčiny: nadmerný príjem (abúzus antacid, rôzne doplnky stravy, obohatené nápoje)
pri nefropatiách
Prejavy: obvyčajne až pri hladine vyššej ako 1,2 mmol/l
nauzea, vracanie, somnolencia, hypotenzia
Liečba: prerušenie príjmu
volumexpanzia a forsírovaná diuréza
antagonista – Calcium gluconicum.

7 Poruchy metabolizmu fosforu (fosfátov)

Fosfor predstavuje asi 1% celkovej telesnej hmotnosti, väčšinou je uložený vo forme hydroxiapatitu kostí. V bunkách je súčasťou intracelulárneho nárazníkového (tlmivého, pufrovacieho) systému na reguláciu bunkového pH. Má mimoriadne dôležitú funkciu pri všetkých fosforylačných reakciách metabolizmu, ktoré zabezpečujú energetiku bunky. Okrem toho je nepostrádateľný pri proteosyntéze a syntéze nukleových kyselín. Jeho hladina v sére sa pohybuje medzi 0,8 - 1,6 mmol/l.

7.1 Hyperfosfatémia: ľahká - nad 2 mmol/l ťažká - nad 3 mmol/l

Príčiny: renálna insuficiencia, hypokalciémia, hypoparatyroidizmus
etylizmus, katabolizmus
Liečba: základná príčina
zníženie rezorbcie (prerušenie príjmu, väzba na $CaCO_3$ alebo iné viazače fosfátov v GITE)
forsírovaná vodná diuréza, hemodialýza

7.2 Hypofosfatémia: pri hodnotách pod 0,7 mmol/l

Príčiny: hladovanie, malnutrícia, stres, karencia vitamínu D, abúzus antacid
zvýšené straty obličkami – porucha rezorbcie fosfátov pri deficite vitamínu D,
hyperkorticizme a diabete
Prejavy: pokračujúca malnutrícia (porucha tvorby ATP)

encefalopatia, dezorientácia, parestézie, kŕče
svalová slabosť, parézy (aj dýchacích svalov)
deficit P sa zvýrazní pri refeeding sy. – tkanivová hypoxia, parestézie
arytmie až asystólia

Liečba: suplementácia vo fosfolipidoch parenterálnych tukových emulzií
infúzie fosfátových preparátov:
13,5% KH_2PO_4 - v 1 ml obsahuje 1 mmol K^+ a 1 mmol P-
10% Na_2HPO_4 - v 1 ml obsahuje 0,6 mmol Na^+ a 1 mmol P-
denná dávka 0,5 mmol/kg tel. hm., max. rýchlosť 10 mmol/hod.

Literatúra u autora

Acidobázicka rovnováha

Vladimír Kollárik, Ján Kozánek

1 Úvod

Homeostázu kyselín a zásad v organizme mnohí nezriedka považujú za jednu z najťažších častí lekárskej fyziológie. Dôvodov pre takéto vnímanie je hneď niekoľko.

1. Je založená na fyzikálnych vlastnostiach a správaní sa kyselín a zásad, pričom je zameraná kvantitatívne a obsahuje veľa matematických operácií.
2. Súvisí s mnohými inými oblasťami, ako sú krvné plyny, ventilácia, výmena plynov, dynamika pohybov vody a minerálov v jednotlivých kompartmentoch organizmu, zloženie plazmy, regulácia dýchania, renálne mechanizmy exkrécie H^+ , minerálov a vody, atď.
3. Pri jej štúdiu sa nevyhnutne treba venovať aj problematike rôznych orgánových, metabolických či štrukturálnych porúch, ktoré by mohli prispieť ku zmenám obratu kyselín a/alebo zásad v extracelulárnej tekutine.

Pojem acidobázická rovnováha (ABR, angl. acid-base balance – ABB) má teda veľmi veľa aspektov: fyzikálno-chemické, biochemické, (pato)fyziologické aj klinické (diagnostické, terapeutické i prognostické). V konečnom dôsledku ide o mechanizmy, ktorými si proteíny udržiavajú koncentráciu vodíkových katiónov vo svojom životnom prostredí veľmi nízku v porovnaní s inými katiónmi. Akékoľvek vybočenie koncentrácie H^+ z optima sa pohotovo koriguje (tlmivé alebo nárazníkové systémy – pufre) a vzápätí kompenzuje (pľúca, obličky), pretože môže napr. zmenou tzv. vodíkových mostíkov nepriaznivo ovplyvniť (deformovať) sekundárnu a terciárnu štruktúru proteínov a ďalších komplexných molekúl, ako sú nukleové kyseliny, lipopolysacharidy a mnohé iné. Zmena štruktúry ide ruka v ruku s narušením funkcie, napr. so stratou enzymatickej účinnosti proteínov, v extrémnom prípade ireverzibilne a definitívne. Napr. deformácia tvaru podjednotiek hemoglobínu pri nadbytku H^+ zhoršuje jeho väzbu s molekulou kyslíka. Výsledkom môže byť vážna porucha homeostázy od subcelulárnej úrovne až po úroveň celého organizmu, chápaného ako vysokoorganizované spoločenstvo spomenutých proteínov, s prípadným letálnym vyústením.

V ďalšom texte sa pokúsime zaoberať najmä fyzikálno-chemickými a biochemickými aspektami ABR. Patofyziologické a klinické hľadiská sú v hojnej miere a veľmi podrobne dostupné v klasickej medicínskej literatúre bežne dostupnej v hard- i soft-forme.

2 Prístupy k chápaniu fyziológie ABR

2.1 Tradičný prístup

Fyziológia ABR v tomto texte vychádza zväčša z „tradičného“ empirického prístupu. Je stále najbežnejší v teórii (výuke) i v klinickej praxi. Nie je však jediný.

2.2 Fyzikálno – chemický prístup

Kanadský fyziológ Stewart v r. 1981 navrhol alternatívny prístup odvodený z princípov a poznatkov fyzikálnej chémie. Medzi autormi, ktorý pôvodnú teóriu odvtedy významne rozpracovali, treba spomenúť aj české mená Fencel, Jabor a Kazda. Tento prístup je známy aj pod názvami ako „Stewartov–Fenclov prístup“, „teória silných iónov“ alebo „kvantitatívna analýza“ acidobázy.

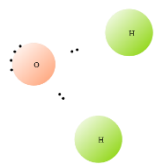
Oba prístupy sú si veľmi podobné v tom, ako poruchy ABR merajú, hodnotia a klasifikujú. Hlavný rozdiel spočíva vo vysvetľovaní a interpretácii porúch a regulačných mechanizmov ABR. Najnovšie výskumy z veľkej časti potvrdili správnosť Stewartovho spôsobu, treba však priznať, že zrejme ešte potrvá nejaký čas, kým sa naplno uplatní v „mainstreamovej“ koncepcii výuky fyziológie ABR.

3 Acidita (kyslosť) a alkalita (zásaditosť)

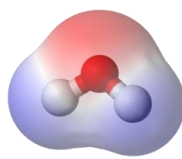
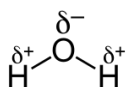
Anatómia vody

Usporiadanie molekuly vody je asymetrické, preto na jej povrchu vznikajú čiastkové náboje (delta+ a delta-) a molekula sa chová ako dipól.

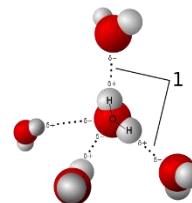
Čiastkové náboje spôsobia, že jednotlivé molekuly vody sa elektrickými silami navzájom ovplyvňujú v zmysle pevnejších väzieb (tzv. vodíkové mostíky). Sú tak menej pohyblivé a zmena ich stavu vyžaduje relatívne viac energie u analógov vody podľa periodickej tabuľky prvkov (Mendelejev). Tomu zodpovedajú parametre ako skupenské teplo a aj bod topenia a varu. Vodíkové mostíky sú mimoriadne dôležité aj pre formovanie tvaru makromolekúl (podrobnejšie v ďalšom texte).



molekula vody ako dipól



ditto, 3D predstava



vodíkové mostíky

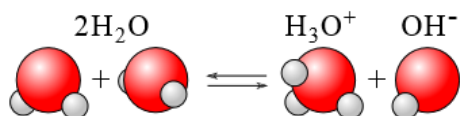


Voda v troch skupenstvách

Disociácia molekúl vody

„Sine aqua non est vita“ (aspoň nie na Zemi) je notoricky známa starodávna maxima. Práve voda predstavuje životné prostredie proteínov v bunke i mimo nej (milieu interieur – Claude Bernard).

Voda ako univerzálne rozpúšťadlo má z hľadiska ABR jednu dôležitú vlastnosť. Ide o jej schopnosť vlastnej disociácie (ionizácie): $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$, presnejšie:



Čiže voda v organizme je nevyčerpatelným zdrojom vodíkových katiónov (protónov) a hydroxylových aniónov.

Miera disociácie závisí od teploty, inak je pozoruhodne konštantná, i keď veľmi malá. V destilovanej vode pri 25 °C je $[H^+]$ 10^{-7} mol/l, t.j. 100 nmol/l. Z uvedenej disociačnej rovnice a z princípu elektroneutrality vyplýva, že aj $[OH^-]$ je 10^{-7} mol/l. Pri vyššej teplote stúpa miera disociácie, tým aj koncentrácia H^+ a HCO_3^- . *Symbol látky uvedený v hranatých zátvorkách, napr. $[H^+]$ je skrátený zápis pre jej koncentráciu.*

Ak sa do vody dostane H^+ alebo OH^- z iného zdroja než z vody samotnej (napr. pridaním HCl alebo NaOH), koncentrácia druhého iónu sa primerane zníži, čo možno vyjadriť rovnicou

$$[H^+] \times [OH^-] = 10^{-7} \times 10^{-7} (\text{mol/l})^2 = 10^{-14} = K_w$$

Súčin koncentrácií H^+ a OH^- sa pri 25 °C vždy rovná 10^{-14} . To vyjadruje symbol disociačnej konštanty K_w . Preto ak koncentrácia jedného iónu vzrastie napr. desaťnásobne, koncentrácia druhého musí desaťnásobne klesnúť ($10^{-6} \times 10^{-8} = 10^{-14}$).

Vodné roztoky, v ktorých je $[H^+]$ vyššia než $[OH^-]$, sa označujú ako kyslé, v opačnom prípade ako zásadité. Látky schopné pridať do prostredia H^+ sa označujú ako kyseliny, látky schopné z prostredia H^+ odobrať ako zásady (bázy).

4 Kyseliny a zásady

Výraz kyselina (acidum) je odvodený zo slova kyslý (acidus). Kedysi alchymisti triedili látky podľa určitých spoločných vlastností. Pre kyseliny bola typická kyslá chuť, červená reakcia lakmusu, reakcia s kovmi za vzniku horľavého plynu a pod.

4.1 Arrheniova teória

Prvý moderný pohľad na chémiu kyselín a zásad poskytol S. A. Arrhenius v r. 1887. Definoval kyselinu ako látku, ktorá vo vodnom roztoku disociuje za vzniku vodíkových iónov. Pre zásady bola typická produkcia hydroxidových iónov.

