

ISSN 0042-773X (print)
ISSN 1801-7592 (online)

www.vnitrnilekarstvi.eu

Vnitřní lékařství



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



časopis České internistické společnosti
a Slovenskej internistickej spoločnosti
The Journal of the Czech Society of Internal Medicine
and the Slovak Society of Internal Medicine

ročník **65**
březen **2019**
číslo **3**

Akutní stavy ve vnitřním lékařství I.

65 let ve službách interní medicíny

Indexováno v | Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index
Medicus | Bibliographia medica Českoslovaca | Bibliographia
medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical
Abstracts | INIS Atomindex



XXVI. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ

17. – 20. 11. 2019

Kongresové centrum Praha
5. května 1640/65, Praha 4

ve spolupráci s dalšími odbornými společnostmi
a s Interní sekcí České asociace sester

www.kongrescis.cz



Akutní stavy v interní medicíně



Milé kolegyně, vážení kolegové, přátelé časopisu Vnitřní lékařství, internisté pracující v nemocnicích se den co den setkávají s pacienty, u nichž došlo nebo bezprostředně hrozí akutní zhoršení zdravotního stavu. Internisté ale neřeší pouze akutní stavy v rámci svých standardních oddělení, případně jednotek intenzivní péče (JIP), ale podílejí se zásadním způsobem na jejich řešení na urgentních příjmech a v rámci konziliární činnosti napříč všemi obory dané nemocnice. V USA a Kanadě dokonce vzniká nový pojem *hospitalist*, tj. internista, který svou profesi výhradně zaměřil na poskytování diagnosticko-léčebné péče hospitalizovaným pacientům, a je tudíž vystaven nutnosti ovládat široké spektrum naléhavých situací. I když ne všichni „hospitalisté“ musí být nevyhnutně internisté, nároky na šíři znalostí předurčují internisty k plnění této vůdčí role uvnitř nemocnic. Internista pracující v nemocnici také sehrává zcela klíčovou roli v procesu včasného rozpo-

znávání rizikových pacientů, u kterých hrozí akutní deteriorace stavu. A nejen to. Lékař musí umět rozpoznat situaci, v nichž již není bezpečné léčit pacienta v rámci standardního oddělení a je nutná úzká spolupráce s intenzivistou. Měl by být také vzděláván ve schopnostech posoudit, kdy rozšiřování léčby akutních stavů o náročnou péči na JIP již není ve prospěch nemocného. Je tedy více než zřejmé, že dovednost vyhodnotit a správně řešit náhlé změny zdravotního stavu je jedním ze základních a neoddiskutovatelných pilířů dobrého internisty. To je také důvodem, proč jeden celý blok otázek pro atestující z vnitřního lékařství je věnován problematice akutních stavů. Vědecké poznatky v oblasti intenzivní péče se v posledních letech dramaticky vyvíjejí. Poskytování čerstvých a relevantních informací je společně s mentorstvím přímo u lůžka nemocného základním krokem k dosažení společného cíle – poskytování vysoce kvalitní péče o akutně nemocné. I když nám šíře akutní medicíny neumožňuje vyčerpávajícím způsobem danou oblast pokrýt, věříme společně se všemi autory následujících monotematických čísel časopisu Vnitřní lékařství, že si v následujících řádcích užitečnou informaci najdou jak lékaři v přípravě k atestaci, tak i zkušení internisté.

Váš

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., FCMA

místopředseda České společnosti intenzivní medicíny České lékařské společnosti J. E. Purkyně a spolueditor tohoto čísla časopisu Vnitřní lékařství

Plzeň, únor 2019

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2018

abbvie

ALEXION

ALFASIGMA

AMGEN[®]
Cardiovascular

aspen
CZECH REPUBLIC

AstraZeneca

BAYER Bayer

Boehringer
Ingelheim

Dr.Max⁺

EGIS

GEDEON RICHTER

HERBACOS RECORDATI

KRKA

MSD

Mylan
Better Health
for a Better World

NOVARTIS

novatin

novo nordisk[®]

Pfizer

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Roche

SANOFI

SERVIER

STADA
Arzneimittel

Obsah | Content

úvodník | leader

Akutní stavy v interní medicíně Acute conditions in internal medicine M. Matějovič	163
---	-----

přehledné referáty | reviews

Nestabilní nemocný při prvním kontaktu s lékařem v nemocnici: jak rozpoznat riziko? An unstable patient in first contact with a doctor in hospital: how to recognize the risk? V. Šrámek	166
---	-----

Diagnostika hypovolemie a hypervolemie: od klinického vyšetření po moderní metody Diagnosing hypovolemia and hypervolemia: from clinical examination to modern methods J. Beneš	170
--	-----

Význam ultrasonografického vyšetření v diagnostice akutních stavů Importance of ultrasound examination in diagnosing acute conditions M. Balík	177
---	-----

Tekutinová léčba u akutních stavů pro neintenzivisty Intravenous fluid therapy in acutely ill patients for non-intensivists M. Matějovič, J. Horák, M. Harazim, T. Karvunidis, J. Raděj, I. Novák	187
--	-----

Syndrom akutní dechové tísně Acute respiratory distress syndrome V. Dostálová, P. Dostál	193
---	-----

Úvodní antibiotická léčba závažných bakteriálních infekcí Initial antibiotic treatment of serious bacterial infections J. Beneš	204
--	-----

Hemoragický šok a léčba masivního krvácení Hemorrhagic shock and treatment of severe bleeding D. Seidlová, A. Buliková	211
---	-----

Výživa v akutní fázi nemoci Nutrition in the acute phase of illness F. Novák	219
---	-----

Toto vydání časopisu vychází za laskavé podpory společnosti



Nestabilní nemocný při prvním kontaktu s lékařem v nemocnici: jak rozpoznat riziko?

Vladimír Šrámek

Anesteziologicko-resuscitační klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Prvotní triage nemocných při prvním kontaktu s lékařem je krucální pro jeho další směřování a zásadním způsobem ovlivňuje prognózu. Vedle zkušeností lékaře hraje velkou roli při správné stratifikaci anamnéza, základní klinické a laboratorní vyšetření. Míra stanoveného rizika ovlivňuje indikaci k přijetí do nemocnice, případně přijetí na monitorované lůžko. U každého nového nemocného je vhodné v prvních hodinách hospitalizace sledovat vývoj celkového stavu a reakci na zavedenou léčbu. Týmová spolupráce často pomůže k získání kompletního obrazu onemocnění. Tento článek popisuje hlavně situaci, v níž nemocný přijde to zdravotního zařízení, které má k dispozici základní vybavení.

Klíčová slova: hypoperfuze – laktát – šok – triage

An unstable patient in first contact with a doctor in hospital: how to recognize the risk?

Summary

The primary triage of patients on first contact with a physician is crucial for its further direction and it essentially influences the prognosis. In addition to the physician's experience and given the proper stratification, an important role is played by medical history, basic clinical examinations and laboratory tests. The level of established risk affects the indication for hospital admission or possibly admission to a monitored bed. For each new patient, it is advisable to monitor the development of the overall condition and response to the initiated therapy within the first hours of hospitalization. Team cooperation often helps to get a complete picture of the disease. This article mainly focuses on a situation where a patient comes to a health facility with basic medical equipment.

Key words: hypoperfusion – lactate – shock – triage

Anamnéza

Odebrání kompletní anamnézy tvoří základ diferenciální diagnostiky. Vylíčení symptomů je prvním vodítkem lékaře k cíli, tj. správné diagnóze. Detailní rozbor této problematiky přesahuje možnosti tohoto článku, alespoň odkazují na jednu ze skvělých knižních publikací [1]. Důležité je neopomenout zjistit charakter předchozích (recentních i starších) kontaktů se zdravotními zařízeními, pokud byly a pokud jsou k dispozici.

Klinické známky

Centrální nervová soustava

Náhlá změna v úrovni vědomí (kvalitativní či kvantitativní) je varovnou známkou probíhající patologie. Kolik už hyperventilujících „hysterek“ bylo odesláno z ambulance domů s plicní embolizací, kolik pooperačních sepsí na psychiatrii s diagnózou deliria tremens! I přechodná

změna kvalitativního (např. delirium) či kvantitativního vědomí (synkopa) má svou výpovědní hodnotu a je ji třeba diferenciatně diagnosticky rozklíčovat. Obecně platí, že náhlá změna v úrovni vědomí o 2 a více bodů dle Glasgow Coma Scale (GCS) je signifikantní (např. pokles z 15 na 13 nebo z 12 na 10 bodů)!

Kůže

Snížené prokrvení kůže (tzv. hypoperfuze) se může projevovat mramoráží (mottling), zpomaleným plněním nehtového lůžka krví (Capillary Refill Time – CRT) či chladnými akry (chladné distální části končetin). Když vyloučíme chladovou reakci (či extrémní emoční stres), jde o signifikantní známku centralizace krevního oběhu.

Mramoráž kůže (mottling). I renomované časopisy (v tomto případě Intensive Care Medicine) občas otisknou práci, která se zabývá základním klinickým vyšetřením a nejde hned na subcelulární úroveň. Rozsah mra-

moráže kolem kolen nemocných se septickým šokem se ukázal být v dobré korelaci s tíží celkového stresu (hladina krevního laktátu) i celkovou prognózou [2].

Plnění nehtového lůžka krví (Capillary Refill Time – CRT). Klinické vyšetření často používané v dětské populaci má výpovědní hodnotu i u dospělých. Zásadní je správné provedení vyšetření – tzn. stíštění nehtového lůžka na prstech horní končetiny na dobu > 10 s. Zpomalené zpětné planění (> 4 s u dospělých) má dobrou výpovědní hodnotu a může být známkou prosté dehydratace či probíhajícího šoku (kardiogenního, septického). Nemocní s prodlouženým CRT, přijímaní na interní oddělení, měli v jedné ze studií vyšší krátkodobou mortalitu [3].

Chladná akra. Rozdíl teploty kůže na těle vs na palci nohy (tzv. $T_{\text{centrální}} - T_{\text{toe}}$, patologie v případě hodnoty > 7 °C) zavedl do praxe jeden ze zakladatelů moderní intenzivní péče Max Harry Weil [4]. Protože značný počet našich nemocných trpí ischemickou chorobou dolních končetin, je lépe rozdílné teplot sledovat na horní končetině (norma $T_{\text{centrální}} - T_{\text{thumb}}$ je 0).

Dušnost

Za třetí bránu do organismu pro klinika bývají někdy označovány ledviny. Skutečně, nepřítomnost nebo změna diurézy je významný klinický parametr, ale k jeho získání a vyhodnocení je zapotřebí několika hodin a v případě necévkovaného nemocného i schopnosti nemocného se vymočit. Dušnost (dyspnoe) je naopak vidět (slyšet) „ode dveří“ a je jedním z vedoucích symptomů, které nemocné k lékaři přivádějí. Každopádně pohled na člověka využívajícího během dýchání pomocné dýchací svaly (včetně roztažení chrípí při nádechu, tzv. alární dýchání) a vynucená poloha vsedě (ortopnoe) nás musí alarmovat. I zjištění (nebo častěji anamnestický údaj) námahové dušnosti je cenný – anesteziologové léta používají před operací k odhadnutí kardiorepirační rezervy údaj o počtu pater, které nemocný vyjde bez zadýchání. Samozřejmě i v dnešní „přístrojové“ době má stále důležité místo základní fyzikální vyšetření hrudníku a plic.

Kardiovaskulární systém

Počet pulzů (bradykardie < 60–90 tepů/min > tachykardie) tepů/min – a arteriálního krevního tlaku v systémovém řečišti mají své jasné místo ve vstupním vyšetření. Kvalita a pravidelnost tepu na periferních arteriích (nejčastěji radiální arterie) nás mohou upozornit na probíhající patologii. Při bradykardii, která neodpovídá tíži stavu, myslíme na převodní poruchu nebo vliv léků (medikace betablokátorů, některými kalciovými antagonisty).

Při hodnocení systémového tlaku je si třeba uvědomit, že jeho hodnota je ovlivněna jak srdečním výdejem, tak i tonusem periferních (svalových, odporových) arterií. Proto nás normální hodnoty (normotenze) nesmí uklíbat, pokud máme jiné podezření, že je nemocný nestabilní. Rychle může dojít k dekompenzaci s fatálními následky. Skutečně, tento tzv. kompenzovaný šok

může mít paradoxně horší prognózu než již šok vyždřený – důvodem je opomenutí/zdržení základních resuscitačních intervencí v prvních chvílích šoku [5]. Při hodnocení tlaku by měl lékař zhodnotit jak tlak systolický, tak diastolický – právě hodnoty systolického tlaku (STK) jsou používány pro definici hypotenze (STK < 90–100 mm Hg) a nízké hodnoty diastolického tlaku (DTK) můžeme po vyloučení aortální regurgitace přičíst na vrub patologické vazodilataci (např. rozvinutý septický šok). Nízké hodnoty DTK negativně ovlivňují perfuzi srdce (hlavně levé komory) a mohou být příčinou sekundárního kardiálního poškození.

Společné hodnocení srdeční frekvence a STK (tzv. strešový index = srdeční frekvence/STK, patologická hodnota je > 100) má význam pro posouzení nestability kardiovaskulárního systému a je používán jako indikace k léčebné intervenci i v sofistikovaných studiích [6].

Stejně jako v případě plic, i ve vyšetření kardiovaskulárního systému má základní místo fyzikální vyšetření srdce a cév. Přehlédnout hrubý systolický šelest ve 2. mezižebří vpravo od sternu s propagací do karotid u nemocného s anamnézou opakovaných synkop byla ostuda za prof. Jirásku a je to ostuda i ve 21. století.

Kombinace výše uvedených vyšetření vede ke zlepšení predikce ohrožení nemocného. Nově bylo zavedeno např. tzv. quick SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment – SOFA), které při naplnění 2 a více hodnot má vysokou prediktivní hodnotu zvýšené nemocniční mortality (tab) [7].

Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření (biochemické, hematologické) tvoří důležitý doplněk pro klinické rozhodování lékaře. Co opravdu potřebuje lékař vědět, aby odhalil akutně ohroženého nemocného? Vedle hodnoty glykemie, iontů (Na, K, Cl) a hemoglobinu jsou to hlavně **krevní plyny** (PaO_2 a PaCO_2), **acidobáze** (pH, BE) a **laktát**. Bohužel jsou tyto parametry klasickými obory (interna, chirurgie, neurologie) používány při prvním kontaktu s nemocným jen ojediněle (vlastní zkušenost). Přitom výsledky tohoto vyšetření provedené na bed-side krevním analyzátoru jsou dostupné do 2 min a zásadně pomohou stratifikovat míru rizika.

Krevní plyny (PaO_2 a PaCO_2), acidobáze (pH, BE) a laktát je nejlépe stanovit z arteriální krve, ale i odběr kapilární krve či periferní žilní krve má dobrou výpovědní hodnotu (to platí hlavně pro laktát, u kterého navíc nedochází k významným změnám při obtížném odběru z periferní žíly).

Tab. qSOFA

vyšetření	hodnota
STK	< 100 mm Hg
tachypnoe	> 22 dechů/min
GCS	< 13

GCS – Glasgow Coma Scale

Přítomnost těžké hypoxemie ($\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$) či významné hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 > 6 \text{ kPa}$, hodnotíme vždy spolu s pH a BE, abychom zjistili míru kompenzace respirační acidózy) nás spolu s klinickými známkami (dušnost, hyperpnoe a další) varují o závažném klinickém stavu, který vedl k poruše výměny plynů v plicích.

Od 70. let minulého století je znám význam laktátu v predikci rizika nemocniční mortality [8]. Hodnoty $> 4 \text{ mmol/l}$ (= dvojnásobek normálu) jsou spojeny s vysokým rizikem úmrtí v nemocnici. Proto bychom k těmto nemocným – byť např. jiné klinické a laboratorní známky nejsou významně vychýleny – měli přistupovat jako k vysoce rizikovým. Dnes víme, že zvýšená hladina není způsobena jen přechodem na anaerobní metabolismus díky nedostatku kyslíku v mitochondriích, ale i stresem podmíněnou zvýšenou glykolýzou a zhoršenou clearance laktátu, nicméně na naší ostražitosti by to nemělo ubrat (všechny 3 komponenty vedoucí k vyšší laktatemii jsou spojeny s významnou patologií) [9]. I hodnoty lehce vyšší než je norma ($2\text{--}4 \text{ mmol/l}$) představují pro nemocného signifikantní riziko.

Význam laktátu s trochou nadsázky zdůrazňují lékaři emergency a intenzivní péče v prohlášení: „Neměřte vitální funkce, naberte laktát“ [10]. Z tohoto sloganu si lze vzít pro praxi to, že hemodynamika (arteriální krevní tlak atd) a výměna plynů jsou jen prostředky, jak zajistit buněčný metabolismus a výrobu energie (ATP) – pokud základní vitální funkce nestíhají, byť tabulkově vypadají např. normálně, vzniká energetický kolaps, který postupně vyústí i ve změnu funkce a strukturální změny. Vedle vstupní hodnoty laktátu má velký význam sledovat jeho kinetiku v prvních hodinách léčby nemocného. Pokles alespoň o 10 % za 2 hod resp. 30 % za 6 hod z původní vysoké hodnoty je spojen s dobrou prognózou [11].

Přínos některých specifických vyšetření, z nichž některá jsou nyní k dispozici i *bedside* (CRP), přesahují možnosti tohoto článku (např. D-dimery, vysoce senzitivní troponin, NT-proBNP).

Další pomocná vyšetření při prvním vyšetření nemocného

Vedle tradičních vyšetření (RTG, EKG) stále na významu nabývá vyšetření ultrasonografické (USG), také proto,

že jsou dnes dostupné malé „kapesní“ přístroje, které umožní základní orientaci v patologii srdce, plic či orgánů dutiny břišní. S dobrou dostupností moderní techniky je řada z nás stále méně zkušenými kliniky, schopnými se orientovat dle základního fyzikálního vyšetření – USG se jeví jako dobrá alternativa v první linii. Detailnější rozbor této problematiky přesahuje rámec tohoto sdělení.