Definícia nebola celkom uspokojivá, lebo aj vtedy boli známe látky, ktoré sa správali ako kyseliny a neobsahovali vodík, a aj zásady bez hydroxidových iónov. Teória pritom platila len pre vodné roztoky.

4.2 Brønsted – Lowryho teória

Ďalšiemu stupňu poznania zodpovedal vznik predstavy, ktorú publikovali nezávisle na sebe J. N. Brønsted a T. M. Lowry (1923). Tá sa v biológii a medicíne všeobecne akceptuje do dnešných čias. Kyselina sa tu definuje ako látka, ktorá inej látke poskytuje vodíkový ión (vodíkový donor). Nevyžaduje sa vodný roztok ani disociácia na ióny ako u Arrhenia. Látka, ktorá akceptuje H^+ , sa označuje ako „konjugovaná báza (pridružená zásada)“, čiže vodíkový akceptor.

Idea konjugovaných párov kyseliny a zásady je jednou z najdôležitejších súčastí Brønsted-Lowryho teórie. Sila kyseliny sa určuje podľa stupňa jej disociácie, t.j. tendencie uvoľňovať H^+ do rozpúšťadla (v biologických systémoch do vody). Silná kyselina má vysokú schopnosť poskytovať vode H^+ , preto je $[H_3O^+]$ vysoká.

4.3 Iné koncepcie (G. N. Lewis, M. I. Usanovič)

Lewisova teória (1923) sa snaží o univerzálnejšiu definíciu kyselín a zásad. Išlo o problém s látkami, ktoré sa v roztoku správajú ako kyseliny (napr. CO_2), ale neobsahujú H^+ . Lewis definuje kyselinu ako potenciálny akceptor a zásadu ako potenciálny donor elektrónového páru. V tomto ponímaní je samotný protón (H^+) kyselinou.

Usanovič (1939) vypracoval ešte univerzálnejšiu teóriu kyselín a zásad, ktorá zosúladuje rozdielne prístupy predošlých teórií.

Z hľadiska každodennej klinickej praxe je najpraktickejší Brønsted – Lowryho prístup; je ľahko zrozumiteľný a platí pre všetky biologicky relevantné kyseliny a zásady vo vodnom roztoku. V podstate sa však kombinuje ich definícia kyseliny (donor H^+) s Arrheniovou (disociácia kyseliny na H^+ v roztokoch) a dokonca aj s Lewisovou (CO_2 ako kyselina).

| Základné princípy rozličných teórií kyselín a zásad | |
|--|--|
| Alchymisti | kyselina: látka s istými vlastnosťami (napr. kyslá chuť, mení farbu lakmusu do červena) |
| Arrhenius | kyselina: H^+ vo vodnom roztoku zásada: OH^- vo vodnom roztoku neutralita: $[H^+] = [OH^-]$ |
| Brønsted-Lowry | kyselina: H^+ donor zásada: H^+ akceptor konjugované páry kyselina - zásada nehovorí o neutralite |
| Lewis | kyselina: potenciálny akceptor elektrónového páru zásada: potenciálny donor elektrónového páru |
| Usanovič | kyselina: látka poskytujúca katión, alebo akceptujúca anión alebo elektrón zásada: látka poskytujúca anión alebo akceptujúca katión |

5 Vodíkový ión

Vo vodných roztokoch v skutočnosti neexistujú voľné protóny (t.j. H^+), pretože sa hneď spájajú (reagujú) s okolitými molekulami vody. Tento jav sa niekedy popisuje ako H_3O^+ , ale to tiež nie je presné vyjadrenie. Podľa Stewarta možno najpresnejšie popísať interakcie H^+ s molekulami vody pomocou zápisu $\{H:(H_2O)_n\}^+$. Pre klinické použitie je to extrémne nepohodlný výraz, preto sa v bežnej praxi konvenčne naďalej využíva zápis H^+ s vedomím, že ide len o „skratku“.

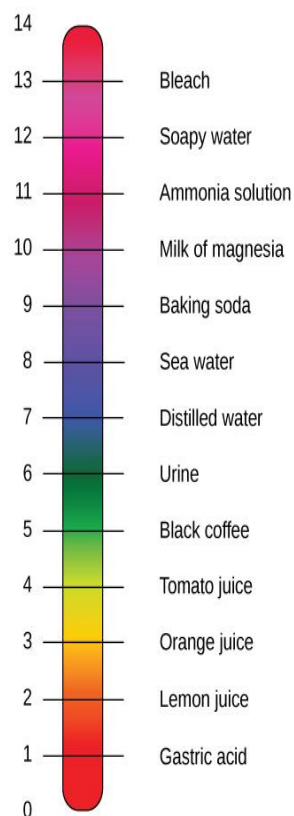
5.1 Aktivita vodíkových iónov

V chémii existuje pojem „ideálneho“ roztoku s danými fyzikálno-chemickými vlastnosťami. Skutočné roztoky však vykazujú rôznu mieru „neideálneho“ správania. Táto odchýlka od ideálnych vlastností je spôsobená interakciami medzi časticami v roztoku. Miera týchto interakcií a tým aj odchýlky od ideálneho správania je tým vyššia, čím vyššia je koncentrácia častíc v roztoku. Vyššia je aj v prípade, ak sú v roztoku prítomné ionizované častice (v porovnaní s rovnakou koncentráciou častíc, ale bez elektrického náboja). S cieľom vyriešiť tento problém zaviedol Lewis ideu „efektívnej koncentrácie“ čiže „aktivity“. Aktivita vyjadruje, koľko častíc prejavuje svoju prítomnosť v roztoku a líši sa od ich skutočného počtu v danom roztoku. Podiel aktívnych a všetkých častíc sa vyjadruje tzv. koeficientom aktivity:

$$a_x = g \cdot [x],$$

kde a_x je aktivita látky x v roztoku, g je koeficient aktivity látky x , a $[x]$ je koncentrácia látky x v roztoku.

Koeficient aktivity je pre daný roztok konštantný, jeho hodnota sa však môže meniť, ak sa menia vlastnosti roztoku (napr. stupeň disociácie alebo teplota). Vzťah medzi koncentráciou a aktivitou nie je lineárny. Závisí od typu rozpúšťadla a type a koncentracii rozličných látok prítomných v roztoku. V ideálnom roztoku sa



koeficient aktivity rovná 1. V neideálnych roztokoch sa blíži k 1 tým viac, čím je roztok zriedenejší.

V bežnej klinickej praxi sa predpokladá koeficient aktivity rozpustených látok rovný 1 a hovorí sa o koncentrácii, nie o aktivite. Nie je to presné, ale odchylka je spravidla minimálna, a klinicky nerelevantná. Niektoré meracie postupy v klinickej biochémii sledujú aktivitu, iné merajú koncentráciu.

5.2 Pojem pH

Sklená elektróda na meranie H^+ je tzv. ión-selektívna elektróda, aké sa využívajú v klinickej biochémii veľmi často. Napätie, ktoré na nej vzniká, je priamo úmerné logaritmu aktivity vodíkových iónov v skúmanom roztoku. Výsledkom je hodnota pH. Pojem pH (nem. „potenz“ H , mocnina vodíka) koncipoval dánsky chemik Sørensen v r. 1909 ako spôsob vyjadrenia $[H^+]$ formou záporného dekadického logaritmu $[H^+]$.

pH sa v súčasnosti definuje ako:

$$pH = -\log_{10} aH^+, \text{ alebo } aH^+ = 10^{(-pH)},$$

kde aH^+ je aktivita H^+ .

Posun hodnoty pH o 1 jednotku smerom k nule značí nárast koncentrácie desaťnásobne, posun o 1 jednotku smerom ku 14 znamená pokles koncentrácie na desatinu pôvodnej hodnoty. Roztok s pH 7 obsahuje 100 nmol/l H^+ . Roztok s pH 8 obsahuje o 90 nmol/l H^+ menej, t.j. iba 10 nmol/l. Ale pri pH 6 obsahuje roztok až o 900 nmol/l H^+ viac než pri pH 7, t.j. 1000 nmol/l, t.j. 1 $\mu\text{mol/l}$. Takého vyjadrenie je vhodné v chémii pre prácu s veľkým rozsahom koncentrácií.

pH je bezrozmernou reprezentáciou $[H^+]$ a nie samotnou koncentráciou. Preto sa nevyjadruje v žiadnych jednotkách, je to len číslo. Niekedy sa možno v neformálnom kontexte stretnúť s výrazom „pH jednotky“, je to však koncepčne nepresné až zavádzajúce. Napr. maximálny pH gradient žalúdočnej sliznice je 6 „pH jednotiek“ (t.j. 7,4 - 1,4), čo predstavuje gradient $[H^+]$ 10^6 (t.j. 1 000 000). Naproti tomu pH gradient zberného kanálíka obličky pri tvorbe maximálne kyslého moču (pH 4,5) je asi 3 „pH jednotky“ (10^3 , moč cca tisíckrát kyslejší než ultrafiltrát plazmy, z ktorého vzniká). Malé zmeny hodnoty pH maskujú a zastierajú rádové zmeny $[H^+]$. Je to podobné skreslenie ako v seizmológii pri Richterovej stupnici, kde nárast intenzity o 1 stupeň značí desaťkrát silnejšie zemetrasenie než pri predošlom stupni.

Teoreticky by sa hodnota pH mohla pohybovať od - nekonečna do + nekonečna, vo vodnom roztoku od -1,2 do + 15, čo zodpovedá $[H^+]$ od 15 do 10^{-15} mol/l. Koncentrovaná HCl má pH = 1,1. Hodnoty u človeka sa pohybujú od extrémne kyslých (pH 0,87 pri sekrécii HCl do intracelulárnych kanalikulov parietálnych buniek žalúdočnej sliznice) po alkalické pH žlče a pankreatických sekrétov. Rozsah referenčných hodnôt pH artériovej krvi je 7,36 - 7,44 a hranice prežitia sú od pH 6,8 do 7,8 (čiže $[H^+]$ od 160 nmol/l do 16 nmol/l, t.j. desaťnásobné rozpätie).

Diskusia o tom, ktorý symbol je najvhodnejšie používať na vyjadrovanie acidity telesných tekutín, či pH alebo $[H^+]$, trvá neustále a je búrlivá. Súčasné odporúčania relevantných orgánov (Medzinárodná federácia klinickej chémie IFCC a Medzinárodná únia pre čistú a aplikovanú chémiu IUPAC) sa priklonili k pH:

- Argumenty pre pH
 - je to tradičný symbol a stále sa široko používa
 - súvisí s aktivitou H^+ , nie s $[H^+]$, presnejšie s $\log aH^+$, na ktorú reagujú fyziologické systémy
 - pH elektróda meria aH^+ , nie $[H^+]$
 - $[H^+]$ ako alternatíva nie je vhodná, lebo ignoruje koeficient aktivity
 - voľné H^+ (t.j. „holé“ protóny) sa aj tak reálne v roztokoch nevyskytujú

- Argumenty proti pH
 - je to odvodený symbol, ide o dvojitú transformáciu $[H^+]$ (logaritmus, a ešte aj záporný)
 - ťažko sa učí a chápe
 - zastiera rozsah zmien $[H^+]$

Existuje jednoduchý spôsob prepočtu pH na $[H^+]$ (v medicínsky relevantnom rozsahu). Pretože číslo 2 možno vyjadriť aj ako $10^{0,3}$, potom $\log 2 = 0,3$. Takže zmeny $[H^+]$ o faktor 2 – t.j. na dvojnásobok alebo na polovicu – zmenia hodnotu pH o 0,3 príslušným smerom. Ak si uvedomíme, že $[H^+]$ 40 nmol/l zodpovedá pH 7,4, potom pre $[H^+]$ 80 nmol/l platí pH 7,1. A opačne, pre $[H^+]$ 20 nmol/l prislúcha pH 7,7.

Vzťah medzi pH a $[H^+]$

| pH | 6,8 | 6,9 | 7,0 | 7,1 | 7,2 | 7,3 | 7,4 | 7,5 | 7,6 | 7,7 | 7,8 |
|-------------------|-----|-----|-----|------------|-----|-----|------------|-----|-----|------------|-----|
| $[H^+]$ nmol/l | 158 | 125 | 100 | 79 | 63 | 50 | 40 | 31 | 25 | 20 | 15 |

6 Význam pH a jeho prísnej regulácie pre intracelulárne metabolické procesy

V každodennej praxi analyzujeme biochemické deje v organizme takpovediac systémom „zvonku dovnútra“. Jeden dôvod je, že sa jednoduchšie vyšetrujú plazmatické koncentrácie látok než vnútrobunkové. Druhý spočíva v tom, že cirkulujúca krv „spriemerňuje“ hodnoty za celý organizmus, intracelulárne parametre by sa líšili podľa jednotlivých tkanív a v rámci jedného tkaniva podľa jeho momentálnej aktivity. To sa týka aj homeostázy kyselín a zásad v bunke.

Reálne zmeny sa však odohrávajú najmä v bunke a do extracelulárneho prostredia sa zväčša smerom „zvnútra von“, z bunky do extracelulárneho prostredia a zaslúžia si našu pozornosť.

Takmer všetky nízkomolekulové vo vode rozpustné intermediálne metabolity anabolických procesov majú aspoň jednu časť (skupinu), kyselinovú alebo zásaditú, ktorá **pri fyziologickom pH takmer úplne disociuje** (Davis, 1958). Nedisociované ostávajú iba niektoré makromolekuly, niektoré vo vode nerozpustné lipidy a koncové (odpadové) produkty metabolizmu. Disociujúce skupiny sú fosfát, amónium (NH_4^+) a karboxylové ($RCOOH$) kyseliny.

Davisova hypotéza predpokladá, že táto pH-dependentná ionizácia predstavuje pre bunku výhodu, a to aj evolučnú. Vedie totiž k účinnému zadržiavaniu (pH dependent ion-trapping) ionizovaných substancií v bunke a jej organelách, keďže lipidové membrány sú pre látky s elektrickým nábojom významnou prekážkou. Príkladom je fosforylácia glukózy po vstupe do bunky – glukózo-6-fosfát v bunke disociuje a ako molekula s významným elektrickým nábojom už nemôže difundovať späť (opustiť bunku), ale je k dispozícii metabolickej dráhe glykolýzy.

Takže, hoci je koncentrácia (aktivita) H^+ neuveriteľne nízka, jej zmeny majú výrazný vplyv na relatívnu koncentráciu každej konjugovanej dvojice kyseliny a zásady u všetkých slabých elektrolytov. Práve pri „neutrálnom pH“ sú intermediálne metabolity prítomné len v disociovannej forme, teda s elektrickým nábojom.

Podobne intracelulárne lipidy, ktoré by inak vďaka svojej apolárnosti nemali problém dostať sa cez bunkovú membránu, sa v prípade potreby naviažu na bielkovinu a menia sa tým na lipoproteíny. Kvôli získanému elektrickému náboju ostávajú v bunke. Aj proteíny produkované v bunke „na export“ (napr. enzýmy, protilátky, hormóny) ju môžu opustiť iba pomocou špeciálnych transportných mechanizmov (pre disociované bočné reziduá svojich aminokyselín, najmä histidínu). O citlivosti enzýmov na vybočenie zo svojho pH-optima kvôli deformácii ich molekuly sme už hovorili. Stabilita pH v bunke, prísne riadená vnútrobunkovými tlmivými (nárazníkovými) mechanizmami, má preto primárny význam pre prežitie.

O optimálnej hodnote intracelulárneho pH pre správnu mieru disociácie resp. polárnosti spomínaných metabolitov a makromolekúl sa dlhú dobu diskutuje – teória tzv. alfastatu (Rahn a spol.). Priame merania sa zväčša zhodujú na pH 6,8 (t.j. o 0,5 až 0,6 nižšom než v extracelulárnom prostredí), čo možno čiastočne vysvetliť vyššou mierou disociácie vody a tým aj vyššou koncentráciou H^+ pri vyššej teplote v pracujúcej bunke a prirodzene vznikom veľkého

množstva H^+ pri metabolických procesoch. Medzi intracelulárnou (ICT) a extracelulárnou tekutinou (ECT) tak vzniká koncentračný gradient (cca štvornásobok H^+ v bunke než v ECT), ktorý uľahčuje difúziu protónov z bunky.

Situácia je ešte zložitejšia, ak si uvedomíme, že zistené hodnoty pH predstavujú priemer pre celý intracelulárny kompartment. Môžu byť zavádzajúce, pretože v závislosti od miesta a času určite existujú kyslejšie i zásaditejšie zóny tkanív, buniek i organel, a práve aktuálne lokálne pH je dôležité pre všetky dopady na polaritu makromolekúl a disociáciu („pohyblivosť“) metabolitov v konkrétnej mikrozóne.

6.1 Vnútro bunkové mechanizmy stabilizácie pH

Zoznámenie sa s procesmi zameranými na udržanie stabilnej hodnoty intracelulárnej koncentrácie H^+ pomôže pri odhadovaní vnútro bunkových dejov na základe vyšetrenia ABR v extracelulárnom priestore.

Ide o tieto reakcie:

- Intracelulárny tlmivý (pufrovací) systém
- Regulácia p_aCO_2
- Presun neprchavých kyselín z bunky do ECT

6.1.1 Intracelulárny tlmivý systém

Ide o rýchle reverzibilné procesy v ICT, ktoré minimalizujú zmeny pH vyvolané kyslou alebo zásaditou záťažou. Možno ich rozdeliť na tri základné skupiny:

- fyzikálno-chemické procesy (podobné ako v ECT, vid' tam)
- metabolické procesy
- procesy vo vnútri bunkových organel.

Tieto tri skupiny reakcií dokážu neutralizovať viac než 99,99% akútnej nálože kyseliny alebo zásady v ICT, predstavujú rýchle ale len dočasné riešenie situácie.

6.1.2 Fyzikálnochemické pufrovanie

Najdôležitejšími puframi v bunke sú proteíny (najmä imidazolové skupiny histidínu) a fosfáty (organické i anorganické), pretože ich pK (pH maximálnej disociácie) je blízke normálnemu vnútro bunkovému pH a pretože ich je v bunke najviac. Na pufrovaní respiračných porúch ABR sa ICT podieľa až 97 - 99 %. U metabolických porúch je to síce menej (60 % u metabolickej acidózy, 30 % u metabolickej alkalózy), aj tak ide o významnú pufrovaciu kapacitu. Na pufrovaní metabolickej acidózy sa podieľa aj intracelulárny bikarbonátový systém. Malým podielom participujú tiež aminokyseliny prítomné v bunke. Voľný histidín má napr. disociačnú konštantu pK_a cca 6,0, pri zabudovaní do proteínov je to primerne 6,8. Produkciou alanínu a glutamínu sa spotrebuje malá časť vznikajúceho H^+ .

6.1.3 Metabolické pufrovanie

Metabolické (biochemické) pufrovanie sa týka zmien v metabolizme kyselín, ktorými bunka pôsobí proti zmenám v koncentrácii $[H^+]$.

Zmeny intracelulárneho pH ovplyvňujú aktivitu enzýmov. Sumárny účinok rozdielov týchto enzymatických aktivít v rozličných metabolických dráhach (vrátane hlavnej glykolytickej dráhy) ovplyvní koncentrácie kyslých metabolitov tak, aby sa zmeny v $[H^+]$ minimalizovali. Napr. veľmi účinným spôsobom je presmerovanie metabolizovania laktátu na glukózu alebo na vodu a CO_2 (ktoré môžu pohotovo opustiť bunku). To nie je obyčajný fyzikálno-chemický nárazník. Iný príklad: Pokles vnútro bunkového pCO_2 v dôsledku akútnej hyperventilácie spôsobí relatívnu alkalózu ICT. Príslušné zmeny v aktivitách enzýmov vedú k zvýšeniu koncentrácií kyseliny mliečnej, pyrohroznovej a iných kyslých intermediárnych metabolitov. Tieto deje sú rýchle, reverzibilné a účinne minimalizujú zmeny $[H^+]$ v ICT. Metabolické pufrovanie môže dosiahnuť až cca 50 % kapacity fyzikálnochemického pufrovania.

6.1.4 Pufrovanie v organelách bunky

Ide o akútny presun H^+ dovnútra alebo von z vnútro bunkových organel tak, aby pôsobil proti zmenám pH v ICT (cytosóle). Celková kapacita tejto zložky bunkových nárazníkových systémov nie je zatiaľ vyčíslená.

Na vylúčenie vodíkových iónov sa využíva energia uvoľnená pri prenose elektrónov v dýchacom reťazci mitochondrií. Energia sa ukladá vo forme protónového gradientu na vnútornej membráne mitochondrií. Pri spätnom vstupe H^+ cestou membránovej ATPázy, táto energia sa uvoľní a využije na tvorbu ATP z ADP. Na každý atóm kyslíka, ktorý sa v mitochondrii redukuje na vodu, spotrebuje spolu šesť protónov. K dispozícii pre mitochondrie sú k dispozícii ďalšie vodíkové ióny, objavujúce sa v cytosóle pri iných metabolických reakciách.

V lyzozómoch sa vyskytujú enzýmy, ktorých pH optimum je zreteľne v kyslom pásme. Existujú práce (zatiaľ experimentálne) podľa ktorých pri vzostupe extracelulárneho pH stúpa aj vnútorné pH v lyzozómoch. Tento jav sa interpretuje ako mechanizmus napomáhajúci pufrovaniu výkyvov cytoplazmatického pH, jeho celkový význam nie je zatiaľ upresnený.

6.1.5 Regulácia p_aCO_2

Bunky produkujú CO_2 v obrovských množstvách, Typická (bazálna!) produkcia predstavuje 12000 mmol/deň, pri bežnej každodennej aktivite môže dosiahnuť až 15 000 – 20 000 mmol. Na jeho odstránenie existuje veľmi účinný systém. Pre acidobázickú rovnováhu ICT má z tohto pohľadu rozhodujúci význam hodnota p_aCO_2 , pretože sa jednoducho môže veľmi rýchlo meniť a jednoducho veľmi účinne dokáže zmeniť vnútrobunkové pH. Kompenzačná respiračná odpoveď na metabolickú poruchu acidobázy sa veľmi rýchlo (začína v rozsahu minút a naplno sa rozvíja do niekoľkých hodín) a veľmi účinne uplatní pri úprave vnútrobunkového pH.