Stratifikace nemocných aneb rozhodnutí, co dál

Všichni víme, že ideálem je nemocného, který přijde na emergency (centrální příjem, ambulanci nemocnice) uložit na expektační lůžko, počkat na výsledky complementárních vyšetření, zhodnotit vývoj jeho stavu během prvních hodin a reakci na léčbu. To samozřejmě z řady důvodů – především kapacitních – není možné. Proto všichni, kteří nemocné v prvním kontaktu vyšetřují, musí udělat řadu důležitých rozhodnutí – příklad rozhodovacího algoritmu ukazuje schéma 1.

Na úrovni prvního styku s nemocnými často slouží ti nejmladší z nás. Nemocnice (a to i ty malé) by měly mít vypracovaný algoritmus, který je zbaví nutnosti rozhodovat se ve stresu, riskovat. Možnost porazit se s druhým lékařem bývá často to, co nakonec vede ke správnému odhadu míry rizika.

Závěr

Možnosti moderní medicíny jsou dnes obrovské. Pokroky v intenzivní péči, léčbě chronických civilizačních onemoc-

Schéma 2. Faktory ovlivňující správné rozhodování lékaře

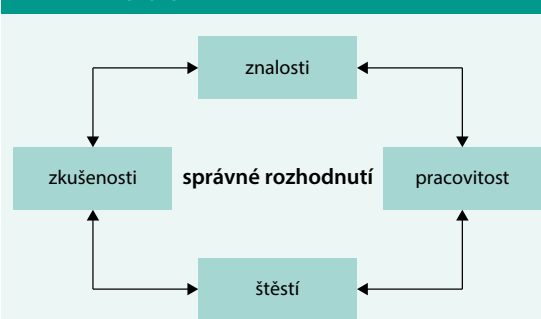
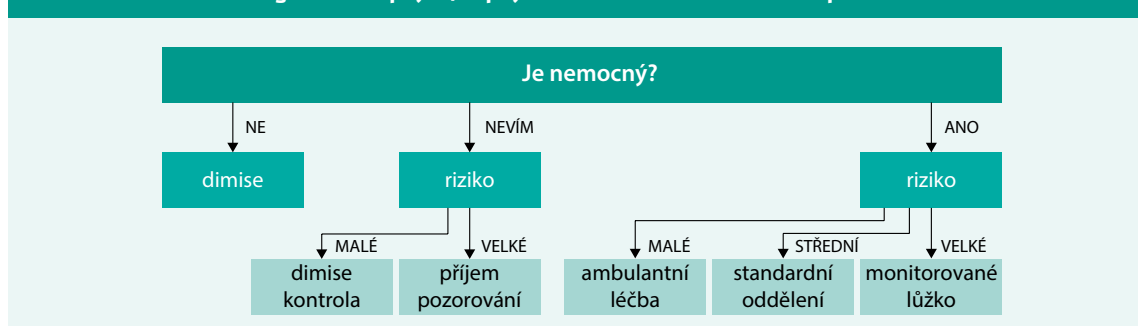


Schéma 1. Rozhodovací algoritmus o přijetí/nepřijetí nemocného do nemocniční péče



nění (komplikací aterosklerózy) i nádorů umožňují kvalitní přežití stavů, které dříve končily fatálně. Nicméně stále platí, že ke kvalitnímu specialistovi nemocný musí být nejprve odeslán a musí se k němu dostat včas. V tomto je nezastupitelná úloha lékařů, kteří se s nemocným setkají v prvním kontaktu. Na jejich vzdělání, zkušenosti a pozornosti stále podstatně závisí prognóza nemocných. Uvedený článek se pokouší strukturovaně shrnout základy algoritmu, který by měl identifikovat nemocné v ohrožení.

Ve finále vždy půjde o to, s kým z nás se nemocný setká. Výsledek našeho správného úsudku bude záviset na souhrně několika faktorů, které shrnuje **schéma 2**. Vždy půjde o to, jaké máme znalosti a zkušenosti, zda na nemocného budeme mít dostatek času. V neposlední řadě má – jako v životě ve všem – své místo i štěstí, nebo chcete-li umění, kterým se medicína také někdy nazývá.

Literatura

1. Talley NJ, O'Connor S. Clinical examination. A systematic guide to physical diagnosis. 7th ed. Elsevier. Churchill Livingstone Australia 2013. ISBN 978-0729541473.
2. Ait-Oufella H, Lemoinne S, Boelle PY et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 2011; 37(5): 801–807. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2163-y>>.
3. Mrgan M, Rytter D, Brabrand M. Capillary refill time is a predictor of short-term mortality for adult patients admitted to a medical department: an observational cohort study. *Emerg Med J* 2014; 31(12): 954–958. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/emermed-2013-202925>>.
4. Joly HR, Weil MH. Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation* 1969; 39(1): 131–138.
5. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI et al. [Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET)]. Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. *Resuscitation* 2011; 82(10): 1289–1293. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2011.06.015>>.
6. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT et al. [ProCESS Investigators]. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370(18): 1683–1693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1401602>>.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–810. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>>.
8. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970; 41(6): 989–1001.
9. Leverve XM. Lactate in the intensive care unit: pyromaniac, sentinel or fireman? *Critical Care* 2005; 9(6): 622–623. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc3935>>.
10. Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Med* 2007; 33(11): 1863–1865. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0679-y>>.
11. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Med* 2004; 32(8): 1637–1642.

prof. MUDr. Vladimír Šrámek, Ph.D.

✉ vladimir.sramek@fnusa.cz

Anesteziologicko-resuscitační klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

iweb3.fnusa.cz

Doručeno do redakce 8. 7. 2018

Přijato po recenzi 28. 1. 2019

Diagnostika hypovolemie a hypervolemie: od klinického vyšetření po moderní metody

Jan Beneš^{1,2}

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Plzeň

²Biomedicínské centrum LF UK Plzeň

Souhrn

U nemocných v akutním stavu se velmi často setkáváme s poruchami cirkulujícího objemu a vodního hospodářství. Ke správnému vedení terapie je potřeba tyto odchylky dobře diagnostikovat, neboť nesprávně vedená infuzní terapie může potenciálně pacientův stav dále zhoršit. V současné době máme k dispozici vedle klasických postupů klinického vyšetření i řadu sofistikovanějších metod (laboratorní diagnostika, sonografie) jak odhalit skrytou hypovolemii či hypervolemii. Testy tekutinové reaktivity jsou další z možných postupů jak zajistit, aby akutně nemocný dostal adekvátní množství tekutin. V tomto přehledovém článku jsou probrány základní aspekty patofyziologie odchylek centrální volemie a současné možnosti jejich diagnostiky.

Klíčová slova: infuzní terapie – tekutinová reaktivita – tekutinová výzva

Diagnosing hypovolemia and hypervolemia: from clinical examination to modern methods

Summary

In acutely ill patients, disturbances of circulating blood volume and water homeostasis are frequently encountered. In order to choose adequate treatment strategy a well based diagnostics of these disturbance is necessary, because fluid therapy possess the potential not only to help but also to worsen patient's state. Currently we have at hand several possibilities to diagnose hypovolemia or hypervolemia: besides standard clinical assessment novel approaches as dedicated laboratory markers or sonography. Tests of fluid responsiveness are other mean how to ensure that the acutely ill patient will receive just the right amount of fluids. In this review article we will present the current view of the circulating blood volume pathophysiology as well as contemporary diagnostic tools.

Key words: fluid challenge – fluid responsiveness – infusion therapy

Úvod

U nemocných v akutním stavu se velmi často setkáváme s poruchami vodního hospodářství a cirkulujícího objemu. Důvodem pro tyto odchylky od normálního stavu jsou jednak primární poruchy příjmu (nízký nebo žádný perorální příjem), nebo zvýšené ztráty (zvracení, polyurie). Dále mohou vznikat v důsledku patofyziologických poruch vnitřní regulace nebo v důsledku poruch orgánů či orgánových soustav vyvolané primárním onemocněním či dysregulovanou imunitní odpovědí. Nemalý podíl na výchylnách hydratace a cirkulujícího objemu má i vlastní léčba. Intravenózní podání roztoků je jedním z nejčastějších úkonů jak na standardních odděleních, tak v intenzivní péči akutních stavů. Infuzní terapie je s intenzivní péčí tak mentálně spojena, že pacient, který nemá rozepsanou „infuzi“, je často vnímán jako „neadekvátně léčený“ a to i ve stavech, při nichž objektivně trpí hypervolemií, nebo jeho celkový denní příjem

v důsledku parenterální suplementace výživy a podaných léčiv převyšuje běžnou potřebu. Schopnost zhodnotit míru volemie a tudíž adekvátně upravit množství podaných tekutin je z tohoto pohledu jedním z důležitých úkolů klinika u lůžka akutně nemocného.

Hydratace, volemie a koncept tekutinové rezpozitivity

V rámci diskuse o tekutinové homeostáze se často setkáváme s promiskue používanými pojmy **hydratace** (hyperhydratace či hypohydratace/dehydratace) a **volemie** (hypervolemie, hypovolemie, normovolemie či eu-volemie). Z patofyziologického pohledu je nicméně nutné tyto pojmy důsledně oddělovat. Pojem hydratace se vztahuje k problematice odchylek celkové tělesné vody (tedy ve všech kompartmentech včetně intracelulárního a intersticiálního), zatímco volemie pouze k objemu cirkulujících tekutin (tedy kompartment intravaskulární).

Lidský organismus se fyziologicky sestává z asi 60 % z vody rozdělené do 3 hlavních kompartmentů: největšího – intracelulárního, který zaujímá asi 40 %, intersticiálního tvořícího asi 15 % a intravaskulárního s přibližně 5 % celkové hmotnosti. Mezi těmito prostory je přestup vody a iontů úzkostlivě hlídán pomocí membrán a aktivních nebo pasivních transportních mechanismů. Na intracelulární/extracelulární úrovni je v naprosté většině případů dominantní silou rozdíl v množství osmoticky aktivních látek uvnitř buňky a v intersticiu. Na rozhraní intravaskulárním-extravaskulárním podle nejnovějších poznatků převládá vliv endotelu a vrstvy endoteliální glykokalyx – výstelky složené z vysoce onkoticky aktivních proteoglykanů. Tato vrstva pravděpodobně významně alteruje klasický Starlingův zákon o vlivu hydrostatických a onkotických tlaků na míru přestupu tekutin v kapiláře [1]. Do jaké míry současné experimenty ospravedlňují předpoklad nulové zpětné filtrace z intersticia přímo do kapilárního řečiště a evakuaci intersticia cestou lymfatické drenáže, zatím není vyjasněno. Důkazy o negativním vlivu různých patofyziologických stavů (septikemie, systémová zánětová odpověď organismu/systemic inflammatory response syndrome – SIRS, hypervolemie) na sílu vrstvy endoteliální glykokalyx (a tedy její bariérovou funkci) se ale jeví dostatečně přesvědčivé a vysvětlují zvýšení permeability kapilár a vznik intersticiálních otoků v těchto situacích [2]. Z těchto poznatků vyplývá, že tělo disponuje pouze omezenými možnostmi, jak regulovat množství tekutin v jednotlivých kompartmentech za předpokladu, že dojde k porušení některé z membrán nebo k významné změně objemu tekutin v některém z prostorů. Přičemž oba směry odchýlení od fyziologické normovolemie jsou spojeny s rizikem vzniku komplikací. V literatuře se

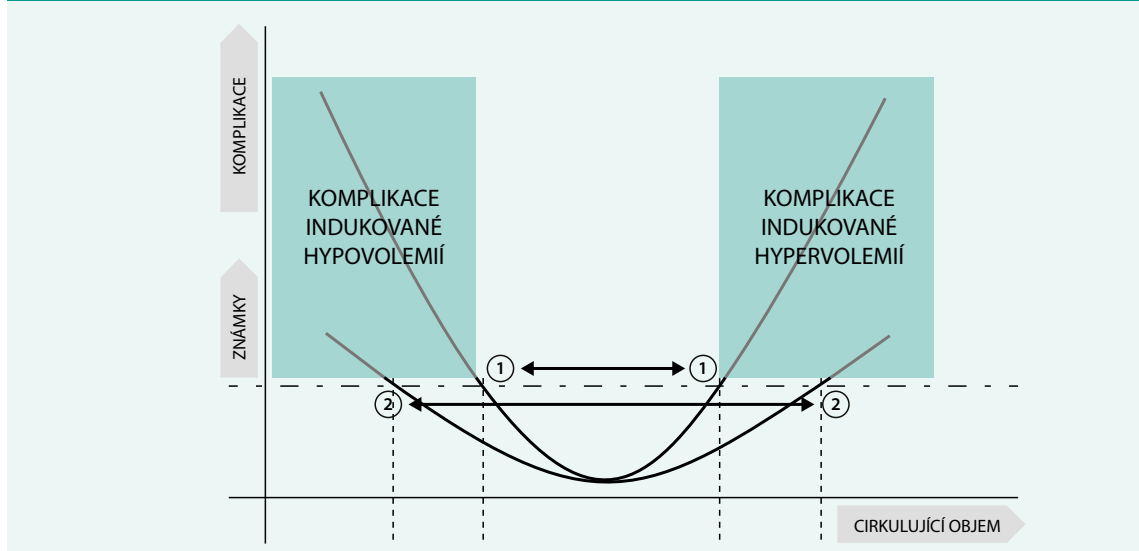
můžeme setkat s tzv. Bellamyho „U“ křivkou, která popisuje právě vztah mezi rizikem vzniku komplikací a volémií (schéma 1) [3].

Základním následkem rozvoje centrální hypovolemie je pokles žilního návratu, a tedy srdečního předtížení, a následný pokles srdečního výdeje v důsledku interakce s kontraktility schopnostmi srdce popsanými individuální Frankovou-Starlingovou křivkou (schéma 2). Snaha organismu udržet dostatečný krevní průtok do životně důležitých orgánů aktivací kompenzačních mechanismů může sama významně zhoršit průběh onemocnění. V důsledku snížení srdečního výdeje dochází k aktivaci sympatického systému a dalších neurohumorálních kaskád s následným nárůstem systémové vaskulární rezistence a poklesem průtoku do oblasti periferie a splachniku. Zatímco v periferní cirkulaci dochází v důsledku hypoperfúze k rozvoji ischemicko-reperfúzního poškození s následnou potenciací endoteliální dysfunkce a aktivace zánětlivé odpovědi, v oblasti splachniku se jako zásadní jeví ztráta bariérové funkce trávicího traktu s následnou splachnickou bakteriemií a aktivací zánětlivé kaskády hlavně v jaterní tkáni [4]. Díky tomu se oběhová instabilita a kompenzační mechanismy stávají nikoli jen následkem vyvolávajícího stavu, ale zároveň významným promotorem následného celkového zhoršení.

Hypervolemie je naopak (zvláště u nemocných se zvýšenou permeabilitou endotelu) spojena s celou škálou patofyziologických změn vedoucích k navýšení postkapilárních tlaků, žilnímu městnání, tvorbě intersticiálních otoků, prodloužení difúzní dráhy pro kyslík a v konečném důsledku ke zhoršení funkce mnoha orgánů. Navíc zvýšená přítomnost tekutin v intersticiu zhoršuje mechanické vlastnosti některých tkání (plice, srdce) a u orgánů

Schéma 1. Bellamyho „U“ křivka znázorňující vztah mezi cirkulujícím objemem a rizikem vzniku komplikací.

Křivky 1 a 2 znázorňují schematicky rozdíly mezi pacientem se špatnou (1) a dobrou (2) tolerancí kardiiovaskulárního systému ke změnám cirkulujícího objemu



s pevným pouzdrzem potom vede k rozvoji různých kompartmentových syndromů [5]. Pro stav multiorgánového selhání v důsledku intersticiálních otoků se vžil označení polykompartmentový syndrom [6]. V současné době máme k dispozici přesvědčivé důkazy o asociaci mezi kumulací tekutin, tekutinovým přetížením (anglicky fluid overload – nárůst hmotnosti o > 10 %) a nárůstem mortality [7–9]. Je nutno podotknout, že fylogeneticky je naše tělo mnohem lépe připraveno kompenzovat hypovolemii než tekutinové přetížení.

Tekutinová reaktivita (TR, někdy responzivita, z angl. fluid responsiveness) je pojem, který se začal v akutní medicíně objevovat v nedávné době spolu s novým (tzv. dynamickým) pohledem na monitoraci a léčbu stavů spojených s oběhovou nestabilitou [10]. Při zhodnocení TR se snažíme o posouzení schopnosti kardiovaskulárního systému (hlavně srdce jako celku) navýšit množství krve přečerpávané do systémové cirkulace (srdeční výdej). Tekutinová reaktivita se tedy vztahuje spíše než k míře srdečního předtížení (preloadu) k poloze na individuální Frankově-Starlingově křivce (schéma 2). Pacient, jehož kardiovaskulární aparát se pohybuje na vzestupné části křivky, je schopen po podání infuze zvýšit srdeční výdej, a tudíž perfuzi orgánů (situace 1 → 2, schéma 2). Nemocní, u nichž je tato rezerva vyčerpána (situace 3 → 4, schéma 2), z podání tekutiny neprofitují, naopak ve zvýšené míře hrozí projevy a komplikace z hypervolemie.

Je nutno podotknout, že jistá míra tekutinové reaktivity je přirozeným stavem. Lidský organizmus má totiž evolučně vytvořené mechanismy, jak v případě akutní potřeby zvýšit cirkulující objem. První možností je změna vaskulárního tonu pomocí aktivace sympatiku, což vede ke změně přerozdělení mezi tzv. „unstressed“

a „stressed“ objemem ve venózní cirkulaci a organizmus zvýší žilní návrat. Tato funkční žilní rezerva se normálně nalézá v řečišti splanchnické cirkulace a dolních končetin a její objem bývá odhadován (viz dále test pasivního zvednutí nohou) na 300–500 ml. Druhou možností je schopnost tzv. autotransfuze z intersticia, ke které může dojít při prudkém poklesu postkapilárních hydrostatických tlaků [1]. Opačným směrem, tedy k vyrovnání se s akutně vzniklou hypervolemií, organizmus reagovat příliš nedokáže (mj. proto, že tato možnost v přírodě není příliš reálná). Oba zmíněné postupy lze sice obrátit – tedy zvýšit míru stagnace v žilním řečišti a extravazaci do intersticia, ale vzhledem k limitované kapacitě již často za cenu nárůstu intersticiálních otoků se všemi patofyziologickými konsekvencemi.

Možnosti diagnostiky volemie

Základem každé snahy zhodnotit volemii nemocného je samozřejmě klinické vyšetření. Při něm se zaměřujeme na celkový habitus, hodnotíme suchost rtů, jazyka a sliznice dutiny ústní, kožní turgor (přetrvávání kožní řasy u dehydratovaných). Součástí aktivace zpětnovazebných humorálních mechanismů k udržení cirkulujícího objemu se dostavuje u nemocného významný

Obr. 3. Skóre mramoráže dolní končetiny.
Upraveno podle [12]

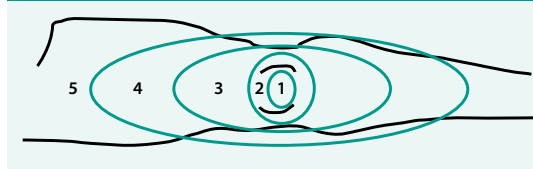
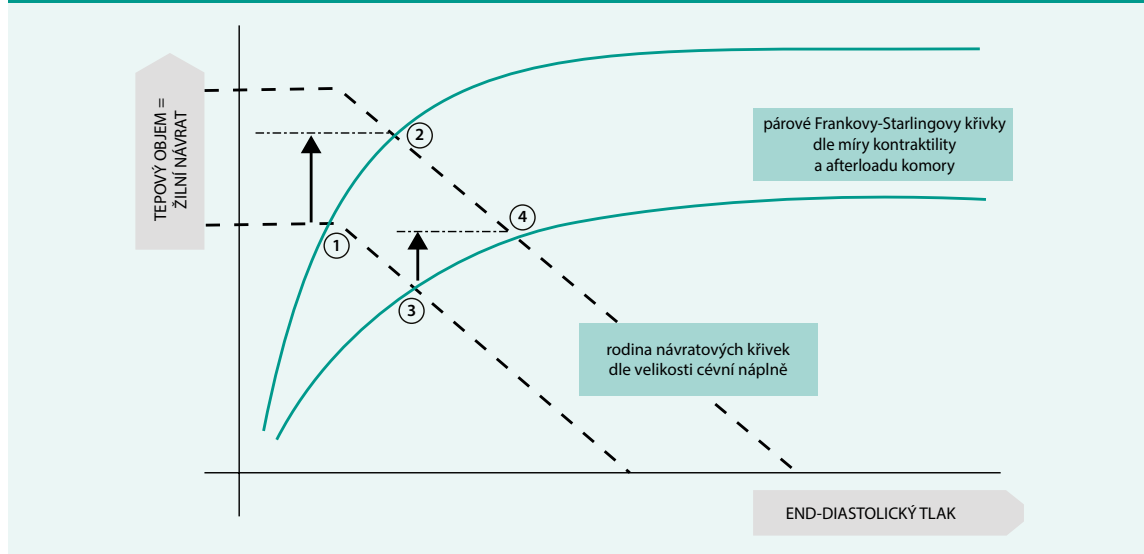


Schéma 2. Integrované znázornění Guytonova (čárkované křivky) a Frankova-Starlingova (plné křivky) modelu.

Body 1 a 3 znázorňují počáteční stav, body 2 a 4 (a příslušné šipky) znázorňují změny v hemodynamických parametrech po podání objemu u pacienta preload responzivního (2) a neresponzivního (4)



pocit žízně. Důležité je také zhodnocení kožního kolo-
ritu: bledost spojivek, případně i aker a celého těla na-
svědčuje pro anemizaci jakožto možném podkladu
centrální hypovolemie. Významným nálezem jsou pří-
znaky tzv. centralizace oběhu, tedy redistribuce cirku-
lujícího objemu do vitálních orgánů, jakožto kompen-
zatorního mechanismu při progredující hypovolemii.
Prokrvení kůže je v tomto případě jedním z prvních
„oken“ do cirkulace: test kapilárního návratu je oblíbenou
a rychlou diagnostickou pomůckou, je ale zatížen
velikou chybou v důsledku zevních příčin (podchlazení
atd). Také je často prováděn chybně a nejednotně – pub-
likované práce doporučují provedení testu u dospělé
populace kompresí celého distálního článku ukazo-
váčku na 15 s, přičemž čas k dosažení normální kapi-
lární náplně a barvy nehtového lůžka je 2,3–4,5 s [11].
S hypoperfuzí kůže, a tedy oběhovými parametry sr-

dečního výdeje velmi dobře koreluje plocha mramo-
ráže dolních končetin (schéma 3) [12]. Oligurie je často
užívanou známkou hypoperfuze orgánů, je ovšem
nutno přihlídnout i k jiným příčinám (např. rozvoj akut-
ního poškození ledvin, pooperační stavy). V případě
městnání v žilním řečišti může v důsledku vzniku kom-
partment syndromů retroperitonea a ledviny dojít k pa-
radoxnímu poklesu funkce ledvin a oligurii v terénu
hypervolemie [13].

Otoky dependentních oblastí jsou typickou známkou
subakutně či chronicky běžící hyperhydratace. U ležící-
ch pacientů je důležité zhodnocení otoků nikoli jen
na dolních končetinách, ale i v oblasti beder, sakra, pří-
padně hýždí a rukou. Významnou mírou hypervolemie-
kého postižení je přítomnost vlhkých poslechových fe-
noménů symetricky nejčastěji při bazích obou plic. Při
významném nálezu nicméně mohou být vlhké feno-

Tab. Soubor příznaků a vyšetření

	hypovolemie	hypervolemie
klinická vyšetření	pocit žízně	dušnost
	suché sliznice, jazyk, dutina ústní	otoky dependentních partií (včetně oblasti beder, sakra a rukou u ležících)
	kožní turgor – perzistence kožní řasy – dehydratace	městnání krčních žil
	bledost (spojivky, akra) – anemizace	poslechový nález vlhkých fenoménů na plicích
	prodloužení kapilárního návratu	
	mramoráž na dolních končetinách	
	oligurie – koncentrovaná moč	
základní monitorace	tachykardie	tachykardie, poruchy rytmu (fibrilace síní)
	hypotenze šokový index $\geq 0,9$	vysoký CVP
	tachypnoe (uspokojivá SpO_2)	tachypnoe, hypoxemie
laboratorní markery	hemokonzentrace, hypernatremie, vyšší hladina proteinů/albuminu	hypalbuminemie
	vysoká hodnota urey	vysoká hodnota BNP, NT-proBNP
RTG plic	---	intersticiální (alveolární edém), Kerleyho linie
		kardiomegalie, zesílení plicních arterií
ECHO srdce	kissing ventricles ($LVEDA \leq 5,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)	objemové přetížení obou komor, restriktivní plnění (expertní ECHO)
	hypokontraktilní levá komora	
USG DDŽ	$\leq 1,5 \text{ cm}$; variabilita s dechovým cyklem	$\geq 2,5 \text{ cm}$; absence respirační variability
USG plic	absence B linií (max. 2) symetricky ve všech bodech	přítomnost více než 3 B linií ve více než 2 kvadrantech plic symetricky
testy tekutinové reaktivity*	pozitivní	negativní
*testy tekutinové reaktivity	dynamická variabilita průtokových parametrů s ventilací – nad 15–20 %	
	test pasivního zvednutí nohou – nárůst srdečního výdeje (nebo ekvivalentních parametrů) $\geq 10 \%$	
	tekutinová minivýzva (100 ml i.v.) – nárůst $\geq 5\text{--}6 \%$	
	tekutinová výzva (500 ml i.v.) – nárůst $\geq 10 \%$	

CVP – centrální žilní tlak/Central Venous Pressure – DDŽ – dolní dutá žíla ECHO – echokardiografie LVEDA – end-diastolická plocha levé komory/Left Ventricular End Diastolic Area RTG – rentgenogram USG – ultrasonografie

mény difuzně i v apikálních partiích a dorzální partie již mohou být zcela neslyšné. Zvýšená náplň krčních žil je dalším příznakem zvýšeného centrálního žilního tlaku.

K základnímu vyšetření pacienta patří samozřejmě také monitorace vitálních parametrů, nízký systémový tlak v kombinaci s kompenzatorní tachykardií je jedním z možných obrazů centrální hypovolemie, nejedná se ale vůbec o obraz specifický. Šokový index (poměr srdeční frekvence a systolického tlaku) $> 0,9$ se ukazuje být jednoduchým prediktorem rizika dekompenzace. Stejně tak nový vznik poruch rytmu (hlavně fibrilace síní) může být spojen jak s hypovolemií, tak hypervolemií. Tachypnoe může být u hypovolemických součástí celkové adrenergní aktivity, v koincidenci se symetrickým poslechovým nálezem vlhkých fenoménů a hypoxemií (pulzní oxymetrie – SpO_2) je relativně specifickou známkou přetížení oběhu. I v tomto případě ovšem často není základním vyvolávajícím faktorem nárůst cirkulujícího objemu, ale akutní dysfunkce myokardu. V rámci rozšířených monitorací se ve vztahu k centrální volemií často využívá zhodnocení centrálního žilního tlaku (Central Venous Pressure – CVP). Zde je nutno podotknout, že vztah mezi hodnotou CVP a velikostí srdečního výdeje je velmi volný. Z tohoto pohledu je jen obtížně obhajitelné cílení tekutinové léčby k absolutním hodnotám CVP, jak jsme byli svědky v nedávné minulosti a stále je zakořeněno v běžné klinické praxi [14]. Co je ale u akutních stavů prokazatelné, je asociace vysokých hodnot CVP s mortalitou [15]. Z fyziologického pohledu je totiž nutno na vysokou hodnotu CVP nahlížet spíše jako na indikátor inkompetence pravé komory srdeční vyrovnat se s aktuálním žilním návratem.

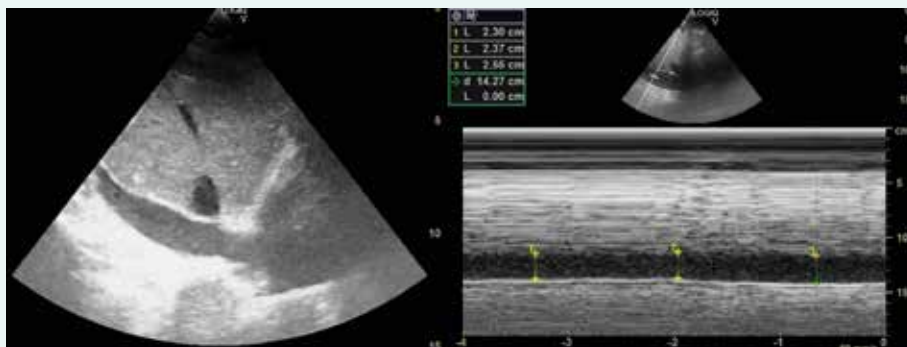
Všechny tyto klinické známky tedy jsou relativně senzitivní ve smyslu poruchy normovolemie, jejich specifita je ale velmi nízká. Pro základní diferenciálně diagnostické uvažování je proto nutno tato vyšetření rozšířit o laboratorní markery a hlavně zobrazovací vyšetření. V některých případech je nutné po této iniciální rozvaze přikročit k invazivnějším metodám monitorace hemodynamiky, nicméně je vhodné toto rozhodnutí podložit právě dobrým iniciálním vyšetřením. V oblasti laboratorních markerů není k dispozici látka, která

by jasně určovala velikost či míru poruchy volemie. Parametry krevního obrazu (koncentrace hemoglobinu, počet erytrocytů případně trombocytů, hematokrit), základní iontogram, koncentrace bílkovin a albuminu, hladina urey a kreatininu jsou běžně užívané a velmi důležité parametry, opět ale s relativně malou specificitou. K posouzení míry selhávání myokardu je vhodný odběr kardijspecifických enzymů a B typu natriuretického faktoru (či jeho prekurzorů). Prostý předozadní snímek hrudníku a plic umožní posoudit míru oběhového přetížení při hypervolemii – nález intersticiálního plicního otoku, Kerleyho linie, případně dilatace srdečního stínu a zesílení plicních arterií jsou vše poměrně specifické, leč pozdní příznaky. Všechna tato vyšetření je ale nutno zvažovat v širším kontextu (tab) [9].

Na řadu těchto základních klinických otázek nám může dát odpověď rychlé ultrasonografické vyšetření. Jeho cílem by mělo být základní zhodnocení srdce, dolní duté žíly (DDŽ) a plic. Dostupnost sonografického vyšetření je čím dál tím větší napříč obory akutní a interní péče, tato základní vyšetření by tedy neměla být pouze doménou lékařů rentgenologie/sonografie či echokardiografie. Orientační echokardiografické vyšetření srdečních oddílů u pacienta v akutním stavu je zaměřeno na několik relativně jasných patologií, jejichž odhalení by měl být schopen i méně zkušený lékař [16]. Jemné nuance odhadu/výpočtu systolické či diastolické funkce a morfologie chlopenního aparátu – to vše již přísluší do rukou zkušeného echokardiografisty, vyslovit podezření na příslušnou dysfunkci již ale můžeme i z orientačního vyšetření.

Za nejdůležitější parametry cévní náplně a myokardiální funkce považujeme orientační zhodnocení náplně levé komory; hlavně vyloučení tzv. kissing ventrikle fenoménu, svědčícího pro významnou hypovolemii [17]. Další z hrubých parametrů snadno dostupných k posouzení centrální volemie je sledování průměru dolní duté žíly ze subxyfoidální projekce (obr). Zde platí, že průměr $< 1,5$ cm s kolapsem > 50 % při spontánním inspiriu nasvědčuje hypovolemii, naopak průměr $> 2,5$ cm bez narušené respirační variability svědčí pro hypervolemii [16]. Dilatovanou DDŽ ovšem nalézáme i z jiných okol-

Obr. Dolní dutá žíla při sonografickém vyšetření ze subxyfoidální projekce



ností – při plicní embolizaci, tamponádě – i s těmito patologiemi ovšem může orientační echokardiografické vyšetření napomoci. Sonografie plic je relativně novou technikou, která našla hlavní účel právě v posouzení kritických stavů. Při jejím provádění většinou následujeme některé z doporučených protokolů: Basic Lung Ultrasound Evaluation (BLUE) případně jeho kombinaci v Fluid Administration limited by Lung Sonography (FALLS) – oba protokoly byly navrženy Lichtensteinem [18]. Pravděpodobně nejakceptovatelnější je ale tzv. RUSH protokol (Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension) [19], který navíc rozšířením sonografického vyšetření na břišní dutinu umožní rychle vyloučit přítomnost nitrobřišní tekutiny jako případného podkladu hypovolemie.

Zhodnocení tekutinové reaktivity v akutním stavu

U pacientů, u nichž jsou přítomny známky hypoperfuze orgánů, je přítomna oběhová nestabilita a všechny klinické ukazatele jednoznačně poukazují na centrální hypovolemii, asi není potřeba provádět sofistikované testy tekutinové reaktivity. Nicméně i v této situaci je vhodné vést infuzní terapii postupně, nikoli formou jednoho nárazového podání (např. 30 ml/kg, jak zaznívá v aktuálních doporučeních léčby septického šoku [20]), což umožní podat právě jen tolik tekutin, kolik bude potřeba k odstranění známek hypoperfuze. Ještě komplikovanější je situace u nemocných po iniciální tekutinové resuscitaci, u kterých v důsledku porušené cévní permeability dochází k pokračujícímu úniku cirkulujícího objemu do intersticia. Podání infuze takovému centrálně hypovolemickému pacientovi s progredující intersticiální hyperhydratací a otoky je vždy dobré opakovaně zvážit [14]. Provedení testů TR je jednou z vhodných podmínek, které nám umožní posoudit, zda uvažovaná infuze bude mít žádoucí efekt na kardiiovaskulární systém. Nikdy bychom ale neměli uvažovat naopak a podávat infuze pacientovi jen proto, že je test TR pozitivní! Podrobné rozebrání jednotlivých testů TR je k dispozici v nedávno publikovaném českém přehledovém článku [21].

Z literatury jasně vyplývá, že parametry, které mají nejvyšší výpovědní hodnotu v posouzení TR, jsou mechanickou ventilací indukované změny tepového objemu, pulzního tlaku či toku měřeného dopplerometricky ve výtokovém traktu (a řada dalších odvozených parametrů) [22,23]. Bohužel, mezi nutné podmínky užití patří řízená ventilace dostatečným dechovým objemem, z toho vyplývající potřeba sedace a případně i svalové relaxace, pravidelný srdeční rytmus – vše podmínky, se kterými se setkáváme v intraoperační péči a v některých velmi řídkých případech resuscitační péče. Pro běžné užití v akutních stavech interních oborů jsou tyto parametry často nedostupné. Podobně je to i s testem end-expirační okluze [24], který taktéž lze provádět pouze u pacienta na mechanické ventilaci.

Pravděpodobně nejužitečnejším testem TR je pasivní zvednutí nohou (Passive Leg Raising – PLR). Při

PLR aktivně změním polohu nemocného z polosedu do lehu se zvednutými dolními končetinami – optimálně pomocí polohovacího lůžka. Tím dojde k mobilizaci krve z žilních pletení v objemu asi 300–500 ml; pozitivní test je při změně srdečního výdeje (nebo jeho ekvivalentů hodnocených echokardiograficky) $\geq 10\%$ [25]. Podle této nedávno publikované metaanalýzy je prediktivní schopnost PLR velmi vysoká (plocha pod receiver operating characteristic curve 0,94–0,95). K nevhodám testu patří horší tolerance napolohování některými pacienty, nutnost rychlého zhodnocení změny hemodynamických parametrů (optimálně za kontinuální hemodynamické monitorace nebo pomocí echokardiografie). Přesné provedení včetně základních limitací je velmi dobře popsáno v článku Monneta a Teboul [26].

Chování DDŽ včetně jejich rozměrů již bylo popsáno, sledování respirační variability (kolaps $> 50\%$ u spontánně ventilujících nebo distenze $> 20\%$ u mechanicky ventilovaných) je obecně taktéž považován za dynamický test TR. Poměrně specifickým parametrem je stanovení korigovaného času toku krve (Flow Time corrected – FTc) ať už v aortě (stanoveno např. jícnovým dopplerovským vyšetřením) nebo na karotidách. Stanovování FTc na karotidě je poměrně nový parametr, jehož přesná specifikace ještě neznáme, nicméně s ohledem na snadnou dostupnost se může do budoucna jednat o parametr velmi slibný [27].