6.1.6 Aktívne vylučovanie fixných (neprechavých) kyselín z bunky

Vo vnútrobunkovom metabolizme sa produkuje kvantum kyselín, ktoré v cytosóle disociujú a významne znižujú jeho pH. Doposiaľ uvedené nárazníkové reakcie situáciu riešia len krátkodobou (vyčerpajú svoju kapacitu a bez regenerácie sa stávajú neúčinnými), pretože kyselina ostáva v bunke (jej H^+ je vlastne iba zamaskované v pufri). Je overené, že bunka reaguje na akútnu nálož kyseliny úvodným poklesom pH (ktorý horeuvedené vnútrobunkové nárazníkové systémy účinne minimalizujú), ale v ďalšom priebehu sa jej pH postupne upravuje smerom k normálnym hodnotám, i keď kyselinová záťaž pretrváva. To je spôsobené vylučovaním kyselín cez bunkovú membránu do ECT. Proces zahŕňa spárované transmembránové prestupy iónov (H^+ , HCO_3^- , Na^+ a Cl^-). Pritom nie je ovplyvnený transmembránový potenciál, čiže tieto výmeny sú elektroneutrálne. Reakcia buniek na záťaž alkáliami nie je natoľko účinná a je aj omnoho menej preskúmaná.

Presun H^+ a HCO_3^- cez bunkovú membránu nemá pre zmeny koncentrácie H^+ veľký význam. Významný dosah na alteráciu koncentrácie H^+ v bunke však majú presuny tzv silných iónov (strong ions, SI), ako sú Na^+ , Cl^- , laktát. Dôležité je totiž, že na vylúčenie fixnej kyseliny z bunky nie je dôležitý presun vodíkového iónu, ale kyselinového aniónu. Podobná situácia sa pozoruje v obličkách: pozornosť treba venovať aniónu kyseliny a nie samotnému protónu, lebo ten je pufrovaný čpavkom na amónnu soľ, najčastejšie fosfát. Tradičné využívanie H^+ na interpretácie zmien ABR je kvantitatívne ekvivalentné, ale predsa zastiera skutočnú podstatu procesu.

Súhrnom: Bunka reaguje na záťaž kyselinou zvýšeným presunom aniónu kyseliny do ECT. Tým sa intracelulárna koncentrácia H^+ posúva späť k normálnym hodnotám. Táto odpoveď je pomalšia než intracelulárne pufrovanie, jej význam spočíva aj v regenerácii spotrebovaných nárazníkových systémov.

Tu končí fyzikálnochemická, biochemická a intracelulárna časť. Klinické aspekty diagnostiky, diferenciálnej diagnostiky, terapeutických aspektov a porovnanie rôznych principiálnych prístupov k analýze vyšetrení ABR uvádzam so súhlasom autora MUDr. Jána Kozánka; je to publikácia v časopise Anestéziológia a intenzívna medicína v roku 2013. Táto práca predstavuje podľa môjho názoru najnovší, najkomplexnejší a didakticky najprístupnejší postgraduálny text v slovenčine.

Acidobázická rovnováha (acidobáza)

Ján Kozánek

System acidobázickej rovnováhy (ABR) slúži ku udržaniu stálosti vnútorného prostredia z hľadiska aktivity vodíkových (H^+) iónov, ktorej obvyklým vyjadrením je hodnota pH (záporný dekadický logaritmus molárnej aktivity H^+). Normálna hodnota pH krvnej plazmy je 7,37 - 7,43.

K udržaniu stálosti pH v ľudskom organizme sa zúčastňuje niekoľko orgánových systémov prostredníctvom štyroch nárazníkov – pufrov (bufferov) (1).

Nárazníkové systémy v krvi tvoria:

1. Hydrogenuhličitanový systém (HCO_3^-/H_2CO_3), 53 %
2. Systém hemoglobín – oxyhemoglobín, 35 %
3. Systém primárnych a sekundárnych fosfátov, 5 %
4. Plazmatické bielkoviny, 7 %

Z orgánov pľúca hrajú pivotnú úlohu v kontrole pH krvi reguláciou parciálneho tlaku kyslíčnika uhličitého v artériovej krvi ($PaCO_2$). V regulácii koncentrácie plazmatického bikarbonátu zohrávajú významnú úlohu obličky a v menšom rozsahu kostná matrix.

Úloha obličiek: Proteínový katabolizmus u zdravého človeka produkuje denne asi 1 mmol/kg netekavých - „nonvolatívnych“ a organických kyselín, čo musia obličky vykompenzovať tvorbou nového bikarbonátu. Obličky v proximálnom tubule reabsorbujú 90 % prefiltrovaného bikarbonátu sekréciou vodíkových iónov, čo činí 4 500 mmol bikarbonátu za deň a okrem toho na vykompenzovanie kyselín získaných z proteínového katabolizmu musia vytvoriť najviac 50 - 70 mmol nového bikarbonátu. Obličky to robia v distálnom tubule sekréciou vodíkových iónov do moču, kde sa spájajú so sekundárnym fosfátom (HPO_4^{2-}) za vzniku primárneho fosfátu ($H_2PO_4^-$) a sekréciou vodíkových iónov v proximálnom a distálnom tubule, kde sa spájajú s amoniakom (NH_3) a vytvárajú amoniový ión NH_4^+ . Tento dej sa tiež označuje ako „vylučovanie čistej kyseliny“.

Tiež pečeň má dôležitú úlohu v udržiavaní acido - bázickej homeostázy tým, že reaguje na metabolickú acidózu zvýšením syntézy glutamínu a znížením tvorby urey a na metabolickú alkalózu znížením syntézy glutamínu a zvýšením tvorby urey (2).

Základné poruchy ABR sú štyri:

1. Metabolická acidóza
2. Metabolická alkalóza
3. Respiračná acidóza
4. Respiračná alkalóza

Po vzniku acidobázickej poruchy prebiehajú v organizme reakcie, ktoré slúžia na to aby zabránili ďalšiemu stupňovaniu poruchy a aby sa porucha zmiernila až odstránila.

Treba ale zdôrazniť, že žiadna acidobázická porucha nemôže byť úplne kompenzovaná, kompenzácia vždy smeruje ku normalizácii, ale nikdy ju nedosiahne. Výnimku tvorí chronická respiračná acidóza, ktorá môže byť niekedy kompenzovaná.

Ak sa dotiahne kompenzácia do normy musí byť prítomná aj druhá primárna porucha (3).

V hodnotení porúch ABR sú tri široko používané prístupy, ktoré sa líšia len v hodnotení metabolickej komponenty, t.j. všetky tri hodnotia pCO_2 ako nezávislú premennú veličinu, pričom ich výsledné hodnotenia sú porovnateľné.

Tieto tri metódy kvantifikujú metabolickú komponentu použitím:

1. Bikarbonátového prístupu
2. Base exces prístupu
3. Fyzikálne chemického (Stewartovho - Fenclovho) prístupu – diferenciac silných iónov - „strong ions difference“ (SID)

Bikarbonátový prístup

Základom tohto prístupu je Henderson – Hasselbalchova rovnica (r. 1908):

$$\text{pH} = 6,1 + \log [\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3], \text{ číslo } 6,1 \text{ znamená disociačnú konštantu kyseliny uhličitej (pK)}$$

Použitím Henderson-Hasselbalchovej rovnice môžeme klasifikovať abnormality plazmatického pH. Ak zmeny pH začínajú zmenou PaCO₂ sú to abnormality respiračné, ak začínajú zmenou HCO₃⁻ sú to abnormality metabolické. Štandardný bikarbonát nám odzrkadľuje renálnu komponentu, aktuálny bikarbonát je výsledkom renálnej a respiračnej komponenty v momente odberu. Hodnotíme:

- | | |
|---|-----------------------|
| 1. pH | norma: 7,36 - 7,44 |
| 2. PaCO ₂ | norma: 4,8 - 5,9 kPa |
| 3. štandardný HCO ₃ ⁻ | norma: 22 - 26 mmol/l |
| 4. aktuálny HCO ₃ ⁻ | norma: 22 - 26 mmol/l |

Nech je štandardný bikarbonát akýkoľvek, aktuálny bikarbonát väčší ako štandardný ukazuje na prítomnosť acidifikačnej zložky respiračnej. Nižší aktuálny bikarbonát ako štandardný ukazuje na alkalizačný vplyv respiračnej komponenty (3).

Príklady:

1. Diabetická ketoacidóza + hyperventilácia: Štandardný bikarbonát je znížený, lebo je metabolická acidóza, aktuálny bikarbonát musí byť ešte nižší, lebo prístupuje alkalický vplyv hyperventilácie.
2. Metabolická alkalóza + respiračná acidóza (hypoventilácia): Štandardný bikarbonát je zvýšený, lebo je metabolická alkalóza a nato nastupuje zvýšený aktuálny bikarbonát, lebo nastupuje acidifikačný vplyv hypoventilácie (3).

Base excess prístup

I keď významné množstvo neprchavých a organických kyselín a laktátu je denne produkováné v ľudskom organizme, tieto sa neodrážajú v Henderson-Hasselbalchovej rovnici. Pretože HCO₃⁻ je tiež závislá t.j. dependentná veličina na pCO₂, zmiešané poruchy budú zoslabovať význam hodnoty koncentrácie HCO₃⁻. Význam nebikarbonátových pufrov bol prvýkrát rozpoznávaný Van Slykom (1921) a potom rozpracovaný Siggard-Andresenom et al, ktorí zaviedli koncept „Base exces“ BE. (1958). Base exces kvantifikuje metabolickú acidózu alebo alkalózu ako množstvo kyseliny alebo bázy, ktorú musíme pridať do vzorky plnej krvi in vitro, aby sa obnovilo pH vzorky na hodnotu 7,4, pričom pCO₂ je udržiavané na hodnote 5,33 kPa. Hodnota BE je potom ešte modifikovaná na priemernú hodnotu hemoglobínu 5g/dl pre plnú krv a extracelulárnu tekutinu, čo potom definuje štandardný BE (SBE). K hore uvedeným hodnotám pH, PaCO₂, štandardný HCO₃⁻, aktuálny HCO₃⁻, prístupuje ešte štandardný BE, ktorého norma je v rozmedzí -2,5 až +2,5.

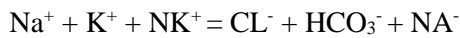
Zmeny, ktoré nastanú v hodnotách HCO₃⁻, PaCO₂ a SBE v odpovediach na primárne acidobázické poruchy možno podľa niektorých vzorcov predpokladať.

Tabuľka 1. (s dovolením podľa 4)

| Porucha | Predpokladaný HCO_3^- | Predpokladané PaCO_2 | Predpokladaný SBE |
|----------------------------|---------------------------------|---|----------------------------------|
| Metabolická acidóza | < 22 | $= (1,5 \times \text{HCO}_3^-) + 8$ $= 40 + \text{SBE}$ | < - 5 |
| Metabolická alkalóza | > 26 | $= (0,7 \times \text{HCO}_3^-) + 2$ $= 40 + (0,6 \times \text{SBE})$ | > + 5 |
| Akútna respir. acidóza | $[(\text{pCO}_2 - 40)/10] + 24$ | > 45 | = 0 |
| Chronická respir. acidóza | $[(\text{pCO}_2 - 40)/3] + 24$ | > 45 | $0,4 \times (\text{pCO}_2 - 40)$ |
| Akútna respir. alkalóza | $[(\text{pCO}_2 - 40)/5] + 24$ | < 35 | = 0 |
| Chronická respir. alkalóza | $[(\text{pCO}_2 - 40)/2] + 24$ | < 35 | $0,4 \times (\text{pCO}_2 - 40)$ |

Z uvedenej tabuľky vyplýva, že ak hodnoty HCO_3^- , PaCO_2 a SBE sú mimo prediktívnu hodnotu jedná sa o zmiešané metabolicko-respiračné poruchy.

Na determinovanie príčin metabolickej acidózy zaviedli Narrins a Emmett v r. 1980 k uvedeným dvom prístupom pojem „anion gap“, ktorý je doposiaľ pre svoju ľahkú dostupnosť najviac používaným determinantom metabolických acidóz. Vychádza z predpokladu, že suma všetkých katiónov meraných aj nameraných (NK^+) sa rovná sume všetkých aniónov meraných aj nameraných (NA^-) (5).



$$\text{Anion gap (AG)} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Normálna hodnota anion gap je v rozsahu 8 - 16 mmol/l, s priemerom 12 mmol/l.

Hlavnou zložkou AG sú anióny netekavých (non CO_2) slabých kyselín (slabé ióny) t.j. albumínový a fosfátový ion, v menšom rozsahu sú to silné anióny ako sulfáty, laktát a beta-hydroxybutyrát, ktorých príspevok je normálne < 2 mmol/l a pri otravách sú to metabolity ethylénglykolu - glykolát, metabolity metylakoholu – formaldehyd, tiež to môžu byť salicyláty, penicilíny apod. (4, 5).

Podľa hodnoty anión gap môžeme rozlišovať metabolické acidózy so zvýšeným AG (normochloremické) a metabolické acidózy s normálnym AG (hyperchloremické).

Akútna metabolická acidóza je všeobecne definovaná ako primárne zníženie koncentrácie plazmatického bikarbonátu, obvykle spojené so zníženou hodnotou krvného pH.

A. Metabolické acidózy so zvýšeným AG (normochloremické):

Stratený bikarbonát je doplnený nameranými aniónmi, takže chloridový anión zostáva normálny.

- Hyperosmolárne nonketotické kóma
- Laktátová acioza
- Ketoacidóza
 - Diabetická ketoacidóza
 - Alkoholická ketoacidóza
 - Ketoacidóza pri hladovení
- Renálne zlyhanie (akútne i chronické)

- Toxíny alebo lieky
 - Ethanol
 - Ethylenglykol
 - Methanol
 - Paraldehyd
 - Aspirín
 - Cyanid
 - Železo
 - Isoniasid
 - Kyselina mliečna

B. Metabolické acidózy s normálnym AG (hyperchloremické)

Stratený bikarbonát je obvykle doplnený chloridovými aniónmi a preto je AG normálny.

- Hypokaliemická acidóza
 - Renálne tubulárne acidózy (neschopnosť obličiek acidifikovať moč)
 - Hnačka
 - Straty tekutín pri pankreatitíde
 - Požitie inhibítorov carboanhydrázy
 - Ureteroenterostomie
 - Post – hypokapnická acidóza
- Normálna hyperkaliemická acidóza
 - Včasná fáza renálneho zlyhávania
 - Hydronefróza
 - Pridanie chlóru (HCL, NH₄CL, arginínchlorid a lysínchlorid počas parenterálnej výživy)
 - Toxické prejavy síry
 - Hypoaldosteronizmus a hyporeninizmus

V ďalšej práci z r. 1981 Narins a Gardner zaviedli klasifikáciu metabolickej alkalózy (MAL) na MAL ktorá odpovedá na soľ [koncentrácia chlóru (CL⁻) v moči je menej ako 5 - 10 mmol/l] a na MAL, ktorá neodpovedá na soľ [koncentrácia chlóru (CL⁻) v moči je viac ako 10 - 15 mmol/l] (6).

Zvyšovanie HCO₃⁻ pri MAL sa odohráva dvoma súčasne prebiehajúcimi dejmi a to syntézou nového bikarbonátu a prevenciou renálnej straty bikarbonátu (6, 12):

1. Syntéza nového bikarbonátu - straty H⁺ iónov v žalúdku a obličke: nazogastrické odsávanie, zvracanie, používanie diuretík mimo kálium šetriacich a acetazolamidu.
2. Prevencia renálnej straty bikarbonátu – zvýšená renálna reabsorpcia. Zvýšenie renálnej reabsorpcie nastáva a MAL je favorizovaná pri kontrakcii objemu, deplécii kálie, hyperkapnii a nadmernej sekrécii aldosterónu.

A. MAL odpovedajúca na soľ (koncentrácia CL⁻ v moči je menej ako 5 - 10 mmol/l)

- Kontrakčná alkalóza
 - Renálna alkalóza
 1. Vyvolaná diuretikom (mimo kálium šetriacich a acetazolamidu)
 2. Zle absorbovateľné anióny (PNC, carbenicilin, fosfáty, sulfáty)
 3. Posthyperkapnická
 - Gastrointestinálna alkalóza
 1. Žalúdočná alkalóza
 2. Chloridové hnačky

- Exogénne alkalózy
 1. Jedlá sóda (NaHCO_3)
 2. Soli silných kyselín a slabých alkálií (Citrát sodný, acetát, laktát, hemodiafiltračné náhradné roztoky, krvné produkty, totálna parenterálna výživa)
 3. Antacidá

B. MAL neodpovedajúca na sol' (koncentrácia Cl^- v moči je viavýše 10 - 15 mmol/l)

- Renálna alkalóza
 1. Normotonické varianty:
 - Barterov syndróm
 - Ťažká deplécia kália
 - Alkalóza pri realimentácii
 - Hypoparathyreoidizmus (môže byť hypertonický)
 2. Hypertonické varianty
 - Nadbytok endogénnych mineralokortikoidov
 - Hyperaldosteronizmus
 - Cushingov syndróm
 - Bartter syndróm,
 - Liddleov syndróm
 - Exogénne kortikosteroidy
 - Lékorica
 - Carbenaxolon.

Pretože pri použití prvých dvoch prístupov v hodnotení porúch ABR sú SBE a HCO_3^- závislé premenné veličiny vznikol tretí prístup v hodnotení acidobázickej rovnováhy

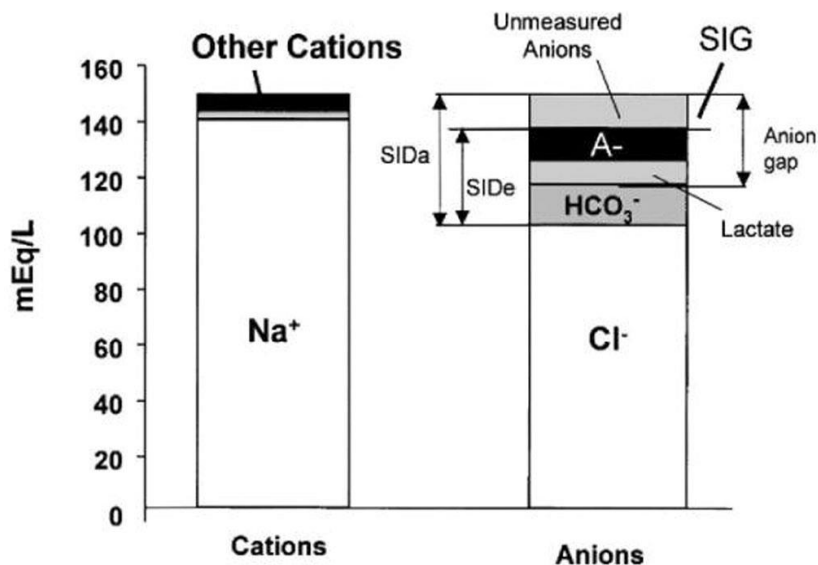
Stewartov - Fenclov fyzikálno chemický prístup

- Je založený na zákone zachovania elektroneutrality a zachovania masy riadením disociácie vody. Z neho vyplýva, že sú tri nezávisle premenné determinanty plazmatického pH: **SID**, **A_{tot}** , **$p\text{CO}_2$** .
- Diferencia medzi silnými kationmi (Na^+ , K^+ , Ca^+ , Mg^+) a silnými aniónmi
- (Cl^- , laktát) známa ako „**SID**“ (obr.1). Normálna hodnota je 37 - 41. Hodnoty $\text{SID} < 37$ je pohyb na strane acidózy, hodnoty > 41 znamenajú alkalózu.
- Koncentrácia slabých netekavých (nonvolatívnych) kyselín (**A_{tot}**), ktoré zahŕňajú albumín a fosfát
- **$p\text{CO}_2$**

Len tieto tri variability môžu nezávisle ovplyvňovať plazmatické pH. H^+ a HCO_3^- sú dependentné variability, ktorých koncentrácie v plazme sú závislé na hodnotách SID, A_{tot} a $p\text{CO}_2$. Zmeny v koncentrácii vodíkových iónov v plazme nastávajú v dôsledku zmien v disociácii plazmatickej vody a A_{tot} , ktorú spôsobujú elektrochemické sily produkované zmenami v SID. Pri zníženom SID voda a A_{tot} viacej disociujú a uvoľňujú tak viacej H^+ iónov. Pohyby H^+ a HCO_3^- *per se* nemôžu ovplyvniť svoje koncentrácie v plazme iba ak nenastávajú tiež zmeny SID, A_{tot} a $p\text{CO}_2$.

V diferencii medzi silnými kationmi a aniónmi v ľudskom organizme, silné kationy prevyšujú, čo vedie ku pozitívnemu plazmatickému náboju, ktorý označujeme diferenciu silných iónov – „Strong ions difference“ (SID). Podľa zákona zachovania elektroneutrality pozitívny náboj prevyšujúcich kationov musí byť vyvážený rovnakým negatívnym nábojom aniónov (7).

Vyrovnanie týmto negatívnym nábojom je derivované (viď SID tab.1):



Obrázok 1. Diferencia silných iónov v plazme SID (s dovolením podľa 18).

1. Neprchavými (nonvolatile) (t.j. non- CO_2) slabými kyselinami. V plazme sú tvorené albumínom a anorganickým fosfátom, v erythrocytoch predomínuje hemoglobín. Pretože neprchavé kyseliny sú slabé kyseliny, podobne ako slabá kyselina uhličitá v závislosti od pH ľahko dissociujú/associujú.

$$A_{\text{tot}} = [\text{HA}] + [\text{A}^-]$$

A^- sú tvorené slabými aniónmi albumínu a anorganického fosfátu (Pi).

2. Ďalej je SID priestor vyplnený slabým aniónom disociovej kyseliny uhličitej HCO_3^- .
3. Zvyšok SID priestoru je vyplnený laktátom, sulfátom, betahydroxybutyrátom, ktoré sú silné anióny. Silné ióny vždy existujú v kompletne ionizovanom stave (sú plne disociované).