Posledním testem TR je faktické podání infuze. V případě nejistoty lze podat iniciálně bolus malý (60–100 ml) za současného sledování změny srdečního výdeje nebo toku nad aortální chlopní/ve výtokovém traktu (pozitivní test je při nárůstu alespoň 5–6 %) [28]. Případně podání celých 500 ml ve formě tzv. tekutinové výzvy. Pečlivé sledování hemodynamických/echokardiografických parametrů před podáním a po podání tekutinové výzvy je nedílnou součástí testu a je potřebné k odhadnutí případné další reakce [29,30]. U pacientů, u nichž dojde k navýšení srdečního výdeje o $> 10\text{--}15\%$, považujeme tekutinovou výzvu za pozitivní, a pokud přetrvávají známky orgánové hypoperfuze, je možno výzvu opakovat. V opačném případě nelze počítat s tím, že další podávání tekutin přinese pacientovi benefit a měli bychom hledat jiná řešení.

Závěr

Infuzní terapie je jedním ze zásadních léčebných postupů současné medicíny akutních stavů. Pečlivé posouzení centrální volemie může napomoci v rozhodnutí, zda pacientovi tekutiny podat. V klinické praxi dnes máme celou škálu diagnostických modalit počínajících klinickým vyšetřením a konče užitím sofistikovaných testů a monitorace srdečního výdeje. Tekutinová bilance by ale neměla být ponechána bez úzkostlivého sledování, neboť iatrogenní hypervolemie a hyperhydratace jsou stavy spojené s vyšší mortalitou našich pacientů.

Tento článek vznikl za finanční podpory výzkumného projektu Univerzity Karlovy Q39 PROGRES a za podpory pro-

gramového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15–31881A.

Literatura

- Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010; 87(2): 198–210. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvq062>>.
- Cerný V, Astapenko D, Brettner F et al. Targeting the endothelial glycocalyx in acute critical illness as a challenge for clinical and laboratory medicine. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017; 54(5): 343–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/10408363.2017.1379943>>.
- Bellamy M. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth* 2006; 97(6): 755–757. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/acl290>>.
- Mythen MG. Postoperative Gastrointestinal Tract Dysfunction. *Anesth Analg* 2005; 100(1): 196–204. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000139376.45591.17>>.
- Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV et al. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(2): 107–115. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2009.213>>.
- Malbrain MLNG, Roberts DJ, Sugrue M et al. The compartment syndrome: a concise state-of-the-art review. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46(5): 433–450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5603/AIT.2014.0064>>.
- Acheampong A, Vincent J. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 2015; 19: 251. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0970-1>>.
- Benes J. Cumulative Fluid Balance. *Crit Care Med* 2016; 44(10): 1945–1946. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000001919>>.
- Claure-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol* 2016; 17(1): 109. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0323-6>>.
- Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care* 2016; 6(1): 111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13613-016-0216-7>>.
- Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med* 2005; 31(10): 1316–1326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2790-2>>.
- Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care* 2013; 3(1): 31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-3-31>>.
- Di Nicolò P. The dark side of the kidney in cardio-renal syndrome: renal venous hypertension and congestive kidney failure. *Heart Fail Rev* 2018; 23(2): 291–302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10741-018-9673-4>>.
- Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth* 2016; 116(3): 339–349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aev349>>.
- Boyd JH, Forbes J, Nakada T et al. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39(2): 259–265. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feeb15>>.
- Boyd JH, Sirounis D, Maizel J et al. Echocardiography as a guide for fluid management. *Crit Care* 2016; 20: 274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1407-1>>.
- J. Romero-Bermejo F, Ruiz-Bailen M, Guerrero-De-Mier M et al. Echocardiographic Hemodynamic Monitoring in the Critically Ill Patient. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7(3): 146–156.
- Lichtenstein DA. BLUE-Protocol and FALLS-Protocol: Two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest* 2015; 147(6): 1659–1670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1313>>.
- Seif D, Perera P, Mailhot T et al. Bedside Ultrasound in Resuscitation and the Rapid Ultrasound in Shock Protocol. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 503254. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/503254>>.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304–377. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>>.
- Beneš J. Predikce odpovědi na podání tekutiny – tekutinová reaktivita. Prediction of fluid responsiveness. *Anesteziol a Intenziv Med* 2017; 28(1): 57–63.
- Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37(9): 2642–2647. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a590da>>.
- Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J et al. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA* 2016; 316(12): 1298–1309. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.12310>>.
- Georges D, de Courson H, Lanchon R et al. End-expiratory occlusion maneuver to predict fluid responsiveness in the intensive care unit: an echocardiographic study. *Crit Care* 2018; 22(1): 32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1938-0>>.
- Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42(12): 1935–1947. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-4134-1>>.
- Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care* 2015; 19: 18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0708-5>>.
- Jalil B, Thompson P, Cavallazzi R et al. Comparing Changes in Carotid Flow Time and Stroke Volume Induced by Passive Leg Raising. *Am J Med Sci* 2018; 355(2): 168–173. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2017.09.006>>.
- Biais M, De Courson H, Lanchon R et al. Mini-fluid Challenge of 100 ml of Crystalloid Predicts Fluid Responsiveness in the Operating Room. *Anesthesiology* 2017; 127(3): 450–456. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001753>>.
- Messina A, Longhini F, Coppo C et al. Use of the Fluid Challenge in Critically Ill Adult Patients. *Anesth Analg* 2017; 125(5): 1532–1543. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000002103>>.
- Cecconi M, Hofer C, Teboul JL et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41(9): 1529–1537. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3850-x>>. Erratum in Erratum to: Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. [Intensive Care Med. 2015].

doc. MUDr. Jan Beneš, Ph.D.

✉ benesj@fnplzen.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 3. 6. 2018

Přijato po recenzi 28. 1. 2019

Význam ultrasonografického vyšetření v diagnostice akutních stavů

Martin Balík

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Ultrasonografie významně rozšiřuje diagnostiku a zefektivňuje management akutních onemocnění. Přibývajícím množstvím publikací potvrzuje fakt, že kvalifikovaní intenzivisté s odborným zázemím v interně a anesteziologii mohou zajistit přesnou, bezpečnou a obsažnou diagnostiku hemodynamiky s pomocí echokardiografie. Intenzivisté zapojení do managementu kriticky nemocných si jsou vědomi všech klinických a laboratorních parametrů a měli by být schopni interpretovat echokardiografické vyšetření komplexním způsobem a s okamžitou aplikací pro další terapii. Vyšetření plic a pleurální dutiny, kvantifikace pleurální tekutiny a případné vyloučení ventrálního pneumotoraxu by mělo být integrální součástí transtorakálního echokardiografického vyšetření. Vyšetření břicha u sepsy nejasné etiologie, náhlých příhod břišních či u renálního selhání může nasměrovat další diagnostické a terapeutické kroky u kriticky nemocného pacienta. Časový faktor je zvláště naléhavý u šokových stavů a příjmu těžkých traumat, u nichž přežití pacienta závisí z velké části na správně zvoleném diagnostickém algoritmu. Zde má ultrasonografie nezastupitelnou roli. Vyšetření též pomáhá před provedením perkutánní dilatační tracheostomie, podobně lze zaměřit centrální žílu před kanylací u rizikového pacienta a ušetřit ho transfuze destiček. Již zavedenou roli má ultrasonografie ve vyšetřování cévního systému při poruchách perfuze a suspektní žilní trombóze. Transkraniální dopplerovská sonografie je významnou pomůckou v diagnostice průtoku krve mozkem, zvláště u cévních mozkových příhod a intrakraniální hypertenze. Pořizovací cena multimodálního ultrasonografického přístroje je značná. Tento přístroj však v rukou erudovaného intenzivisty může zachránit život pacienta a ušetřit čas, komplikace a finanční náklady celému oddělení.

Klíčová slova: echokardiografie – hrudní ultrasonografie – sepsy – transkraniální dopplerovská sonografie – trauma – ultrasonografie

Importance of ultrasound examination in diagnosing acute conditions

Summary

Availability of an ultrasound device at the critical care setting significantly enhances possible diagnostic ways and makes the management of critically ill patients more effective. Growing amount of papers confirms that qualified intensivists with background in medicine and anaesthesiology may provide accurate, safe and extensive diagnosis of the haemodynamic system with the aid of echocardiography. Examination of lungs, pleural space, quantification of pleural fluid and eventual exclusion of ventral pneumothorax should be an integral part of transthoracic echocardiographic examination. Interrogation of abdomen in sepsis of unknown origin, acute abdominal syndrome or in acute renal failure may direct further diagnostic and therapeutic steps in critically ill patient. Time factor is particularly important in shock and during admission of severe trauma where patient's survival depends on correctly launched diagnostic algorithm. Ultrasound plays a key role here. Interrogation with ultrasound helps also before performing a percutaneous dilatational tracheostomy. The same technique may locate a vessel before cannulation in high risk patient and avoid potential complication and also unnecessary transfusion of platelets. Ultrasound has an established role in exploration of vessels in perfusion disorders and suspected deep venous thrombosis. Transcranial Doppler ultrasonography is an important aid in diagnostics of cerebral blood flow particularly in subarachnoid bleeding and intracranial hypertension. The cost of multimodal ultrasonic device is substantial however, the device may save a life of a patient and save time, complications and costs for the department in the hands of a skilled intensivist.

Key words: chest ultrasonography – echocardiography – sepsis – transcranial Doppler ultrasonography – trauma – ultrasonography

Úvod

Tento článek má za úkol nastínit možnosti využití multimodálního ultrasonografického přístroje (obr. 1) v prostředí akutní medicíny. Cílem je stimulovat zájem o ultrasonografii a poukázat na již navržené postupy a algoritmy, které by mohly intenzivistům a internistům v přípravě k atestaci z intenzivní medicíny pomoci v jejich každodenní praxi.

Echokardiografie

Rutinní aplikace echokardiografie v intenzivní medicíně významně rozšiřuje diagnostické a následně terapeutické možnosti poruch hemodynamiky. Vyšetření může diagnostikovat ventrikulární systolickou a diastolickou funkci, přítomnost, nebo absenci myokardiální ischemie, preload, afterload, pravé srdce a plicní hypertenzi, poruchu chlopenního aparátu (obr. 2), přítomnost vegetací, patologie aorty (obr. 3), interakci s ventilací, onemocnění perikardu, septální defekty, pleurální výpotky a nemoci mediastinu. Echokardiografie může být prováděna u každého hemodynamicky nestabilního pacienta, dále v případě respiračního selhání nebo v diferenciální diagnostice srdečního selhání, bolestí na hrudi, arytmií, šelestů, kardiomegalie nebo u podezření na centrální či periferní embolizace. Echokardiografie má zásadní význam pro diagnostiku preload a plicních tlaků u respiračně selhaných pacientů, podobně nelze bez echokardiografie správně indikovat různé formy podpor cirkulace a respiračního aparátu ve formě extrakorporální membránové oxygenace (ECMO). Vyšetření je rychlé, neinvazivní a může být libovolně opakováno u lůžka pacienta. V praxi obvykle zahajujeme transtorakální echokardiografií (TTE). Vedle primárních indikací k TEE v průměru 6 % pacientů s podporou umělou

plicní ventilací vyžaduje rozšíření vyšetření o transesofageální echokardiografii (TEE), vlastní data autora. TEE je prováděno primárně pro diagnostiku endokarditidy, vyšetření aorty, zdroje embolie, vyloučení intrakardiálního zkratu, při vyšetřování chlopenních protéz a někdy u dárcovského srdce před transplantací.

S ohledem na možnosti, které metodika nabízí, považuje autor tohoto článku za vhodné provádění komplexního vyšetření tak, jak je známe z echokardiografických laboratoří s přihlédnutím k hemodynamickým specifikům kriticky nemocných pacientů [1]. Kompletní echokardiografické vyšetření kriticky nemocných by mělo

Obr. 2. Vyšetření TEE pacientky resuscitované pro arytmií, příjmové vyšetření odhalilo těsnou aortální stenózu (AVAi 0,4 cm²). Vyšetření TEE ze středního jícnu – nahoře levá síň, v centru těžce degenerovaná aortální chlopeň, která byla 2. den po příjmu nahrazena protézou



Obr. 1. Příklad multimodálního ultrasonografického přístroje vybaveného transtorakální, abdominální a lineární sondou (GE Vivid S6)



Obr. 3. Vyšetření TEE: příjem pacienta s polytraumatem – v mediastinu nejasný stín a na CT rozšíření aorty. Na TEE je patrna v levé dolní části (z pohledu pacienta) sektoru barevného dopplerovské sonografie traumatická disekce sestupné aorty s pravým lumen, turbulence v horní části je vstup do falešného lumen. Pacient podstoupil urgentní stenting



zahrnout následující položky: preload, globální a segmentální kontraktilitu, diastolickou funkci, afterload, poruchy chlopenního aparátu, srdeční výdej, pravé srdce, plicnici a plicnicový tlak, patologie aorty, perikardu a vyšetření pleurální dutiny (tab). Rutinně vyšetřujeme minimálně 10–11 zobrazení transtorakálně a 12–20 zobrazení u transezofageálního vyšetření [1]. Transtorakální vyšetření nemá kontraindikaci, u jícnového jsou relativní kontraindikací krvácení z úst a horního gastrointestinálního traktu, stavy po jícnové a žaludeční chirurgii, jícnové varixy, cervikální spinální trauma, dále je vyšetření třeba zvážit u endoskopicky zavedené nazojejunální sondy.

V rámci rutinního hemodynamického monitorování je echokardiografie nejpřírodnější pro diagnostiku a terapii u nejasné hemodynamické nestability. Aplikace echokardiografie objasnila 70 % příčin a vedla k okamžitému chirurgickému výkonu u 22 %. Frekvence následné katetrizace plicnice byla 35 % u všech hypotenzních pacientů [2]. Příspěvek echokardiografie pro diagnostiku byl popsán nejen pro změny terapie u 40 % pacientů bez plicnicového katétru (Pulmonary Artery Catheter – PAC), ale i u 40–50 % pacientů s již zavedeným PAC bez ohledu na základní diagnózu [3,4]. Zdá se, že provozování echokardiografie u všech hemodynamicky nestabilních pacientů redukuje potřebu zavádět PAC, která může být přibližně na polovině průměrné frekvence zavádění PAC v evropských jednotkách intenzivní péče [5,6]. Potřeba zavádění PAC a kontinuálního monitoringu tlaků v plicnici může být limitována pro stavy hemodynamické nestability kardiálního původu, jiné příčiny mohou být zvládnuty jen s pomocí echokardiografie. Tento postup může na druhou stranu přinést zvýšení morbidit a mortalit ve skupině monitorované s pomocí PAC, protože méně závažně nemocní pacienti budou zvládnuti jen s pomocí intermitentní echokardiografie. Pokud pomíme vysoké pořizovací náklady, echokardiografie je jako rutinní postup lacinější než PAC. Multimodální ultrasonografický přístroj vybavený TEE sondou by měl být součástí všech větších jednotek intenzivní péče. Jeho

pořízení bude následně snadno odůvodněno vysokým počtem diagnostikovaných a léčených pacientů a s tím souvisejícími úsporami na plicnicových katétrech, RTG materiálu a krevních destičkách bez ohledu na okamžitou a téměř kompletní diagnostiku kardiovaskulárního systému.

V akutních situacích může být kardiolog nebo sonografista obtížně dosažitelný po 24 hod denně. Přibývající množství publikací potvrzuje fakt, že kvalifikovaní intenzivisté mohou zajistit přesnou, bezpečnou a obsažnou diagnostiku hemodynamiky s pomocí TEE a TTE. Intenzivisté zapojení do managementu kriticky nemocných si jsou vědomi všech klinických a laboratorních parametrů a měli by být schopni interpretovat echokardiografické vyšetření komplexním způsobem a s okamžitou aplikací pro další terapii. Provozování echokardiografie však vyžaduje dokonalou znalost instrumentária a principů srdeční ultrasonografie. Spojeným úsilím European Society of Cardiology a European Society of Cardiothoracic Anaesthetists vznikla v roce 2004 kurikula pro trénink v transtorakální a transezofageální echokardiografii. Podmínkou získání akreditace je v obou případech splnění předepsaného log book a echo praxe po dobu 1 roku, dále multiple choice test a video test. Evropská společnost intenzivní medicíny (European Society of Intensive Medicine – ESICM) zahájila v roce 2016 zkoušení European Diploma in Critical Care Echocardiography (EDEC), který je první akreditační zkouškou kombinující TTE (100 vyšetření) a TEE (35 vyšetření) v log book. Teoretická zkouška sestávající z MCQ testu a video testu je doplněna praktickou zkouškou na trenažeru. Všechny tyto snahy umožnit nejen kardiologům kvalifikační zkoušku z echokardiografie by měly stimulovat trénink intenzivistů v aplikaci srdeční ultrasonografie [7,8].

Hrudní ultrasonografie

Vyšetření hrudníku by nemělo být limitováno pouze na echokardiografii. Odhad stupně a rozsahu alveolární konsolidace je možný s pomocí TEE [9]. Vyšetření ple-

Tab. Základní echokardiografické vyšetření u kriticky nemocného

položky základního hemodynamického monitoringu	základní výstupy hemodynamického vyšetření
preload	úprava infuzní strategie
kontraktilita globální a segmentální srdeční výdej	primární systolické selhání – systolická funkce LK
diastolická funkce	primární diastolické selhání – plicní tlaky sekundární diastolické selhání – systolický funkce a plicní tlaky
afterload	odhad stupně vazodilatace
pravé srdce a plicnice	selhání PK – systolická funkce, plicní tlaky a afterload – pleurální a plicní patologie, UPV
chlopně	závažná chlopenní vada
perikard	tamponáda
aorta	výduř, disekce, trauma
pleura, plicní parenchym	výpotky, pneumotorax, atelektázy

LK – levá komora srdeční PK – pravá komora srdeční UPV – umělá plicní ventilace

urální dutiny, kvantifikace pleurální tekutiny a případné vyloučení ventrálního pneumotoraxu s pomocí TTE by mělo být integrální součástí transtorakálního echokardiografického vyšetření. Adekvátní drenáž pleurální dutiny lze považovat za součást „open lung concept“ a může být velmi efektivně iniciována a provedena na podkladě ultrasonografického (USG) vyšetření [10,11]. Podobně patologie bránice lze nejlépe ověřit s pomocí bedside USG vyšetření.