Ďalšie pomenovania, ktoré treba rozpoznať a pochopiť sú:

- **Zdanlivá diferencia silných iónov (SIDa)** je rozdiel medzi súčtom všetkých meraných katiónov a meraných silných aniónov.

$$\text{SIDa} = [\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}] - \text{Cl}^-$$

Efektívna diferencia silných ionov (SIDE) je tvorená súčtom slabých anionov A^- a HCO_3^- .

Ak počítame s vplyvom pH, potom sa náboj na albumíne a Pi určuje následovne (Fencel, r. 2000)

$$\text{SIDE} = \text{HCO}_3^- + (0,148 \times \text{pH} - 0,818) \times \text{albumin} + (0,309 \times \text{pH} - 0,469) \times \text{Pi}$$

- Rozdiel medzi vypočítanou SIDa a SIDE definuje veličinu SIG (**strong ions gap**).

U zdravých osôb by sa mala hodnota SIG pohybovať v rozmedzí 0 až 2 mmol/l.

Podľa väčšiny autorov (pozri tab. 1) SIG zahŕňa namerané silné anióny ako sú sulfát, beta-hydroxybutyrát, iní (Kazda a spol.) do SIG zahŕňajú aj laktát. Pri otravách priestor SIG sa zväčšuje napríklad o glykolát (otrava ethylénglykolom), formaldehyd (otrava metanolom), acetát (predávkovanie roztokmi s acetátom) alebo o salicyláty.

Pri kritickom ochorení namerané silné anióny narastajú a SIG sa zväčšuje. V ich etiológii sa predpokladá, že mitochondriálna dysfunkcia, bunecná cytopatická hypoxia a poruchy glykolytickej cesty zohrávajú dôležitú úlohu vo zvýšení SIG. Preto v poslednej dobe mnohí autori navrhujú hodnotu SIG v kritickom ochorení ako lepší prognostický ukazovateľ závažnosti stavu ako je hladina laktátu. Hodnota $\text{SIG} > 5 \text{ mmol/l}$ je u kriticky chorého podľa týchto autorov lepším markerom závažnosti ako laktát $> 4 \text{ mmol/l}$ (8). Treba ale poznamenať, že niektoré

náhradné roztoky používané v resuscitácii obehu môžu vytvárať nemerané anióny a tak zvyšovať hodnotu SIG. Sú to napríklad želatíny používané v resuscitácii a acetátové roztoky používané pri hemofitráciách (4).

Zložitý SIG môžeme nahradiť vypočítaním anión gap, ktorý korigujeme na hladinu albumínu a laktátu. Tento postup je menej časovo náročný na výpočet ako SIG a ako marker závažnosti vyhovuje (9).

$$AG_{\text{cor}} = AG + 0,25 (40 - [\text{albumin}]) - \text{laktát}$$

Prví ktorí prišli na to, že AG pri hypoalbuminémii klesá o hodnotu 0,25 mmol/l, boli v r. 1998 autori Figge, Jabor, Kazda a Fencel (10).

Z pohľadu Stewart – Fenclovho prístupu

Acidifikačné deviacie nonrespiračné sú:

1. Hyperfosfatémia s $P_i > 3,4$ mmol/l
2. Dilučná hyponatrémia s $Na < 117$ mmol/l

Alkalizujúce deviacie nonrespiračné sú:

1. Hypofosfatémia s $P_i < 0,2$ mmol/l
2. Hypoalbuminémia s $Alb < 4$ g/l
3. Kontrakčná alkalóza s $Na > 159$ mmol/l

Použitím Stewart-Fenclovho hodnotenia acidobazickej rovnováhy sa dajú odvodiť štyri pravidlá pre izolované abnormality v SID a totálnej koncentrácii A_{tot} (tab. 2).

Tabuľka 2. (s dovolením podľa 11)

| SID/ A_{tot} | Izolované abnormality | Výsledok |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| SID | Zvýšené | metabolická alkalóza |
| SID | Znížené | metabolická acidóza |
| A_{tot} | Zvýšené | metabolická acidóza |
| A_{tot} | Znížené | metabolická alkalóza |

Z uvedenej tabuľky 2 si môžeme vysvetliť acidobazické účinky podávaných intravenózných kryštaloidných roztokov (11).

Acidobazické účinky kryštaloidov z pohľadu Stewart-Fenclovho prístupu

Žiaden kryštaloid neobsahuje A_{tot} . Kryštaloidná nálož preto zrieduje (znižuje) A_{tot} , čo vedie ku metabolickej alkalóze. Simultánne plazmatické a extracelulárne SID je posúvané smerom ku SID podávaného kryštaloidu. Ak tieto zmeny vedú ku zvýšeniu SID, potom účinky dilúcie A_{tot} sú zvýšené, ak ale tieto roztoky znižujú SID, potom tieto účinky sú protichodné proti účinku zníženého A_{tot} .

Už dávnejšie bolo popísané, že veľké množstvá fyziologického roztoku sú príčinou metabolickej acidózy. Základným faktom je, že SID fyziologického roztoku je nula, lebo koncentrácia silných katiónov a aniónov je rovnaká. Veľké množstvá tohto roztoku redukujú plazmatické a extracelulárne SID a ľahko prevážia zároveň prebiehajúcu A_{tot} dilučnú alkalózu. Konečným výsledkom je hyperchloremická metabolická acidóza s normálnym anión gap. Treba zdôrazniť, že všetky roztoky, ktoré nemajú silné ióny a majú teda nulové SID znižujú hodnotu plazmatického SID, posúvajúc tak acidobázu smerom ku acidóze. Nulové SID má voda, roztoky glukózy, manitol. Je zaujímavé, že hypertonické roztoky majú z tohto pohľadu mierne acidifikujúci efekt, ktorý je spôsobený dilučným účinkom vody ťahanej z vnútrobunkového priestoru následkom vzniknutých osmotických síl.

Aby sme sa čo najviac vyvarovali acidobazickým poruchám, ktoré vzniknú podávaním infúzných roztokov, plazmatické SID musí pri podávaní infúzneho roztoku klesnúť do takej

miery, aby vyvážilo alkalózu spôsobenú dilúciou A_{tot} . Ideálny infúzny roztok by mal mať SID nižšie než plazmatické SID a zároveň vyššie ako nula. Experimentálne zistené je táto hodnota SIDe 24 mmol/l. Roztokom, ktoré sa blížia ku tejto hodnote hovoríme „balancované“ roztoky. V súčasnej dobe sú to: Hartmanov roztok (Ringer laktát), Plasmalyte a Isolyte. V Hartmanovom roztoku je to laktát (Európa ľavotočivý, v USA je racemický laktát), ktorý sa v organizme zmetabolizuje na bikarbonát, v Plasmalyte a Isolyte sú to acetát, glukonát, citrát, ktoré sa metabolizujú na bikarbonát. Efektívne SID Hartmanovho roztoku je 27 mmol/l, SIDe Plasmalytu a Isolytu je 50, resp. 57 mmol/l (11).

Podobne ako je rozdelenie acidobazických porúch podľa hodnoty AG zavedenej Narinsom, môžeme rozlišovať metabolické poruchy použitím Stewart-Fencelovho modelu podľa hodnoty difrencie silných iónov a hodnoty SIG (2).

Metabolické acidózy z nízkym SID a vysokým SIG:

Ketoacidózy, laktátová acidóza, otravy methanolom, ethylénglykolom, salicylátmi apod. Odpovedajú normochloremickým metabolickým acidózam s vysokým AG.

Metabolické acidózy z nízkym SID a nízkym SIG:

Renálne tubulárne acidózy, parenterálna výživa s arginínchloridom, chloridové infúzie, hnačky, pankreatické straty tekutín ap. Odpovedajú hyperchloremickým metabolickým acidózam s normálnym AG.

Podobne použitím Stewartovho prístupu **metabolické alkalózy** nastávajú v stavoch nízkeho albumínu, ako napríklad pri nefrotických syndrómoch, hepatálnych cirhózach, ďalej v stavoch vysokého SID v dôsledku strát chloridov (vracanie, žalúdočné drenáže, diuretiká okrem acetazolamidu a kalium šetriaciach, post-hyperkapnie, chloridové hnačky, mineralo-kortikoidný exces, hyperaldosteronizmus, Cushingov syndróm, Liddlov syndróm, Bartterov syndróm, exogénne kortikostereoidy, lékorica), alebo v dôsledku sodíkovej nálože so slabou zásadou, kde patria: acetát sodný, citrát sodný, lactát sodný, acetátové náhradné roztoky pri hemofitraciach, krvné produkty a parenterálna výživa. Laktát, citrát a acetát sa po zmetabolizovaní v pečeni, obličkách a vo svaloch konvertujú na bikarbonát (2).

Klinické prejavy a účinky acidobazických porúch

Účinky metabolickej acidózy (pH < 7,36, SID < 37)

Účinky metabolickej acidózy v ľudskom organizme sú jednak priame tlmivé a jednak nepriame stimulačné, cestou centrálnej stimulácie sympatiku (3). Pričom treba povedať, že účinky respiračnej acidózy sú vždy na dané pH klinicky výraznejšie a rýchlejšie ako pri metabolickej acidóze, lebo CO_2 ľahšie prestupuje cez bunecnú membránu intracelulárne, kde spôsobuje acidózu znížením pH. Extracelulárne priame účinky acidózy redukujú väzbu katecholamínov na ich myokardiálne receptory. Pri pH od 7,4 do 7,2 prevláda ale nepriamy centrálny stimulačný účinok sympatiku so zvýšenou srdcovou kontraktilitou. Pri pH pod 7,2 už prevláda priamy inhibičný účinok acidózy na srdcovú kontraktilitu. Acidóza tiež predisponuje k srdcovým arytmiám (3,12).

Vazodilatácia rezistentných ciev v acidóze najmä pri poklese pH pod 7,2 nastáva v dôsledku aktivácie ATP (adenozíntrifosfát) senzitivných draslíkových kanálov, čo vedie k hyperpolarizácii bunecných membrán a k vazodilatácii arteriol nereagujúcej na katecholamíny. Acidóza býva tiež spojená účinkom katecholamínov s venokonstrikciou, ktorá v pľúcnom riečisku môže viesť ku zvýšeniu pľúcného zaklíneneho tlaku a predisponovať k edému pľúc (13). Konečný efekt týchto kardiovaskulárnych účinkov acidózy môže byť hypotenzia nereagujúca na katecholamíny a mestnavé srdcové zlyhanie (12). Acidóza najmä respiračná zvyšuje cerebrálny krvný prietok, čo spôsobuje zvýšenie vnútrolebečného tlaku.

Zníženie extracelulárneho pH posúva disociačnú krivku hemoglobínu(Hb) doprava, čo znamená zníženú afinitu hemoglobínu ku kyslíku a zároveň jeho lepšie uvoľňovanie v periférnych tkanivách. Keď je ale acidóza prolongovaná t.j. viac ako 12 hodín, klesá hladina 2,3 difosfoglycerátu (2,3-DFG) a disociačná krivka hemoglobínu sa posúva doľava, čo znamená

zvýšenú afinitu Hb ku kyslíku a znížené uvoľňovanie kyslíka na periférii. Znížené pH redukuje aktivitu limitujúceho enzýmu glykolýzy fosfofruktokinázy a následkom toho sa znižuje glykolýza, klesá tvorba 2,3-DFG, je málo pyruvátu a klesá tvorba ATP. Acidóza tiež poškodzuje väzbu inzulínu na jeho receptory. Acidóza zvyšuje sekréciu kortikostereoidov a prozápalových cytokínov, výsledkom čoho je útlm imunitnej odpovede a indukcia prozápalového stavu (14).

Sumárne môžeme povedať, že metabolická acidóza má mnohoraké účinky na orgány a bunčné funkcie, zahŕňajúc poškodenie srdcovej kontraktility, vazodilatáciu rezistentných ciev, redukcii účinku katecholamínov, zvýšenú sekréciu kortikostereoidov a prozápalových cytokínov, imunosupresiu, zníženie tvorby energie, poškodenie metabolizmu glukózy a poškodenie dodávky kyslíka. Kombinované účinky týchto porúch môžu potenciálne viesť ku zvýšeniu morbidity a mortality pacientov (12).

Účinky metabolickej alkalózy (pH > 7,44, SID > 41)

Pri metabolickej alkalóze cestou inhibície sympatickej odpovede dochádza ku venodilatácii. Preto u pacientov, po úprave acidózy klesá centrálny venózný tlak a vzniká hypotenzia, čo môže vyžadovať väčší prísun intravenózných tekutín ako sme doposiaľ podali (3). MAL navodená arteriolárna konstriktia so znížením kornárneho prietoku vedie ku zníženiu anginózneho prahu (1). Na vnútrolebečné cievy sú účinky alkalózy vazokonstrikčné, so znížením vnútrolebečného tlaku. Podobne ako pri acidóze aj tu sú prejavy respiračnej alkalózy na orgány rýchlejšie a výraznejšie. Alkalóza opačne ako acidóza zvyšuje aktiváciu limitujúceho enzýmu glykolýzy fosfofruktokinázy, následkom čoho je akcelerovaná glykolýza. Pri laktátovej acidóze či už hypoxickej, alebo vzniknutej v dôsledku bloku vstupu kyseliny pyrohroznovej do Krebsovho cyklu, môžeme takto podávaním bikarbonátu v konečnom dôsledku nebezpečne zvyšovať tvorbu laktátu (12).

Všeobecné prejavy metabolickej alkalózy sú zvýšená nervovo svalová dráždivosť a srdcové poruchy rytmu. Tetania, kŕče, predsieňové a komorové disrytmie sú časté, keď pH narastie nad hodnotu 7,55 a je zároveň prítomná hypokaliemia (6).

Prístup k pacientovi s acidobazickými poruchami a liečba

Našou úlohou u pacienta s acidobazickou poruchou je charakterizovať poruchu, potom determinovať či ide o poruchu jednoduchú alebo zmiešanú a potom pristúpiť ku liečbe (4). Pre výpočet nezávisle premenných veličín vyšetrujeme hladiny Na, K, Ca, Mg, Cl, P a albumínu z venóznej krvi. Abnormality v diferencii silných ionov obyčajne rozpoznávajú poruchy ABR v zmysle acidózy alebo alkalózy. Ďalej odoberáme arteriálnu krv na vyšetrenie pH, PaCO₂, PaO₂, SBE, aktuálneho bikarbonátu, štandardného bikarbonátu a laktátu, plus moč na pH a odpad Cl. Vyšetrenia doplníme o vyšetrenie PvO₂ zo zmiešanej venóznej krvi. Akékoľvek abnormality v prediktívnych hodnotách, HCO₃, paCO₂ a SBE podľa tabuľky 1 môžeme považovať za zmiešané acidobazické poruchy. Na bližšie determinovanie metabolických acidobazických porúch potom použijeme hodnotenie metabolických acidóz podľa anion gap a metabolických alkalóz podľa odpadov Cl v moči (Narins, Emet, Gardner) alebo hodnotenie podľa SID plus SIG (Stewart, Fencel).

Pri liečbe porúch ABR po rozpoznaní a determinovaní poruchy ako prvý krok v liečebnom postupe je snaha o odstránenie príčiny spolu s optimalizáciou intravaskulárneho objemu a optimalizáciou dodávky kyslíka. Keď tento postup nestačí pristupujeme ku špecifickjším liečebným postupom v liečbe acidobazických porúch.

Liečba metabolickej acidózy

Podávanie bikarbonátu sodného v liečbe akútnej metabolickej acidózy

Bikarbonát bol bázou výberu v liečbe metabolických acidóz vyše 50 rokov s odporučeným dávkovaním:

$$\text{HCO}_3 = -\text{BE} \times 0,3 \times \text{váha pacienta}$$

Avšak od polovice 1980 – tých rokov sa objavili práce (Arrieff et al), ktoré začali poukazovať, že bikarbonát podávaný v odporučených dávkach neredukoval mortalitu u pacientov

s ischemickou laktátovou acidózou a tiež u laktátovej acidózy pri liečbe biguanidmi. Bikarbonát nielenže neznižil mortalitu, ale naopak, zvyšoval produkciu laktátu (pozri metabolické účinky acidózy) a znižoval srdečný výdaj. Kontrolované štúdie u ľudí s diabetickou ketoacidózou v ďalších rokoch tak isto nepotvrdili prínos bikarbonátovej liečby na ich morbiditu alebo mortalitu. Naopak poukazovali na riziko vzniku mozgového edému, ktorý bol ešte výraznejší ak sa použil bikarbonát ako prvý, bez predchádzajúcej snahy o úpravu poruchy a úpravu intravaskulárneho objemu. U oboch typov acidóz potenciál objemového preťaženia, hyperosmolalita, zníženie uvoľňovanie kyslíka s hemoglobínu a prestrelenie liečby bolo zaznamenané (12).

Použitie bikarbonátu sodného v liečbe hyperchloremickej metabolickej aciózy s normálnym anion gap.

Tento typ ABR poruchy pravdepodobne viac stimuluje uvoľnenie cytokínov, viac poškodzuje imunitu a viac indukuje zápalovú odpoveď ako laktátová acidóza (14). I keď kontrolované štúdie potvrdzujúce benefit podávania bikarbonátu u tohoto typu acidózy nie sú dostupné, literárny prehľad naznačuje, že mnoho expertov by doporučovalo bikarbonátovú terapiu u tohto typu acidózy z týchto dôvodov:

1. Prestrelenie liečby je menej pravdepodobné, lebo tu nie sú žiadne cirkulujúce anióny (pozri SIG), ktoré by mohli byť skonvertované na bikarbonát.
2. U tohoto typu acidóz sú často veľké straty bikarbonátu, ktoré vyžadujú jeho podávanie (hnačky). Tiež schopnosť obličiek generovať nový bikarbonát je znížená (renálne tubulárne acidózy a včasné fázy renálneho zlyhávania).
3. Očakávané komplikácie liečby bikarbonátom sú z predošle vysvetlených dôvodov u tohto typu acidóz menšie (15).

Dôvody zlyhania podávania bikarbonátu na zlepšenie morbidity a mortality u pacientov s akútnou acidózou so zvýšeným anion gap.

1. Exacerbácia intracelulárnej acidózy pri podaní bikarbonátu následkom rýchleho prieniku CO₂ do buniek.
2. Redukcia hladiny ionizovaného vápnika, s následnou depresiou srdečnej kontraktility. Väzba vápnika na albumín je zvýšená pri zvyšovaní pH krvi.
3. Odstraňujú sa protektívne účinky acidózy proti hypoxickému poškodeniu. Predpokladá sa, že acidóza znižuje spotrebu ATP a uvádza bunky do stavu „hibernácie“ (16).
4. Markantný intracelulárny influx sodíka a vápnika v odpovedi na intracelulárnu acidózu môže indukovať opuch bunky a jej dysfunkciu.

Alternatívne prístupy v liečbe akútnej metabolickej acidózy (12)

Poznaním potenciálne adverzných účinkov bikarbonátovej liečby viedlo výskumníkom k vyvinutiu iných foriem báz, alebo spôsobov na ich dopravovanie.

THAM (tris-hydroxymethyl-amino-methane). Zavedený bol v r. 1959. Nenašiel doposiaľ širšie uplatnenie, pretože aby bol efektívny musí byť eliminovaný renálnou cestou a za ďalšie vedie k významným žilným sklerózam.

Carbicarb. Je to mixtúra bikarbonátu sodného a karbonátu sodného v pomere 1 : 1. Pre vedľajšie účinky zahŕňajúce najmä kožné nekrózy boli jeho vývoj a použitie opustené.

Tribonat. Zavedený v r. 1985 spoločnosťou Kabi. Je to mixtúra THAM, bikarbonátu sodného, acetátu a fosfátu. Ukazuje sa, že vedie ku menšej hyperkapnii a hyperosmolalite ako bikarbonátové roztoky. Na jeho zavedenie však chýbajú väčšie kontrolované štúdie.

Dichloracetate. Bol vyvinutý na liečbu sepsou indukovaných laktátových acidóz. Dichloracetate stimuluje pyruvátkinázu, zvyšujúc tak vstup kyseliny pyrohroznovej do Krebsovho cyklu. Zatiaľ sa ale nepotvrdil jeho pozitívny efekt na hemodynamiku a prežívanie. Preto ku jeho uvedeniu do praxe treba ďalšie štúdie.

Tiamín. Svojím priaznivým vplyvom na enzým pyruvátkináza môže byť prospešný u pacientov s laktátovou acidózou s predpokladaným deficitom thiamínu. Sú to napríklad chronickí alkoholicy, pacienti so syndrómom krátkeho čreva, chronicky malígní pacienti.

Použitie balancovaných roztokov

Tieto roztoky ako bolo naznačené v kapitole acidobazické účinky podávaných kryštaloïdov môžu mať priaznivé účinky v liečbe metabolických acidóz.

Laktát, acetát a citrát sú v organizme zmetabolizované na bikarbonát. Majú však určité limitácie. Laktát sodný, ktorý je obsiahnutý v Ringer laktáte nemôže byť podávaný u pacienta s laktátovou acidózou, ktorá má kompromitovaný metabolizmus laktátu (ťažké poruchy pečene). Pri jeho podávaní u diabetikov treba tiež brať do úvahy Coriho cyklus, ktorý metabolizuje v pečeni laktát na glukózu.

Acetát sodný pri rýchlom podávaní sa nestačí zmetabolizovať a zvyšný cirkulujúci acetát môže viesť ku klinicky významnej depresii srdčej kontraktility.

Sľubne sa ukazuje podávanie pyruvátu sodného včítane jeho antioxydačného a protinflammatory účinku. Je však v roztoku nestabilný a tiež treba na jeho širšie použitie ďalšie štúdie (17).

Použitie bikarbonátovej dialýzy

Pri tomto spôsobe liečby môžeme použiť veľké množstvá bikarbonátu bez nežiaducich účinkov bikarbonátovej liečby. Sú to napríklad prípady ťažkých otráv methanolom, ethylénglykolom, liečby ťažkých laktátových acidóz.