Prevalence výpotků na intenzivní péči je vysoká a u interních pacientů se pohybuje mezi 15–62 % [12]. Hrudní sonografie vykazuje lepší senzitivitu a specifitu pro diagnostiku pleurální tekutiny než RTG vyšetření hrudníku, které má senzitivitu 80–83 %. Je známo, že RTG může „opominout“ 300–500 ml tekutiny [13]. USG navíc vylučuje atelektázu, konsolidaci a zvýšený stav bránice, a tím potencionálně iatrogenizující „torakocentézu“. Je rychlejší než RTG vyšetření, může být libovolně opakována u lůžka pacienta a má významně nižší frekvence komplikací než u punkcí bez USG asistence [14–16]. Pacienti s úspěšně provedenou torakocentézou mají trend ke kratšímu pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP/Intensive Care Unit – ICU) a nižší mortalitu. V případě malých výpotků je na zvažení benefit punkce oproti riziku komplikací jako pneumotorax nebo krvácení, a to zvláště u pacientů na umělé plicní ventilaci (UPV) nebo u trombopenických [17–19]. Z patofyziologie pacientů na umělé plicní ventilaci je zřejmé, že adekvátní drenáž významných pleurálních výpotků udržuje nízký pleurální tlak, udržuje dostatečný transpulmonální tlak a funkční reziduální kapacitu za cenu nižšího peak a plateau airway pressure [20–22].

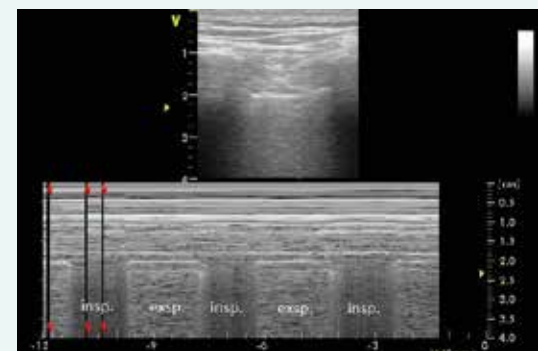
Kromě studií pokoušející se kvantifikovat pleurální tekutinu pomocí USG na spontánně ventilujících ambulantních pacientech [14] byly publikovány studie kvantifikující pleurální tekutinu i u kriticky nemocných pacientů [23] a u pacientů na umělé plicní ventilaci [24,25]. Zkušený intenzivist by neměl mít problém určit i kvalitu vý-

potku, tedy zda se jedná o transudát/exsudát, pyotorax, krev s koaguly nebo zda jsou přítomna septa. Přes tekutinu jako vhodné USG medium lze i určit rozsah konsolidace plicního parenchymu komprimovaného výpotkem. Zobrazení bránice, jater a sleziny před punkcí a určení tloušťky hrudní stěny má význam pro výběr kanyly či interkostálního drénu a bezpečnost punkce. Při tomto postupu se procento úspěšnosti blíží 100 % a frekvence komplikací je 0 % [15,17,19].

Pneumotorax (PNO) je na UPV závažná komplikace vyžadující okamžitou diagnózu. Problémem RTG vyšetření u lůžka pacienta je nízká senzitivita, neboť nezachytí až 30 % pneumotoraxů u pacientů v supinální poloze, z nichž polovina přechází do tenzního pneumotoraxu [26,27]. Celá diagnóza je postavena na vyšetření pleurálních listů pod úrovní žeber jako rozhraní echolucenčních měkkých tkání a echokонтastní vzdušné plíce. Tzv. „pleural sliding“ je navozen posunem listů pleury po sobě v rámci dech cyklu. „Fenomén komety“ vede z pleurální linie vertikálně přes celý sektor a má dynamickou synchronizaci s lung sliding v podobě kyvadlového pohybu. „Lung point“ je rozhraní normálního „sliding“ a jeho absence (zóna separace pleurálních listů plynem svědčí pro pneumotorax), obr. 4. Pro interpretaci je třeba vědět, že amplituda lung sliding se zvyšuje od apexu k bázi a lze obtížně nalézt u HF-IPPV (High-Frequency-Intermittent Positive-Pressure Ventilation), v apnoe, po pleuritidě, talkáži, těžkého emfyzému, fibrózy, kompletní atelektázy, bazálně až u třetiny těžkých případů akutního respiračního distress syndromu (ARDS) a pneumonií (měl by být přítomen ventrálně). Přenos srdeční pulzace „plicní pulz“ je obvykle markantní u atelektáz a nemožnosti vybavit „lung sliding“, oba fenomény mohou být samozřejmě vidět na jedinou u normálního nálezu.

USG má senzitivitu 95% pro diagnostiku PNO, posun pleurálních listů (sliding) má negativní predikční hodnotu 100 % pro diagnostiku PNO [10]. Při nenalezení „lung sliding“ ventrálně nelze PNO vyloučit, ale ani s jistotou potvrdit. Pokud je přítomen klinický nález, je možno jistě rozhodnout o drenáži, nicméně jistotu přinese až nález „lung point“. Při posunu sondy laterálně a dorzálně obvykle nalezneme oblast přechodu „absence sliding s reverberacemi pleurální linie“ ventrálně do obrazu „sliding a fenomén komety“ dorzálně (typicky v oblasti přední a střední axilární linie u ventrálního pneumotoraxu), obr. 4. Tento nález má sice 66% senzitivitu, ale 100% specifitu pro diagnózu PNO [28]. Až 80 % ventrálních radiookultních PNO je diagnostikováno pomocí „lung point“, který určuje i rozsah PNO. Při nepřítomnosti „lung point“ je třeba ověřit přítomnost komet (B linií, viz níže) a/nebo plicního pulzu. Pokud nenalezneme žádný z těchto fenoménů, jedná se s největší pravděpodobností o PNO [29]. Při možnosti hrudního USG vyšetření by tak měla zcela vymizet z praxe pleurální drenáž naslepo v urgentní situaci. Podobně u uzavřeného drénu před vytažením lze vyloučit potřebu pokračující drenáže s pomocí pleurálního nálezu.

Obr. 4. Pneumotorax: lung point detekovaný lineární sondou v přední axilární čáře. M-mode je normální (sea-shore sign) v inspiriu, během nějž se pod sondu nasouvá viscerální pleura. V expiriu je zde pneumotorax (bar-code sign)



Atelektázy a konsolidace plicní tkáně jsou detekovatelné při kontaktu s pleurou (periferní segmenty bazálně) nebo v levé plicí paravertebrálně a bazálně s pomocí TEE [30]. Plicní tkáň je hepatizovaná, ohraničená ostrou hranicí (pleura) a neostrou v hloubce (přechod do vzdušné tkáně). Někdy lze sledovat i dynamický bronchogram jako průnik vzduchu do hepatizované tkáně v inspiriu – typicky (60 %) u infekční alveolární konsolidace (pneumonie). Absence dynamiky bronchogramu je k vidění u atelektáz [9].

Intersticiální syndrom reprezentuje zmnožení tekutiny v interlobulárních septech. Reprezentuje akutní poškození plic (Acute Lung Injury – ALI), ARDS, kardiální plicní edém, pneumonii, exacerbaci chronických intersticiálních procesů. Kromě normálního pleurálního nálezu jsou k vidění difúzní „plicní komety“, typicky pod anterolaterální hrudní stěnou jako B linie. Jejich senzitivita je 93%, specifická 94% pro alveolární intersticiální syndrom [31]. Klinický význam je v časných fázích akutní dušnosti, během nichž je RTG metoda negativní [32]. Jejich zmnožení a zahušťování přes tzv. B4–7 line (II. stupeň) do B3–4 linií (III. stupeň) až k úplnému splynutí do konsolidace parenchymu (IV. stupeň) lze využít k odhadu plicní recitability na IPPV. Platí, že prakticky nikdy nelze očekávat recruitment na IPPV u IV. stupně dorzálně a dorzobazálně a zvláště při nehomogenitě plicního postižení [33]. Tato metoda má oproti monitoringu plicní mechaniky na ventilátoru výhodu monitoringu lokálních změn v příslušných zónách hrudníku a v absenci potřeby pacienta sledovat, nebo dokonce relaxovat. Nevýhodou oproti plicní mechanice je nemožnost někdy odlišit hyperinflaci od recruitmentu.

Vyšetření bránice se provádí na úrovni jater (pravá bránice) a sleziny (levá). Spontánně ventilující pacient nebo na UPV má normální amplitudu pohybu mezi 10–40 mm (bez vlivu výpotků), amplituda < 10 mm, resp. < 5 mm je patologická. Ztluštění bráničního svalu o alespoň 25 % v oblasti kostofrenického úhlu je indikátor normální svalové funkce bráničního svalu [34]. Důležité je zohlednit pleurální fibrotizace, atelektázy, nízké dechové objemy a vzestup intraabdominálního tlaku. Největší význam má vyšetření v péči o pacienty po kardiotorakální chirurgii (n. phrenicus).

Sonografie peritoneální dutiny a retroperitonea pro intenzivisty

Vyšetření abdominální oblasti lze rozdělit na vyšetření peritoneální dutiny a retroperitonea s uropeotickým systémem. Detekce tekutiny v peritoneální dutině je snadná a zahrnuje vyšetření ve všech abdominálních kvadrantech s důrazem na vyšetření Morrisonova prostoru mezi játry a pravou ledvinou, perisplenického prostoru pod levou bránicí, obou parakolických prostorů, obou kyčelních jam a prostorů před a za močovým měchýřem (ideálně při uzavřené močové cévce nebo před vycévkováním). Toto vyšetření je důležitou součástí vyšetření u nejasných šokových stavů, příjmového vyšetření traumat, je velmi přínosné při podezření

na náhlou příhodu břišní nebo při sekvestraci volné tekutiny v břiše u portální hypertenze či pravostranného selhání. Detekce volné tekutiny usnadňuje její nekomplikovanou punkci, což může zásadně změnit další diagnosticko-terapeutický algoritmus, např. diagnostikovat peritonitidu či střevní perforaci. Podobně nám USG cílená punkce umožňuje vyloučit spontánní bakteriální peritonitidu u cirhotiků a při zavedení katétru drenáž peritonea a přímé měření intraabdominálního tlaku u extrémních ascitů. Ideální místo pro punkci je obvykle v dolních kvadrantech, ale je nejspíše dáno aktuálním sonografickým obrazem při vědomí průběhu epigastrických cév v břišní stěně.

USG vyšetření peritoneální dutiny nám umožňuje nejen detekci tekutiny, ale usnadňuje i časnou diagnostiku pneumoperitonea. Pneumoperitoneum je klasicky diagnostikováno jako vzduch pod pravou či levou bránicí. Přesnost RTG se pohybuje mezi 55 % až 85 % v závislosti na poloze pacienta [35,36]. USG vyšetření je založeno na podobném principu jako vyšetření pro pneumotorax. Volný plyn je obvykle na vertexu peritoneální dutiny, tj. typicky supraumbilikálně a okolo jater. Diagnózu může usnadnit pohyb jater s ventilací navozující dynamický obraz intraabdominálních orgánů. Senzitivita tohoto vyšetření dosahuje 93 % a specifická 64 % [35,36].

Samotné vyšetření střevních kliček umožňuje vidět jejich tekutý obsah (při plynném není vyšetření střeva možné), peristaltiku a tloušťku střevní stěny. Pokud není střevo zaplynováno, je možné diagnostikovat ileus nebo třeba megakolon. Vyšetření sleziny umožňuje s určitou přesností monitorovat např. trauma nebo splenické infarkty. Játra jsou rutinní součástí USG vyšetření břicha, při pátrání po zdroji sepse často vyšetřujeme žlučník a žlučový strom. Akutní cholecystitida je diagnostikována při stěně žlučníku > 4 mm (v závislosti na enterálním příjmu), žlučníku distendovaném > 5 cm, pericholecystickém infiltrátu/tekutině a sludge/kamenech u kalkulózního zánětu [37]. Žlučník se někdy vyklenuje z pod jaterního laloku a lze ho punktovat pod kontrolou USG jak transperitoneálně, tak i transhepaticky [38] (obr. 5). Výhody transhepa-

Obr. 5. Hydropický žlučník u akutní pankreatitidy těsně před zavedením pig tail katétru přes okraj pravého jaterní laloku



tálního postupu zahrnují nižší riziko perforace kolon, riziko vypadnutí katétru a úniku žluči do peritonea. Barevná dopplerovská sonografie vylučuje poškození cév při punkci přes jaterní parenchym.

Vyšetření pankreatu je u kriticky nemocných velmi obtížné pro interferenci s plynem v střevních kličkách. Význam ultrasonografie je v možnosti perkutánní drenáže v případě rozsáhlých pseudocyst (obvykle > 5–6 cm v průměru) u pankreatitid, pokud jsou USG vyšetřením dosažitelné a není riziko punkce solidních nekrot, které by implikovaly spíše chirurgickou intervenci [39].

Renální ultrasonografie je často indikována mezi prvními vyšetřeními u renálního selhání pro vyloučení subrenální blokády. Podélný rozměr ledviny a velikost centrálního echokomplexu je nejjednodušeji dosažitelný parametr. V závislosti na věku a pohlaví měří ledvina 9–12 cm, centrální echokomplex 6–7 cm. Komplexní vyšetření s pulzní a barevnou dopplerovskou sonografií v renálních tepnách lze však indikovat i jako možný monitor splachnické perfuze. Akutní tubulární nekróza asociuje se vzestupem rezistivního indexu (RI) [40]. Normální nález pulzní dopplerovskou sonografií na renálních tepnách má významnou diastolickou komponentu charakteristickou pro nízkorezistentní cirkulaci. Nejdůležitější semikvantitativní parametry jsou RI (systolický peak – diastolický peak/systolický peak, normálně 0,5–0,1) a akcelerační čas (Acceleration Time – AcT) systolické fáze. RI nad 0,8 jsou abnormální, ACT by neměl překročit 100 ms. Vyšší hodnoty je třeba interpretovat s ohledem na možnou přítomnost aortální vady, aneurysmata hrudní aorty, stenózu nebo arteriosklerózu renální tepny. Renální hypoperfúze je charakterizována poklesem absolutní výšky systolického průtoku, daleko více však redukcí průtoku v diastole. To má za následek vzestup RI až k maximu 1,0. Někdy lze pozorovat inverzi průtoku v diastole díky vysoké intravaskulární rezistenci při vazokonstrikci v malých periferních cévách.

Toto vyšetření renálních cév nabývá na významu u náhlých příhod břišních, cirhóz a pankreatitid neboť stupeň zhoršení renálního průtoku krve souvisí exponenciálně se vzestupem intraabdominálního tlaku (Intra-Abdominal Pressure – IAP; pokles na polovinu při vzestupu IAP z 18 na 25 mm Hg) [41,42].

Cílené USG vyšetření u šokových stavů a těžkých traumat

I když je koncept „zlaté hodiny“ již 20 let starý, k většině úmrtí na rozsáhlá traumata dochází během prvních desítek minut až hodin po příjmu do nemocnice (až 48 %) [43]. Nejčastěji souvisí se zajištěním dýchacích cest, traumatem hrudníku a hemoragickým šokem [43–45]. Podíl rozsáhlých fatálních traumat mozku je sice významný, jejich primární terapie a reverzibilita je však omezená. Rychlá schopnost ultrasonografie detekovat volnou tekutinu a tuto tekutinu pod kontrolou USG drénovat z něj dělá ideální nástroj pro primární vyšetření šokových stavů. Jedná se především o rychlé cílené vyšetření perikardu, obou pleurálních dutin pro hemotorax a pneu-

motorax a diagnostiku hemoperitonea. Toto vyšetření nezabere více než několik desítek sekund při současném zajišťování pacienta invazivními kanylacemi. V závislosti na objemu krve v drénech a dynamice krvácení je bez dalšího prodloužení indikována torakotomie, v případě hemoperitonea laparotomie. Je třeba si uvědomit, že transport i na blízké CT a postupná diagnostika hrudníku, břiha a hlavy může v závislosti na kvalitě spirální mechaniky a RTG vyšetření vést ke ztrátě času a zhoršení šance na přežití. Toto CT vyšetření je lépe provést až po iniciálním USG vyšetření, které souhrnně tvoří cílené ultrasonografické vyšetření při traumatu (Focused Assessment with Sonography for Trauma – FAST) [46]. Tento koncept během posledních let vytěsnil z použití diagnostickou peritoneální laváž jako iniciální diagnostiku abdominálního traumatu [47] a lze ho použít v diferenciální diagnostice jakéhokoli hemodynamického kolapsu. Masivní hemoperitoneum lze rychle diagnostikovat vyšetřením Morrisonova prostoru v 82–90 % případů, vyšetření je nutné doplnit o perisplenickou oblast, pánev (retrovezikálně a paravezikálně) a parakolické prostory. Negativní FAST obvykle znamená, že pacient má jiný zdroj krvácení než výše uvedené dutiny – nelze vyloučit retroperitoneum, intraparenchymové krvácení či traumatické krvácení do trávicího traktu. Vyšetření je omezeno u obézních a u podkožního emfyzému. Indikace k torakotomii na podkladě množství hemotoraxu jsou známy (> 800 ml jednorázově, nebo pokračující krvácení > 200 ml/hod). Indikace k laparotomii na podkladě sonografické kvantifikace krve v peritoneální dutině je obtížněji definovatelná. Má význam nejvíce v subakutní fázi konzervativně řešených parenchymových traumat primárně diagnostikovaných s pomocí CT (subkapsulární ruptury jater a sleziny). Lze shrnout, že čím těžší je trauma, tím je výtěžnost USG větší. Echokardiografie u traumatu vylučuje kromě hemoperikardu především trauma aorty, v tomto případě při podezření provádíme transezofageální vyšetření (obr. 3).