Použitie hyperventilácie na zníženie PaCO₂

Pretože pH je dependentná veličina na hladine PaCO₂, môže mať zníženie jeho hladiny teoreticky benefit u intubovaných pacientov. Z dôvodu nepriaznivých účinkov hyperventilácie je však tento spôsob liečby limitovaný.

Ak je urobené rozhodnutie podávať bikarbonátovú liečbu, potom je preferované pomalé podávanie so serióznym zvážením benefitu a rizika pri opakovanom monitorovaní arteriálneho pH, SBE, HCO₃⁻, PCO₂, v monitorovaní anion gap korigovaného na albumín a laktát, kontrolovaní SID a SIG. Opakované vyšetrenia nám povedia o trende a SIG posluží ako marker závažnosti klinického stavu (4,8).

Liečba metabolickej alkalózy

Ako už bolo povedané zvyšovanie HCO₃⁻ pri MAL sa odohráva dvoma súčasne prebiehajúcimi dejmi a to syntézou nového bikarbonátu a prevenciou renálnej straty bikarbonátu:

1. Syntéza nového bikarbonátu - straty H⁺ iónov v žalúdku a obličke: nazogastrické odsávanie, zvracanie, používanie diuretík mimo kálium šetriacich a acetazolamidu.
2. Prevencia renálnej straty bikarbonátu – zvýšená renálna reabsorpcia. Zvýšenie renálnej reabsorpcie nastáva a MAL je favorizovaná pri kontrakcii objemu, deplécii kálie, hyperkapnii a nadmernej sekrécii aldosterónu (6).

Racionálna liečba MAL vyžaduje identifikáciu a odstránenie faktorov, ktoré zvyšujú syntézu bikarbonátu a tiež tých, ktoré umocňujú renálnu reabsorpciu a tvorbu HCO₃⁻.

Pri gastrickej alkalóze v dôsledku straty H⁺ iónov v žalúdku podávanie fyziologického roztoku spolu s káliom zahŕňa adekvátnu liečbu väčšiny pacientov. Popri tom sa snažíme odstrániť príčinu a podávame H₂ blokátory. Pri diuretikami indukovanej alkalóze pokiaľ je funkcia obličiek normálna objemová terapia s fyziologickým roztokom spolu s káliom prostredníctvom alkalizácie moču a samozrejme úpravou diuretickej liečby je dostačujúca.

Liečbu metabolickej alkalózy môžeme všeobecne deliť na liečbu pacientov so zachovanou funkciou obličiek a na liečbu pacientov s porušenou funkciou obličiek.

Pri zachovanej funkcii obličiek väčšinou vystačíme s infúznou liečbou s fyziologickým roztokom spolu s pridaným draslíkom. Pacienti s miernou hyperkapniou a mestnavým srdcovým zlyhávaním, ktorí majú metabolickú alkalózu a zachovanú funkciu obličiek môžeme liečbu doplniť podávaním inhibítora karboanhydrázy acetazolamidu. Acetazolamid je vhodný aj pri liečbe respiračnej alkalózy z pobytu vo veľkých výškach.

U pacientov s obličkovým zlyhávaním a so symptomatickou alkalózou t.j. pri pH > 7,55 si liečebný postup vyžaduje prídanie acidifikačnej dialyzačnej liečby a prípadne prídanie acidifikujúcich medikamentov. Z acidifikujúcich liekov používame 0,1 - 0,15 molárnu kyselinu chlórôvodíkovú (HCL), ktorú môžeme podávať len do centrálnej vény, alebo ammonium chlorid

cez centrálnu žilu alebo aj orálne. Ammonium chlorid ale pri zmetabolizovaní zvyšuje hladinu močoviny, čo môže limitovať jeho použitie (6, 12).

Liečba respiračných acidobazických porúch

Respiračná acidóza (RAC):

Liečba musí byť vždy zameraná na základnú poruchu pľúcnych funkcií, ktorá vyvolala daný stav, čo môže viesť i ku zavedeniu umelej pľúcnej ventilácie. U pacientov s chronickou RAC je dôležité znižovať hladinu paCO_2 pomaly, lebo inak môže dôjsť ku rozvoju matabolickej alkalózy s nežiaducim posunom disociačnej krivky Hb doľava a ku mozgovej vazokonstrikcii. Znižovanie paCO_2 umelou pľúcnou ventiláciou si často vyžaduje doprovodnú acidifikáciu infúziami fyziologického roztoku (1).

Respiračná alkalóza (RAL):

Respiraná alkalóza, vyvolaná anxióznymi stavmi vymizne po ukludnení pacienta (farmakami alebo aj psychoterapiou). Dôležitá je aj liečba hyperventilačnej tetanie pri RAL, ktorá si nezriedka vyžiada vnútrožilné podanie kalcia. Úprava RAL zvýšením koncentrácie vdychaného CO_2 môže byť nebezpečná u pacientov s poruchami centrálného nervového systému v dôsledku vyvolanej mozgovej vazodilatácie. U RAL, ktorá je vyvolaná pobytom vo vysokých nadmorských výškach sa ukazuje vhodný inhibítor karboanhydrázy Acetazolamid tým, že zvyšuje vylučovanie bikarbonátu obličkou. Základnou zásadou pri liečbe RAL je liečba stavu, ktorý viedol ku hyperventilácii s hypokapniou (1,6).

Záver

Treba si uvedomiť, že pri prístupe ku pacientovi s acidobázickou poruchou nesmieme vynechať dôkladnú anamnézu, fyzikálne vyšetrenie a následne použiť všetky tri prístupy hodnotenia acidobázického stavu pacienta uvedomujúc si, že medzi všetkými tromi platí „spoločné platidlo“ a tým sú SID a SIG a že takýmto postupom si väčšinou našu úlohu uľahčíme (4).

Literatúra V. Kollárik

1. Adroque HE and Adroque HJ. Acid-base physiology. *Respir Care* 2001;46:328-41.
2. Austin J and Cullen G Hydrogen ion concentration of the blood in health and disease *Medicine* 1925; 4:275-343.
3. Bernards WC Interpretation of Clinical Acid-Base Data. *Regional Refresher Courses in Anesthesiology* 1973;1:17-26.
4. Bushinsky DA. Acidosis and bone. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:40-52.
5. Davis B On the importance of being ionized *Arch Biochem Biophys* 1958;78:497-509.

Literatúra J. Kozánek

1. Jambor A, Kazda A: Poruchy acidobazické rovnováhy. Poruchy metabolizmu a výživy, Praha, Galen 2010: s 19 – 30.
2. Davenport A: Dilutional acidosis or uncovered cellular metabolism, *Intensive Care medicine* 2009, 35 (12): 2009 – 2011.
3. Kadlic T: Acidobazická rovnováha, Školiaci kurz KAIM Bratislava 1984.
4. Kellum JA: Making Strong Ion Difference the Euro for Bedside Acid-Base Analysis, *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2005: 675 - 685
5. Narrins RG, Emmett M: Simple and mixed acid – base disorders: A practical approach. *Medicine (Baltimore)* 1980, 59: 161 - 187
6. Narrins RG, Gardner LB: Mixed acidobase disturbances, *Medical clinics of North America* 1981, 65 (321)
7. Abdel.Razeq SA, Kaplan LJ: Hyperchloremic Metabolic Acidosis: More than Just a Simple Dilutional Effect. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2009: 221 – 232
8. Kaplan LJ, Kellum JA: Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Medicine* 2004,32 (5): 1120 – 1124
9. Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H: Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care Medicine* 2003, 7 (3): R41 – R45

10. Figge J, Jambor A, Kazda A, Fencel V: Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Medicine* 1998, 26: 1807 – 1810
11. Morgan TJ: Clinical review: The meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit – effects fluid administration. *Critical Care* 2005, 9 (2): 204 – 211
12. Kraut JA, Kurtz I: Contraversies in the treatment of acute metabolic acidosis. *Nephrology Self – Assessment Program* 2006, 5 (1): 1 – 25
13. Kraut JA, Kurtz I: Use base in the treatment of severe acidemic states. *Am J Kidney Dis* 2001, 38: 703 – 727.
14. Kellum JA, Song MC et al: Extracellular acidosis and the immune response: Clinical and physiologic applications. *Crit Care* 2004, 8: 331 – 336.
15. Arieff A: Indications for use of bicarbonate in patients with metabolic acidosis. *Brit J Anesth* 1991, 67: 165 – 177
16. Gores GJ, Nieminen AL, Fleishman KE et al: Extracellular acidosis delay onset of cell – death in ATP – depleted hepatocytes. *Am J Physiol* 1998, 255: C315 – C322
17. Zhou FQ: Pyruvate in the correction of intracellular acidosis: A metabolic basis as a novel superior base. *Am J Nephrol* 2005, 25: 55 – 63.
18. Gunnerson KJ, Kaplan JA: Acid – base and electrolyte analysis in critically ill patients: are we ready for new millennium? *Curr Opin Crit Care* 9: 468 – 473.
19. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD et al: Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007;35:1264-1270.
20. Fencel v, Jabor A, Kazda A, et al: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2246-2251.
21. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V: Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998;26:1807-1810.
22. Gluck SL. Acid-base. *Lancet* 1998; 352: 474–79
23. Johnston DG and Alberti KG. Acid-base balance in metabolic acidoses. *Clin Endocrinol Metab* 1983 Jul; 12(2) 267-85.
24. Kraut JA, Kurtz I: Use of base in the treatment of severe academic states. *Am J Kidney Dis* 2001;38:703-727.
25. Kraut JA, Madias NE: Serum anion gap: Its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J AM Soc Nephrol* 2007;2:162-174.
26. Mizock BA: Utility of standard base excess in acid-base analysis. *Crit Care Med* 1998;26:1146-7.
27. Norby J. The origin and meaning of the little p in pH. *Trends in Biochemical Sciences* 2000; 25: 36-37.
28. Pitts RF. Mechanisms for stabilizing the alkaline reserves of the body. *Harvey Lect* 1952-1953; 48 172-209.
29. Rahn H Body temperature and acid-base regulation *Pneumonologie*. 1974;151(2):87-94
30. Rastegar A: Clinical utility of Stewart’s method in diagnosis and management of acid-base disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1267-1274.
31. Rawson RE & Quinlan KM, *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 85-97
32. Reeves R. An imidazole alphastat hypothesis for vertebrate acid-base regulation: tissue carbon dioxide content and body temperature in bullfrogs. *Respir. Physiol.* 14,219 -236.
33. Rinaldi S, DeGaudio AR. Strong ion difference and strong anion gap: the Stewart approach to acid base disturbances. *Curr Anaesth Crit Care* 2005; 16: 395–402
34. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N: Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:123-128.
35. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Canadian J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444–62
36. Worthley LI. Hydrogen ion metabolism. *Anaesth Intensive Care* 1977 Nov; 5(4) 347-60.
37. Adroque HE and Adroque HJ. Acid-base physiology. *Respir Care* 2001 Apr; 46(4) 328-41.
38. Johnston DG and Alberti KG. Acid-base balance in metabolic acidoses. *Clin Endocrinol Metab* 1983 Jul; 12(2) 267-85.