Zobrazení horních dýchacích cest a trachey

Význam ultrasonografie spočívá v diagnostice polohy ET (endotracheální) kanyly, zvláště při použití biluminální rourky a vyšetření spodiny dutiny ústní a krku před provedením perkutánní dilatační tracheostomie (PDTs). Jestliže je endotracheální kanylka dobře zavedena, vidíme bilaterální pohyb bránice a oboustrannou expanzi plic s posunem pleurálních listů. V případě vyrazení plíce z ventilace je patrný „plicní pulz“ přenesením srdečních pulzací a absenci posunu pleurálních listů. Toto vyšetření nahrazuje auskultační nález a bronchoskopii, která je obtížná při použití úzkých biluminálních rourek. Vyšetření krku před PDTs pomáhá rozhodnout o supraistmické vs infraistmické preparaci kanálu na tracheu a změřit hloubku kanálu, což pomáhá s výběrem vhodného typu tracheostomické kanyly. Přínosná je vizualizace vaskulárních struktur před tracheou. Před výkonem lze pod kontrolou USG povytáhnout ET kanylu mimo místo punkce a měřit průměr trachey pro volbu správné kanyly [48].

Transkraniální dopplerovská sonografie

Význam transkraniálního dopplerovského sonografického vyšetření (Transcranial Doppler – TCD) je v diagnóze a monitoringu vazospazmu u pacientů se subarachnoidálním krvácením (SAH), detekci elevací intrakraniálního tlaku (Intracranial Pressure – ICP), reaktivity na změny ventilace a v diagnóze mozkové smrti.

Vazospazmus se vyskytuje až u 40 % pacientů s aneurymatickým subarachnoidálním krvácením (SubArachnoidal Hemorrhage – SAH) a asociuje s 15–20 % rizikem mozkové ischemie a smrti [49]. Diagnostika spazmu s pomocí TCD je založena na principu inverzního vztahu průtoku krve v arterii k ploše průtokového ústí (lumen arterie) [50]. Se zužováním cévy při spazmu dochází ke zrychlení průtokových rychlostí. Vyšetření z temporálního okna umožňuje vyšetřit a. cerebri media (ACM), a. cerebri anterior (ACA), podobně lze z orbitálního okna vyšetřit intrakraniální část vnitřní karotidy (arteria carotis interna – ACI) a z foraminálního okna suboccipitálně a. cerebri posterior (ACP), vertebrální (AV) a bazilární (AB) tepnu. Submandibulárně lze vyšetřit extrakraniální část ACI. TCD obvykle vyšetřujeme 2. den po SAH pro získání referenčních parametrů. Kontrolní TCD měření pokračuje po prvních 14 dnech. Vazospastická ACM má obvykle rychlosti nad 120 cm/s [12], rychlosti nad 200 cm/s asociují s průměrem ACM < 1 mm (normální průměr ACM je 3 mm). Nižších rychlostí pro diagnózu je třeba pro ACA, pro AV a AB již > 80–95 cm/s. TCD má senzitivitu 38–91 % a specifitu 94–100 % pro detekci vazospazmu na ACM. Extrakraniální vyšetření cervikální ACI je důležité pro stanovení Lindegardova indexu zohledňujícího průtok mozkovými tepnami vůči průtoku extrakraniálně. Nejvyšší rychlost intrakraniálně je v čitateli indexu a nejvyšší rychlost na stejnostranné extrakraniální ACI je ve jmenovateli indexu. Lindegardův index [51] je normálně $1,7 \pm 0,4$ [52] a s ohledem na anatomické odchylky v populaci je důležité stanovení individuální výše tohoto

indexu před obdobím vazospazmů. ACM/cervikální ACI index > 3 implikuje středně významný proximální ACM vazospazmus, index > 6 se asociuje s těžkým vazospazmem. U AB je těžký vazospazmus již při indexu (vůči extrakraniální části AV) > 3. Kompletní vyšetření ACM, ACI a ACA je výtěžnější než izolované vyšetření ACM.

U mozkového edému v rámci kraniocerebrálního poranění byl při hodnotách CPP < 70 mm Hg nalezen vztup v TCD indexu pulsatility (pulsatility index = [peak systolic velocity – end-diastolic velocity]/timed mean velocity). Podobně byl nacházen vztah umožňující odvodit CPP z TCD vyšetření [53], jehož přesnost závisí na korelaci ACM průtoků a celkových průtoků mozkem. Zhoršení reaktivity na změny pCO_2 a ztráta tlakové autoregulace asociuje se špatným neurologickým výsledkem po kraniocerebrálním poranění [54]. TCD lze použít k měření reaktivity na změny CO_2 reaktivity a tlakové autoregulace, což může intenzivistům umožnit upravit CPP a UPV pro individuálního pacienta.

Diagnóza mozkové smrti zahrnuje krátké systolické průtoky s obráceným nebo žádným průtokem v diastole nebo průtok není TCD detekovatelný vůbec (obr. 6). TCD má pro diagnózu mozkové smrti 98% specifitu a 75% senzitivitu [55]. Význam vyšetření v našich podmínkách je od roku 2013 pro diagnostiku mozkové smrti pomocí USG jako metody doplňující klinické vyšetření. Odpadá tím na invazivitu, kontrast, transport a náklady náročnější angiografie či scintigrafie.

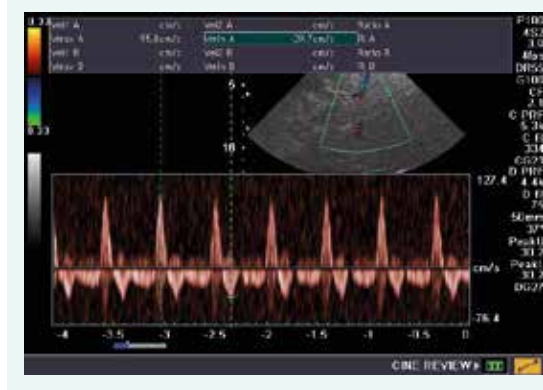
Vyšetření cévního systému

USG vyšetření pro suspektní žilní trombózu spočívá ve verifikaci zachovaného lumen žíly a jeho kolapsibility při přímém tlaku sondou. V případě trombu lumen nekolabuje. Vyšetření pokračuje aplikací „duplexní sonografie“ neboli kombinací 2 modalit: barevné a pulzní dopplerovské sonografie. Po zaměření základních hodnot vyšetřující zvedne končetinu nebo zmáčkne periferii (lýtko) a sleduje odpověď v dopplerovském vyšetření. Chronický trombus je více echogenní, může být i centrálně rekanalizován. Tromby obvykle hledáme v oblasti dolních končetin, dolní duté žíly, jater a zkušený sonografista v oblasti pánve. V prostředí intenzivní péče však nacházíme významné procento trombóz i v oblasti horní hrudní apertury související s kanylacemi centrálního žilního systému. Práce uvádějí, že až 18 % všech hlubokých žilních trombóz pochází z oblasti horních končetin [56].

Kanylace a jiné invazivní cévní postupy pod kontrolou USG

U pacientů s rizikem krvácení je na místě před rizikovou kanylací využít možnosti zaměření centrální žíly nebo arterie např. s pomocí lineární sondy. V ideálním případě takový postup ušetří pacienta transfuze destiček. Kanylaci lze provést pod přímou kontrolou USG s pomocí speciálního sterilního nástavce na sondu do kterého se vkládá punkční jehla nebo s nepřímou kontrolou, kdy kanylujeme po označení průběhu žíly (obr. 7). Problém při přímé kontrole je v transversálním zaměření cévy, kdy

Obr. 6. Transkraniální dopplerovská sonografie u pacientky s klinickým nálezem mozkové smrti, který byl vzápětí verifikován angiograficky. V diastole patrný reverzní průtok na pravé a. cerebri media



kontrastní bod v žíle lze považovat za hrot, ale stejně dobře se může jednat o část jehly za hrotem.

Důležitost zaměření např. vnitřní jugulární žíly u rizikových pacientů dokumentují anatomické práce nacházející tuto cévu na úrovni vrcholu větvení sternálníhoho a klavikulárního úponu m. sternocleidomastoideus přibližně v 5 % mediálně od společné karotidy, v 15 % před společnou karotidou, v 80 % laterálně od ní a s četností 0–9 % za ní [57]. Dále trvající kanylace s pomocí USG se tedy může vyplatit v podobě nižšího počtu komplikací [58]. Vedle pacientů s trombocytopenií, koagulopatií, či anamnézou obtížné kanylace jsou v tomto případě absolutní indikace k USG navigované kanylaci. Těmi jsou kanylace arteriálního systému u pacienta bez pulzatičního srdečního výdeje na veno-arteriální extrakorporeální membránové oxygenaci (Veno-Arterial-Extracorporeal Membrane Oxygenation – VA-ECMO) a progradní kanylace a. femoralis superficialis k zajištění periferní perfuze u pacientů s femorální inzercí VA-ECMO.

Zavedení externí stimulace patří mezi základní dovednosti intenzivisty, na které někdy závisí přežití pacienta. Nasměrování bipolární elektrody přes trikuspidální chlopek do hrotu pravé komory usnadňuje transthorakální echokardiografie, zvláště v apikální 4 komorové projekci nebo v parasternální projekci na vtokový trakt pravé komory.

Intraortální balonkovou kontrapulzaci lze velmi dobře zavádět pod kontrolou echokardiografie, při níž supraklavikulárně či transezofageálně můžeme optimálně umístit konec balonu pod odstup levé a. subclavia.

Podobně verifikace polohy ECMO kanyl je ideálně prováděna s pomocí TTE (VV-ECMO s kanylací ze dvou míst, VA-ECMO), nebo s asistencí TEE (VV-ECMO s kanylací dual lumen kanylou z v. jugularis interna).

Závěr

Požizovací cena multimodálního ultrasonografického přístroje je značná. Tento přístroj však v rukou erudova-

ného intenzivisty může zachránit život pacienta a ušetřit čas, komplikace a náklady celému oddělení. Výstupy rozsáhlého spektra vyšetření jsou okamžitě aplikovány lékařem, který vyšetření provádí, pacient je ušetřen často komplikovaného transportu na CT, radiační a kontrastní zátěže. Současný rozvoj ultrasonografických metod v intenzivní péči slibuje další aplikace v dosud neprobádaných oblastech. Tento článek nabízí přehled ultrasonografických aplikací, které budou vyžadovat další výzkum a zavádění protokolů které dnes nelze odvodit z běžných postupů v kardiologii či radiologii.

Práce využívá data z ultrazvukových přístrojů pořízených s grantovou podporou EU – projekt reg. No. CZ.2.16/3.1.00/21565 OP Prague Competitiveness.

Literatura

- Balík M. Echokardiografie u kriticky nemocného. Anesteziologie a intenzivní medicína 2006; 17(2): 116–122.
- Colreavy FB, Donovan K, Lee KY et al. Transesophageal echocardiography in critically ill patients. Crit Care Med 2002; 30(5): 989–996.
- Poelaert J, Trouerbach J, De Buyzere M et al. Evaluation of Transesophageal Echocardiography as a Diagnostic and Therapeutic Aid in a Critical Care Setting. Chest 1995; 107(3): 774–779.
- Benjamin E, Griffin K, Leibowitz AB et al. Goal-directed Transesophageal echocardiography performed by intensivists to assess left ventricular function: comparison with pulmonary artery catheterization. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998; 12(1): 10–15.
- Balík M, Pažout J, Fric M et al. Echokardiografie jako součást managementu hemodynamiky v intenzivní péči. Anesteziologie a neodkladná péče 2001; 12(3): 120–124.
- Vincent JL, Dhainaut JF, Petret C et al. Is the pulmonary artery catheter misused? A European view. Crit Care Med 1998; 26(7): 1283–1287.
- Cholley B, Mayo P, Poelaert J et al. [Expert Round Table on Ultrasound in ICU]. International expert statement on training standards for critical care ultrasonography. Intensive Care Med 2011; 37(7): 1077–1083. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2246-9>>.
- Vieillard-Baron A, Mayo PH, Vignon P et al. International consensus statement on training standards for advanced critical care echocardiography. Intensive Care Med 2014; 40(5): 654–666. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3228-5>>.
- Lichtenstein D, Lascols N, Meziere G et al. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in critically ill. Intensive Care Med 2004; 30(2): 276–281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-003-2075-6>>.
- Lichtenstein D, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill: lung sliding. Chest 1995; 108(5): 1345–1348.
- Balík M, Plasil P, Waldauf P et al. Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med 2006; 32(2): 318. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-0024-2>>.
- Sahn SA. Pleural disease in critically ill patient. In: Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM (eds). Intensive Care Medicine. Lippincott Raven: Philadelphia 1999: 710–727.
- Coppage L, Jolles H, Henry DA. Imaging of the chest in the intensive care setting. In: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A et al (eds). Textbook of critical care. Saunders: Philadelphia 1995: 332–347.
- Eibenberger KL, Dock WJ, Ammann ME et al. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. Radiology 1994; 191(3): 681–684. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/radiology.191.3.8184046>>.

Obr. 7 Levá vnitřní jugulární žíla přibližně na úrovni vrcholu větvení sternálníhoho a klavikulárního úponu m. sternocleidomastoideus, okrouhlé lumen pod ní a mediálně (z pohledu pacienta) je levá společná karotida



15. Mayo PH, Goltz HR, Tafreshi M et al. Safety of Ultrasound-Guided Thoracentesis in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Chest* 2004; 125(3): 1059–1062.
16. Jones PW, Moyers JP, Rogers JT et al. Ultrasound-Guided Thoracentesis 2003. Is It a Safer Method? *Chest* 2003; 123(2): 418–423.
17. Fartoukh M, Azoulay E, Galliot R et al. Clinically Documented Pleural Effusions in Medical ICU Patients. How Useful Is Routine Thoracentesis? *Chest* 2002; 121(1): 178–184.
18. Barter T. The Evaluation of Pleural Effusion. *Chest* 1994; 106(4): 1209–1214. Erratum in *Chest* 1995; 107(2): 592.
19. Lichtenstein D, Hulot JS, Rabiller A et al. Feasibility and safety of ultrasound-aided thoracentesis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 1999; 25(9): 955–958.
20. Gattinoni L, Vagginelli F, Chiumello D et al. Physiologic rationale for ventilator setting in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2003; 31(4 Suppl): S300–S304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000057907.46502.7B>>.
21. Ahmed SH, Ouzounian SP, Dirusso S et al. Hemodynamic and Pulmonary Changes after Drainage of Significant Pleural Effusions in Critically Ill, Mechanically Ventilated Surgical Patients. *J Trauma* 2004; 57(6): 1184–1188.
22. Talmor M, Hydo L, Gershenwald JG et al. Beneficial effects of chest tube drainage of pleural effusion in acute respiratory failure refractory to PEEP ventilation. *Surgery* 1998; 123(2): 137–143.
23. Vignon P, Chastagner C, Berkane V et al. Quantitative assessment of pleural effusion in critically ill patients by means of ultrasonography. *Crit Care Med* 2005; 33(8): 1757–1763.
24. Roch A, Bojan M, Michelet P et al. Usefulness of Ultrasonography in Predicting Pleural Effusions > 500 ml in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Chest* 2005; 127(1): 224–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.1.224>>.
25. Peris A, Tutino L, Balík M et al. The use of point-of-care bedside lung ultrasound significantly reduces the number of radiographs and computed tomography scans in critically ill patients. *Anesth Analg* 2010; 111(3): 687–692. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181e7cc42>>.
26. Tocino IM, Miller MH, Fairfax WR. Distribution of pneumothorax in the supine and semirecumbent critically ill adult. *Am J Roentgenol* 1985; 144(5): 901–905. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.144.5.901>>.
27. McGonigal MD, Schwab CW, Kauder DR et al. Supplemented emergent chest CT in the management of blunt torso trauma. *J Trauma* 1990; 30(12): 1431–1435.
28. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman R et al. The „lung point“: an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med* 2000; 26(10): 1434–1440.
29. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M et al. International Liaison Committee on Lung Ultrasound for International Consensus Conference on Lung Ultrasound (2012) International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38(4): 577–591. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>>.
30. Tsubo T, Yatsu Y, Suzuki A et al. Daily changes of the area of density in the dependent lung region – evaluation using transesophageal echocardiography. *Intensive Care Med* 2001; 27(12): 1881–1886. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-001-1115-3>>.
31. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman R et al. The comet-tail artifact: an ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(5): 1640–1646. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.156.5.96-07096>>.
32. Lichtenstein D, Meziere G. Ultrasound diagnosis of an acute dyspnea. *Crit Care* 2003; 7(Suppl 2): P189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc2078>>.
33. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M et al. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(3): 341–347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201003-0369OC>>.
34. Matamis D, Soilemezi E, Tsagourias M et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients. Technique and clinical applications. *Intensive Care Med* 2013; 39(5): 801–810. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-013-2823-1>>.
35. Chen SC, Yen ZS, Wang HP et al. Ultrasonography is superior to plain radiography in the diagnosis of pneumoperitoneum. *Br J Surg* 2002; 89(3): 351–354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.02013.x>>.
36. Chen SC, Wang HP, Chen WJ et al. Selective use of ultrasonography for the detection of pneumoperitoneum. *Acad Emerg Med* 2002; 9(6): 643–645.
37. Ralls PW, Colletti PM, Lapin SA et al. Realtime sonography in suspected acute cholecystitis: Prospective evaluation of primary and secondary signs. *Radiology* 1985; 155(3): 767–771. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/radiology.155.3.3890007>>.
38. Kadir S. Teaching Atlas of Interventional Radiology: Non-Vascular Interventional Procedures. Thieme: New York 2006. ISBN 978-1588900562.
39. Malecka-Panas E, Juszyński A, Chrzastek J et al. Pancreatic fluid collections: Diagnostic and therapeutic implications of percutaneous drainage guided by ultrasound. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(21): 873–878.
40. Platt JF. Doppler ultrasound of the kidney. *Semin Ultrasound CT MR* 1997; 18(1): 22–26.
41. Sugrue M, Jones F, Deane SA et al. Intraabdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment. *Arch Surg* 1999; 134(10): 1082–1085.
42. Kirkpatrick AW, Colistro R, Fox DL et al. Renal arterial resistive index response to intra-abdominal hypertension in a porcine model. *Crit Care Med* 2007; 35(1): 207–213.
43. Maio RF, Burney RE, Gregor MA et al. A study of preventable trauma mortality in rural Michigan. *J Trauma* 1996; 41(1): 83–90.
44. Papadopoulos IN, Bukis D, Karalas E et al. Preventable prehospital trauma deaths in a Hellenic urban health region: An audit of prehospital trauma care. *J Trauma* 1996; 41(5): 864–869.
45. Esposito TJ, Sanddal ND, Hansen JD et al. Analysis of preventable trauma deaths and inappropriate trauma care in a rural state. *J Trauma* 1995; 39(5): 955–962.
46. Scalea TM, Rodriguez A, Chiu WC et al. Focused assessment with sonography for trauma (FAST): Results from an international consensus conference. *J Trauma* 1999; 46(3): 466–472.
47. Wherrett LJ, Boulanger BR, McLellan BA et al. Hypotension after blunt abdominal trauma: The role of emergent abdominal sonography in surgical triage. *J Trauma* 1996; 41(5): 815–820.
48. Sustic A, Zupan Z, Esskinja N et al. Ultrasonography guided percutaneous tracheostomy with dilatation forceps after anterior cervical spine fixation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(10): 1078–1080.
49. Bleck TP. Rebleeding and vasospasm after SAH: New strategies for improving outcome. *J Crit Illn* 1997; 12: 572–582.
50. Seiler R, Grolimund P, Huber P. Transcranial Doppler sonography: An alternative to angiography in the evaluation of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Radiol Suppl* 1986; 369: 99–102.
51. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ et al. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 100(1–2): 12–24.
52. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57(6): 769–774. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3171/jns.1982.57.6.0769>>.
53. Steiner LA, Balestreri M, Johnston AJ et al. Sustained moderate reductions in arterial CO2 after brain trauma time-course of cerebral blood flow velocity and intracranial pressure. *Intensive Care Med* 2004; 30(12): 2180–2187. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2463-6>>.
54. Lee JH, Kelly DF, Oertel M et al. Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head

injury: A transcranial Doppler study. J Neurosurg 2001; 95(2): 222–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0222>>.

55. Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M et al. Utility of transcranial Doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: Two sides of the coin. Transplantation 2004; 77(1): 71–75. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.TP.0000092305.00155.72>>.

56. Blaivas M. Ultrasound in the detection of venous thromboembolism. Crit Care Med 2007; 35(5 Suppl): S224–S234.

57. Maecken T, Grau T. Ultrasound imaging in vascular access. Crit Care Med 2007; 35(5 Suppl): S178–S185.

58. Randolph A, Cook D, Gonzales C et al. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: A meta-analysis of the literature. Crit Care Med 1996; 24(12): 2053–2058.

doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D., EDIC

✉ martin.balik@vfn.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 31. 5. 2018

Přijato po recenzi: 28. 1. 2019

Tekutinová léčba u akutních stavů pro neintenzivisty

Martin Matějovič^{1,2}, Jan Horák^{1,2}, Martin Harazim^{1,2}, Thomas Karvunidis^{1,2}, Jaroslav Raděj^{1,2}, Ivan Novák¹

¹I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

²Biomedicínské centrum LF UK, Plzeň

Souhrn

Nitrožilní podávání tekutin představuje vůbec nejčastější léčebnou intervenci u akutně hospitalizovaných nemocných. Jsou podávány s cílem resuscitace krevního oběhu u šokových stavů, k náhradě pokračujících ztrát tekutin nebo jako udržovací infuze při nemožnosti fyziologického příjmu tekutin. Infuzní roztoky používané k tekutinové léčbě je nutné považovat za léčebný přípravek. Nesprávně vedená tekutinová léčba negativním způsobem ovlivňuje individuální klinický výsledek pacienta. Ten může být důsledkem špatně zvoleného množství nebo nevhodným složením pro danou klinickou situaci. Preskripce nitrožilních tekutin zahrnuje rozvahu o typu, složení, dávce, rychlosti podání a možné toxicitě konkrétního roztoku. Balancované krystaloidní roztoky jsou pro většinu akutních stavů první volbou. Potřeba tekutin se v průběhu akutních stavů dynamicky vyvíjí. Nekontrolovaná kumulativní pozitivní bilance je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou.

Klíčová slova: infuzní roztoky – koloidy – krystaloidy – tekutinová resuscitace

Intravenous fluid therapy in acutely ill patients for non-intensivists

Summary

Intravenous fluid therapy is the most frequent therapeutic intervention in acutely hospitalized patients. They are administered in order to resuscitate the circulation in hypovolemia-associated shock states, to compensate for an impending or existing fluid extracellular deficit, or as a maintenance infusion if the patient is incapable of taking fluid by other means. Any fluid should be prescribed with the same caution as with any other drug. Errors in fluid therapy adversely affect patient – centered outcome. This may be the result of an incorrectly selected amount or inappropriate fluid composition for a given clinical situation. Prescribing intravenous fluids is a complex process involving a decision on the type, composition, dose, rate and possible toxicity of the particular solution. Balanced crystalloid solutions are the first choice for most acute conditions. The need for fluids dynamically changes over time in acutely ill patients. Uncontrolled cumulative positive balance is associated with substantial morbidity and mortality.

Key words: colloids – crystalloids – fluid resuscitation – fluid therapy

Stručná historie tekutinové léčby

Počátky tekutinové léčby se vztahují k 19. století. Největším impulzem pro rozvoj nitrožilní léčby tekutinami bylo období epidemie cholery. Thomas Latta prvně popsal v Lancetu v roce 1832 použití solného roztoku v léčbě pacientů trpících cholerou. V roce 1880 Sydney Ringer pozoroval odlišné fyziologické účinky roztoků různého složení elektrolytů na žabí srdce. O 58 let později americký pediatr Alexis Hartmann přidal do původního Ringerova roztoku laktát s cílem zmírnit jeho acidifikující důsledky a vznikl roztok známý jako laktátový Ringerův roztok nebo také jako Hartmannův roztok. Z obavy před důsledky podávání velkého množství laktátu byl posléze laktát nahrazen acetátem a vznikl tzv. Ringer's acetate roztok. Konečně na konci 80. let 20. století byl

registrován roztok Plasma-lyte, jehož biochemické složení se mělo co nejvíce přiblížit složení lidské plazmy. Rozvoj technologií umožňujících frakcionaci plné krve v roce 1941 umožnil první použití roztoku lidského albuminu k tekutinové resuscitaci raněných při útoku na Pearl Harbor. Omezená dostupnost a vysoká cena albuminu podnítila rozvoj dnes již nepoužívaných dextranů a zejména nové skupiny tzv. semisyntetických koloidů – roztoků na bázi hydroxyetylskrubu nebo želatiny.

Terminologie tekutinové terapie

Při preskripci tekutinové léčby je v první řadě nutné pojmenovat základní cíl, kterého intravenózními roztoky chceme dosáhnout. Existují 4 hlavní indikace, které určují vlastní strategii tekutinové léčby.

Tekutinová resuscitace neboli náhrada akutní ztráty cirkulujícího objemu

Cílem je rychlá obnova euvolemie k dosažení fyziologické hemodynamiky a zajištění normalizace tkáňové perfuze. Primárním kompartmentem, na který je objemová náhrada zaměřena, je v tomto případě intravaskulární prostor (tj. korekce hypovolemie).

Udržovací infuze

Cílem je zajištění vodní a elektrolytové homeostázy při nemožnosti dosažení požadovaného příjmu tekutin a/nebo elektrolytů perorální cestou nebo jinou cestou s využitím zažívacího traktu. Infuzí se mají pokrýt základní denní potřeby pacienta.

Náhrada deficitu extracelulárních anebo intracelulárních tekutin

Cílem je korekce tekutinového deficitu, který je důsledkem nadměrných ztrát nebo redistribuce a nemůže být dostatečně kompenzován přirozenou cestou. Příkladem jsou nadměrné ztráty tekutin/elektrolytů zažívacím traktem (stomie, sondy, drény, píštěle nebo průjmy), močí (např. diabetes insipidus, osmotická diuréza, polyurická fáze), pocením nebo redistribucí tekutin do třetího prostoru (akutní pankreatitida, crush syndrom apod).

Tekutinová výzva

Cílem je posouzení reakce krevního oběhu na tekutiny (tzv. fluid responsiveness). Obvykle se provádí podáním bolusu tekutin (minimálně 4 ml/kg hmotnosti, obvykle 500–1 000 ml) za co nejkratší časové období (15–30 min). Pozitivní odpověď na tekutinovou výzvu je myšleno významné (obvykle definováno jako 15 %) zvýšení tepového objemu, resp. srdečního výdeje nebo jejich ekvivalentů. Informuje nás, zda lze podáním tekutiny očekávat zvýšení srdečního výdeje. Test sám o sobě však neodpovídá na zásadní klinickou otázku, tj. zda zvýšení srdečního výdeje zvýšením preloadu pacient skutečně potřebuje. Blíže viz článek J. Beneše et al v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství (s. 169n).

Typy a charakteristiky roztoků

Krystaloidy

Nejčastěji používaným roztoky v klinické praxi jsou krystaloidní roztoky. K dispozici jsou 3 kategorie – roztoky glukózy ve vodě (s nebo bez elektrolytů), nebalancované a balancované krystaloidy. Představitelem nebalancovaných roztoků, které neobsahují žádné pufrů, je 0,9 % chlorid sodný, známý jako tzv. fyziologický roztok (FR) nebo původní roztok Ringerův (bez laktátu). Vysoké koncentrace chloridů (154 mmol/l) obsažených ve FR jsou zejména v případě nutnosti velkoobjemové resuscitace nebo dlouhodobé udržovací léčby spojeny s rizikem rozvoje hyperchloremie a metabolické acidózy. Acidifikační účinek FR je dán nulovým rozdílem v silných iontech (Strong Ion Difference – SID), protože roztok obsahuje ekvimolární koncentraci Na a Cl. Obecně vžitý pojem „fy-

ziologický roztok“ je tedy ve světle současných poznatků nevhodný a zavádějící. Data z posledních let navíc ukazují na řadu možných nežádoucích účinků (ne)fyziologického roztoku a obecně roztoků s vysokou koncentrací chloridů. Hyperchloremie navozená tekutinovou léčbou negativně ovlivňuje funkce ledvin (snížení perfuze renálního kortexu způsobená aktivací negativní tubuloglomerulární zpětné vazby, pokles glomerulární filtrace, zvýšení energetických nároků tubulárních buněk na exkreční funkci), působí rozvoj hyperchloremické metabolické acidózy s jejím proinflatorním účinkem či negativně ovlivňuje koagulaci [1,2]. Z těchto důvodů je zejména v Evropě jednoznačný (a racionální) odklon od používání nebalancovaných roztoků ve prospěch balancovaných, které svým složením nejméně narušují fyziologické koncentrace elektrolytů a acidobazickou rovnováhu. Tento trend podporují i recentní výsledky dosud 2 největších studií, provedených jak u populace kriticky nemocných, tak i u akutně nekriticky stonajících nemocných [3,4]. Z pohledu formální definice jsou za balancované považovány ty roztoky, jejichž koncentrace elektrolytů a obsah pufrů se blíží fyziologickým koncentracím v plazmě, difference silných iontů se pohybuje okolo 24 mmol/l [5]. I jednotlivé balancované krystaloidní roztoky se však liší svým složením – různou koncentrací a typem pufrů, různým obsahem a zastoupením elektrolytů, tonicitou. Přehled složení jednotlivých krystaloidních roztoků dostupných na našem trhu a jejich srovnání se složením plazmy shrnuje [tab](#). Rozdílné krystaloidní roztoky tak mohou mít odlišný vliv na tělesnou homeostázu a potenciálně i na fyziologické funkce, a je tudíž bezpodmínečně nutné znát složení roztoku, který lékař indikuje v konkrétní klinické situaci.

Koloidy

Koloidní roztoky jsou obecně náhradní roztoky, které obsahují molekuly s vyšší molekulovou hmotností. Těmito makromolekulami mohou být proteiny (tzv. přirozené koloidy na bázi 5% nebo 20% lidského albuminu, plazma) nebo semisyntetické makromolekuly (tzv. umělé koloidy na bázi hydroxyetylskróbu nebo želatiny). Pojem koloid (odvozeno z řeckého slova *kolla* „klíh“) zavedl již v roce 1861 Thomas Graham na základě pokusů týkajících se studia rychlosti difuze látek přes pergamenovou membránu. Vzhledem k jejich rychlému plazmaexpanznímu účinku a teoretickému předpokladu setrvávat v intravaskulárním prostoru se zejména umělé koloidy dlouho těšily oblibě v indikaci tekutinové resuscitace kriticky nemocných. Modernější umělé koloidy jsou dnes dostupné i v podobě balancovaných roztoků, tj. koloidní látky nejsou rozpuštěné ve FR, ale v balancovaných krystaloidech ([tab](#)). Ani modernizace roztoků obsahujících hydroxyetyl škrob (HydroxyEthyl Starch – HES) – zahrnující snížení molekulární hmotnosti a stupně sycení (obvykle 130/0,4) nebo balancované formy – však neeliminovat rizika vážných nežádoucích účinků. Molekuly HES jsou degradovány v plazmě a filtrovány ledvinami a mají významnou tendenci ukládat se v retikuloendotelovém systému kůže

(pruritus), jater a v tubulech ledvin, a to i po řadu let. Dobře popsány jsou i jejich negativní účinky na krevní srážlivost (snížení). Až velké randomizované klinické studie v novém tisíciletí poskytly důkazy, že roztoky HES v závislosti na dávce zvyšují u kriticky nemocných pacientů incidenci akutního poškození ledvin a potřebu náhrady funkce ledvin a ve srovnání s krystaloidy neposkytují akutně nemocným žádné zjevné výhody. Naopak u septických pacientů zvyšují riziko úmrtí [6,7]. V roce 2013 vydal Farmakovigilační výbor pro posuzování rizik léčiv (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) právně závazné stanovisko platné v celé Evropské unii k používání syntetických koloidů (<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starchcontaining_solutions/human_re-

ferral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f>). Přesto, že kontroverzní diskuse nad dalším osudem roztoků HES nekončí (zejména v indikacích perioperační péče a akutní život ohrožující hypovolemie), nelze za současného stavu poznání roztoky HES k tekutinové resuscitaci doporučit, a to zejména u populace kriticky nemocných, u pacientů se sepsí, rizikem rozvoje akutního poškození ledvin, popáleninami či u dárců a příjemců transplantace ledvin. Pokud se k jejich podání odůvodnitelně rozhodneme (např. náhlá život ohrožující ztráta krve), je nutné podat co nejmenší hemodynamicky účinné množství a po co nejkratší možnou dobu.

Pochybnosti kolem bezpečnosti roztoků HES zvýšily zájem o druhou skupinu umělých koloidů, roztoků na bázi želatiny. Tyto roztoky mají velmi krátký plazmaexpanzní efekt. Analýza všech dostupných (ale obecně

Tab. Složení krystaloidních a koloidních roztoků dostupných na našem trhu

KRYSTALOIDY								
NEBALANCOVANÉ		BALANCOVANÉ						
složení/roztok	„fyziologický“ roztok	Hartmannův roztok	Ringer laktát	Ringer acetát	Ringerfundin	Plasma-lyte	Plasma-lyte s glukózou	Iso-lyte
pH	5,5	5,0–7,0	6,5	6,5	5,1–5,9	7,4	7,4	7,4
osmolarita (mOsm/kg)	308	277	273	277	309	295	572	286,5
Na ⁺ (mmol/l)	154	131	130	130	145	140	140	137
K ⁺ (mmol/l)		5,4	4	4	4	5	5	4
Cl ⁻ (mmol/l)	154	112	109	110	127	98	98	110
Ca ²⁺ (mmol/l)		1,8	1,5	2	2,5			
Mg ²⁺ (mmol/l)					1	1,5	1,5	1,5
laktát		28	28					
acetát				30	24	27	27	34
malát					5			
glukonát						23	23	
glukóza (g/l)							50	

KOLOIDY						
složení/roztok	Gelofusin	Tetraspan 6% a 10%	Voluven 6% a 10%	Gelaspan	Albumin 20%	Albumin 5%
pH	7,4	7,4	4,0–5,5	7,4	7	7
osmolarita (mOsm/kg)	274	296/297	308	284	130	130
Na ⁺ (mmol/l)	154	140	154	151	144–160	144–160
K ⁺ (mmol/l)		4		4		
Cl ⁻ (mmol/l)	120	118	154	103		
Ca ²⁺ (mmol/l)		2,5		1		
Mg ²⁺ (mmol/l)		1		1		
acetát		24		24		
malát		5				
jiné	želatina 4%	hydroxyetylskrob 6%/10%	hydroxyetylskrob 6%/10%	želatina 4%	albumin 20%	albumin 5%

málo kvalitních) randomizovaných, observačních i preklinických studií však vysílá varovný signál – riziko anafylaktických reakcí, renálního poškození nebo koagulopatie nemusí být nezanedbatelné [8]. Protože nemáme k dispozici přesvědčivé důkazy o bezpečnosti a jednoznačné prospěšnosti želatinových objemových náhrad, měli bychom k těmto roztokům přistupovat se stejnou zodpovědností jako k roztokům HES a nepovažovat je za bezpečnou náhradu roztoků HES (princip „first, do no harm“). Využití lidského albuminu v managementu tekutinové léčby bude zmíněno níže.

Strategie tekutinové terapie

Infuzní roztoky používané k tekutinové léčbě je nutné považovat za léčebný přípravek, jejich podání musí předcházet pečlivé klinické vyhodnocení individuálních potřeb pacienta a stanovení cílů pro jeho podání. Pokud dospějeme k rozhodnutí, že intravenózní tekutinová léčba je indikovaná, je nezbytné:

- zvolit nejvhodnější typ roztoku
- stanovit jeho dávku, rychlost a dobu podávání
- opakovaně vyhodnotit přínos a potřebu pokračovat v tekutinové léčbě

Volba typu roztoku

Ideálním roztokem v indikaci **tekutinové resuscitace** by měl být takový roztok, který predikovatelným způsobem a dostatečně dlouho zvyšuje intravaskulární objem, jeho chemické složení je co nejbližší složení extracelulární tekutiny, je metabolizován a kompletně eliminován bez akumulace v tkáních, nepůsobí žádné systémové a nežádoucí metabolické účinky a je cenově přijatelný [6]. V klinické praxi bohužel takový roztok zatím neexistuje a neexistuje ani žádný univerzální roztok použitelný pro všechny klinické situace stejně. Pro účely tekutinové resuscitace jsou první volbou balancované krystaloidy. Platí to pro hemodynamickou resuscitaci sepse, krvácení, u popálenin, diabetické ketoacidózy nebo v perioperační medicíně. Nelze však formulovat preferenci konkrétního typu balancovaného roztoku. Roztoky s vyšším in vivo SID (např. Plasma-lyte) mohou mít díky předpokládanému alkalizujícímu účinku teoretickou výhodu rychlejší korekce preexistující acidózy (šokové stavy, ketoacidóza). Praktické důkazy však chybějí. V případě nutnosti podávat souběžně infuzní linkou krevní transfuze je vhodné vyvarovat se balancovaných roztoků obsahujících kalcium s ohledem na možnou tvorbu mikrotrombů při eliminaci antikoagulačního účinku citrátu v erytrocytárním koncentrátu. Tyto roztoky rovněž nebudeme podávat pacientům s hyperkalcemií. Při podávání roztoků obsahujících laktát jako pufr je nutné v případě velkoobjemové resuscitace u šokových stavů s hyperlaktatemií nebo u pacientů s pokročilou akutní nebo chronickou dysfunkcí jater počítat s možností ovlivnění sérových hodnot laktátu. Důsledkem může být problematická interpretace laktatemie jako markeru úspěšnosti hemodynamické optimalizace (*poznámka*: běžné dávky roztoků obsahujících jako pufr laktát u hemodynamicky stabil-

ních pacientů hodnoty sérového laktátu neovlivňují). Je ovšem falešným dogmatem, že exogenní přívod laktátu je škodlivý. Naopak, laktát může být u řady kriticky nemocných důležitým palivem pro udržení celulárních funkcí. U roztoků obsahujících jako pufr glukonát je nutné počítat s možným falešně pozitivním výsledkem detekce galaktomananu při diagnostice invazivní aspergilózy.

O albuminu jako přirozeném plazmaexpanderu lze uvažovat u pacientů v septickém šoku, kteří vyžadují opakované podání velkého objemu krystaloidních roztoků (stavy s vysokým kapilárním únikem). Hemodynamický účinek 20% a 5% roztoku albuminu se zdá být srovnatelný. Další skupinou pacientů, kteří mohou mít z jinak nákladné léčby albuminem možný prospěch, jsou nemocní s jaterní cirhózou komplikovanou spontánní bakteriální peritonitidou nebo hepatorenálním syndromem.

V případě **udržovacích infuzí** nebo při řešení běžné dehydratace jsou balancované krystaloidy rovněž první volbou. Pokud stav vyžaduje pokračování v udržovacích infuzích, je u pacientů bez možnosti perorálního příjmu vhodné doplnit léčbu o roztoky glukózy v dávce 1,4–1,6 g/kg/den za účelem prevence rozvoje ketózy z hladovění. *Pozor*, uvedené množství glukózy nepokrývá nutriční potřeby pacienta a nenahrazuje plnohodnotnou výživu. Roztoky glukózy jsou zdrojem tzv. volné (bezsolu- tové) vody, ale z indikace udržovací infuze musí být používány s opatrností vzhledem k riziku rozvoje hyponatremie, zejména u starších pacientů. Tyto roztoky rozhodně nejsou vhodné pro resuscitaci nebo náhradu průběžných ztrát (výjma situací ztrát volné vody, např. u pacientů s diabetes insipidus). Zejména samotné podávání 5% roztoků glukózy, případně 0,45 % FR v indikaci udržovacích infuzí nebo za účelem korekce tekutinového deficitu není správnou praxí. Většina akutních stavů je spojena se zvýšenou produkcí antidiuretického hormonu, který brání vylučování volné vody ledvinami a společně s podáváním hypotonických roztoků se podílí na riziku rozvoje hyponatremie získané v nemocnici [9]. Nevýhody a rizika plynoucí z podávání větších objemů FR neznamenají, že bychom měli tento roztok zcela z klinického použití vyřadit. FR je vhodné použít např. u dehydratovaných pacientů s metabolickou alkalózou způsobenou ztrátou chloridů (zvracení, gastrická drenáž) nebo u stavů s nitrolební hypertenzí. Při používání FR je doporučeno pravidelně monitorovat hladinu chloridů a acidobazické rovnováhy. V případě rozvoje hyperchloremie a acidózy je vhodné přehodnocení volby roztoku. Mylné je však preferenční používání FR u stavů, u kterých existuje obava z hyperkalemie (např. rabdomyolýza, úvodní fáze diabetické ketoacidózy, akutní poškození ledvin, stavy po transplantaci ledvin). Je doloženo, že v těchto situacích je používání FR naopak spojeno s větším výskytem hyperkalemii ve srovnání s balancovanými roztoky. Důvodem je přestup kalia extracelulárně jako následek hyperchloremické metabolické acidózy [10].

Dávka, rychlost a doba podávání

Neexistuje univerzální návod pro stanovení intenzity a délky tekutinové léčby. U pacientů s jasnou a **význam-**

nou hypovolemii (hypotenze, hyperlaktatemie, klinické známky hypoperfuze tkání) lze léčbu zahájit rychlým podáním 20–30 ml roztoku/kg váhy pacienta. V méně vyhraněných situacích nebo u křehkých pacientů, u nichž je koridor bezpečnosti tekutinové resuscitace relativně úzký (kardiální dysfunkce, akutní plicní postižení zejména s potřebou oxygenoterapie, chronické selhání ledvin bez reziduální diurézy), je rozumné začít dávkou okolo 10 ml/kg v průběhu první hodiny nebo využít metodu tekutinové výzvy a testovat hemodynamickou a klinickou odpověď menšími objemy tekutinových bolusů (např. 250 ml podaných během 10–15 min). O dalším postupu vždy rozhoduje bezprostřední vyhodnocení efektu podané tekutiny a případných pokračujících ztrát. Klinické (periferní kožní perfuze – mramoráž, kapilární návrat, náplň krčních žil, srdeční frekvence, krevní a pulzní tlak, diuréza, stav vědomí apod.) a laboratorní (laktát) ukazatele jsou stále základními vodítky pro hodnocení přínosu tekutinové resuscitace, ale jejich senzitivita a specifita k predikci potřeby tekutin je nízká. Centrální žilní tlak (CŽT) není spolehlivým indikátorem potřeby tekutin. Se značnou mírou zjednodušení lze říci, že většina pacientů bude na tekutinu reagovat při hodnotách CŽT < 6–8 mm Hg a pouze minimum bude reagovat při CŽT > 12–14 mm Hg. Mezi těmito krajními hodnotami je však izolované hodnocení CŽT zatížené značným rizikem chybného rozhodnutí. V prostředí jednotek intenzivní péče je k dispozici řada metod určených k predikci odpovědi na tekutiny (variace tlakového pulzu, variace tepového objemu, ECHO indikátory). Většina z nich však není vhodných či dostupných pro spontánně ventilující pacienty na běžných odděleních. Dobrým pomocným nástrojem k vyhodnocení preloadu u klinicky obtížně čitelných stavů je sonografické posouzení změn průsvitu dolní duté žíly v průběhu dechového cyklu. Významný (více než 40 %) pokles průsvitu dolní duté žíly v průběhu nádechu podporuje klinické podezření na hypovolemii.

Pokud jsou indikací k podávání tekutin **udržovací infuze**, vycházíme z obecných principů pokrytí základních denních potřeb (tekutiny 25–30 ml/kg/den, 1 mmol/kg/den draslíku, sodíku a chloridů). U oběžných pacientů adjustujeme dávku roztoků na jejich ideální tělesnou hmotnost. Menší množství tekutin (20–25 ml/kg/den) zvažujeme u starších a křehkých nemocných, pacientů s limitovanou funkcí ledvin a srdce nebo u významně malnutričních nemocných s rizikem refeeding syndromu. Zvýšený přívod tekutin může být žádoucí v rámci prevence rozvoje akutního poškození ledvin u některých vybraných stavů, u nichž je cílem vyšší renální tubulární tok. Příkladem jsou pacienti s rakovinou, tumor lysis syndromem, hyperkalcemií, při podávání některých nefrotoxických látek (amfotericin B, platina, kontrastní látky, acyklovir). Orientačním cílem je dosažení diurézy 3–4 ml/kg/hod.

Opakované vyhodnocení přínosu a potřeby pokračovat v tekutinové léčbě

Zatímco intenzivní tekutinová náhrada je plně odůvodněná v rámci úvodní léčby akutních stavů spojených

s hypovolemii, nekontrolované podávání tekutin s kumulativní pozitivní tekutinovou bilancí v dalším průběhu může být naopak spojeno s řadou nežádoucích dopadů, plynoucích především z rozvoje intersticiálního tkáňového otoku a venózní kongesce. Nadměrná pozitivní bilance tekutin je u kriticky nemocných spojena s vyšší incidencí akutního poškození ledvin, častější potřebou náhrady funkce ledvin, horší reparaci již poškozených renálních funkcí, delší dobou závislosti na umělé plicní ventilaci, horší toleranci enterální výživy a v konečném důsledku i s vyšší celkovou mortalitou [11]. Hovoříme o tzv. kvantitativní toxicitě tekutin. Vyšší riziko nepříznivých důsledků nekontrolované tekutinové léčby existuje zejména u stavů spojených se systémovou zánětovou odpovědí (např. sepse, pankreatitis, trauma) nebo u pacientů s omezenou schopností regulace vodní a sodíkové rovnováhy (srdeční a renální selhání, jaterní cirhóza). Denní vyhodnocení přínosu (indikace) tekutinové léčby a pravidelné vyhodnocení bilance tekutin musí být nedílnou součástí každé denní vizity pacienta, který vyžaduje kontinuální přívod tekutin nebo při hodnocení jakékoliv neočekávané změny jeho stavu. Cennou informací je i pravidelné vážení komplikovaných a dlouhodobě hospitalizovaných pacientů. Při hodnocení tekutinové bilance je nutné zohlednit často opomíjené zdroje, kterými jsou roztoky používané na ředění léků (např. antibiotika), krevní deriváty, umělá výživa nebo nekontrolovaný perorální příjem tekutin. Pokud překládáme komplikované pacienty na jiná pracoviště, měla by informace o tekutinovém managementu (včetně bilance) být součástí dokumentace.

Hlavní body na závěr

- Roztok používaný k tekutinové léčbě je lék jako každý jiný, má své indikace, kontraindikace a rizika. Rozdílné roztoky mají odlišný vliv na homeostázu a případně fyziologické orgánové funkce.
- Lékař proto musí znát složení roztoků, které používá.
- Podání tekutin zahrnuje rozvahu o indikaci (intravaskulární resuscitace, náhrada deficitu, udržovací infuze, tekutinová výživa), typu, dávce a možné toxicitě konkrétního roztoku.
- Balancované krystaloidní roztoky jsou pro většinu akutních stavů první volbou.
- Podávání nebalancovaných roztoků (0,9% NaCl) je spojeno s rizikem rozvoje hyperchloremické acidózy, negativním ovlivněním funkce ledvin a celkového klinického výsledku.
- Roztoky HES nelze k rutinní tekutinové resuscitaci doporučit, a to zejména u populace kriticky nemocných, u pacientů se sepsí, s rizikem akutního poškození ledvin, popáleninami nebo u dárců a příjemců transplantace ledvin.
- Bezpečnost a přínos roztoků na bázi želatiny zatím nebyly v řádných klinických studiích ověřeny.
- Důležité je denní vyhodnocení potřeby nitrožilní tekutinové léčby. Kumulativní pozitivní bilance negativně ovlivňuje individuální klinický výsledek pacienta.

Podpořeno Programem rozvoje vědních oborů Univerzity Karlovy (Progres – projekt Q39), Národním programem udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaným Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy, Projektem CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000787, Centrum výzkumu infekčních onemocnění, uděleného MŠMT ČR, financovaného z EFRR.

Literatura

1. Kellum JA. Abnormal saline and the history of intravenous fluids. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14(6): 358–360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0008-4>>.
2. Glassford NJ, Bellomo R. Does Fluid Type and Amount Affect Kidney Function in Critical Illness? *Crit Care Clin* 2018; 34(2): 279–298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.12.006>>.
3. Semler MW, Self WH, Wanderer JP et al. [SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group]. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018; 378(9): 829–839. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1711584>>.
4. Self WH, Semler MW, Wanderer JP et al. [SALT-ED Investigators]. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018; 378(9): 819–828. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1711586>>.
5. Morgan TJ. The ideal crystalloid – what is ‚balanced‘? *Curr Opin Crit Care* 2013; 19(4): 299–307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283632d46>>.
6. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013; 369(13): 1243–1251. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208627>>.
7. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A et al. [FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock)]. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41(9): 1561–1571. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-3794-1>>.
8. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 2016; 35: 75–83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.04.011>>.
9. Moritz ML, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2015; 373(14): 1350–1360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1412877>>.
10. Weinberg L, Harris L, Bellomo R et al. Effects of intraoperative and early postoperative normal saline or Plasma-Lyte 148® on hyperkalaemia in deceased donor renal transplantation: a double-blind randomized trial. *Br J Anaesth* 2017; 119(4): 606–615. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aex163>>.
11. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10(1): 37–47. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.232>>.

prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D., FCMA

✉ matejovic@fnplzen.cz

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

www.fnplzen.cz

Doručeno do redakce 28. 6., 2018

Přijato po recenzi 28. 1. 2019

Syndrom akutní dechové tísně

Vlasta Dostálová, Pavel Dostál

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome – ARDS) je akutní difúzní plicní poškození asociované s predisponujícími rizikovými faktory, charakterizované zánětem vedoucím ke zvýšené kapilární permeabilitě a ztrátě vzdušné plicní tkáně. Klíčovými klinickými rysy jsou hypoxemie a bilaterální plicní infiltráty (opacity) asociované se závažnými fyziologickými změnami: zvýšením plicní venózní příměsi, zvýšením mrtvého prostoru a snížením poddajnosti respiračního systému. V současné době nemáme k dispozici žádnou klinicky dostupnou metodu terapie ARDS. Péče o nemocné s ARDS je založena na identifikaci a léčbě příčiny ARDS, vhodném použití metod orgánové podpory a obecných rutinních preventivních postupech používaných v intenzivní péči. Přes dominantní úlohu umělé plicní ventilace dochází v posledních letech prudkému rozvoji metod mimotělní plicní podpory.

Klíčová slova: ARDS – ECMO – kortikoidy – pronační poloha – svalová relaxace – umělá plicní ventilace

Acute respiratory distress syndrome

Summary

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a type of acute diffuse lung injury associated with a predisposing risk factor, characterized by inflammation leading to increased pulmonary vascular permeability and loss of aerated lung tissue. The hallmarks of the clinical syndrome are hypoxemia and bilateral radiographic opacities, associated with several physiological derangements including: increased pulmonary venous admixture, increased physiological dead space, and decreased respiratory system compliance. No pharmacologic treatments aimed at the underlying pathology have been shown to be effective, and the management remains supportive. Lung-protective mechanical ventilation remains the key supportive intervention in ARDS patients, although extracorporeal lung support may extend its role in the near future.

Key words: ARDS – corticosteroid – ECMO – mechanical ventilation – muscle relaxants – prone position

Úvod

Syndrom akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome – ARDS), také v minulosti nazývaný jako syndrom dechové tísně dospělých, nekardiální plicní edém, posttraumatická plicní nedostatečnost, syndrom plicního kapilárního leaku, šoková plíce, DaNang nebo vietnamská plíce, je klinický syndrom náhle vzniklého zánětlivého poškození plic různé etiologie, jehož důsledkem jsou funkční a strukturální změny plicní tkáně, vedoucí k závažné až katastrofické poruše oxypenační funkce plic.

Termín ARDS (adult respiratory distress syndrom) byl prvně použit Ashbaughem et al v roce 1968, kdy byla popsána série 12 nemocných s plicním poškozením podobným tzv. infant respiratory distress syndrome [1]. Typickým nálezem byly bilaterální plicní infiltráty, intersticiální a alveolární edém s tvorbou tzv. hyalinních membrán při histologickém vyšetření plic a snížení plicní poddajnosti [1]. Smrtnost v popsaném souboru činila 58 %.

Názory na patofyziologii ARDS, diagnostická kritéria, možnosti prevence a terapeutické intervence prodělaly za poslední období bouřlivý vývoj.

Současný konceptuální model považuje ARDS za akutní difúzní plicní poškození asociované s predisponujícími rizikovými faktory, charakterizované zánětem vedoucím ke zvýšené kapilární permeabilitě a ztrátě vzdušné plicní tkáně. Klíčovými klinickými rysy jsou hypoxemie a bilaterální plicní infiltráty spojené se závažnými fyziologickými změnami: zvýšením plicní venózní příměsi, zvýšením mrtvého prostoru a snížením poddajnosti respiračního systému. Morfologické znaky zahrnují v akutní fázi plicní edém, zánět, hyalinní membrány a alveolární hemoragie, tj. známky tzv. difúzního alveolárního poškození (diffuse alveolar damage – DAD) [2].

Dnes je obecně přijímáno, že ARDS nelze považovat za nozologickou jednotku, neboť vzhledem k různé etiologii závažné plicní dysfunkce, rozdílu v patofyziologii vzniku plicní dysfunkce a existenci více variant morfologického

charakteru plicních změn jsou v rámci tohoto syndromu léčení nemocní jak s diametrálně odlišnou odpovědí na některé léčebné postupy, tak také prognózou.

Význam syndromu ARDS tak z klinického hlediska spočívá především v možnosti identifikovat nemocné s vysokými rizikem smrti a včasné u nich indikovat odpovídající podpůrné metody, jejichž cílem je poskytnout čas do odeznění plicní dysfunkce nebo omezit nežádoucí účinky podpůrných postupů, především umělé plicní ventilace (UPV).

Výskyt a prognóza ARDS

Recentní tuzemské údaje o výskytu ARDS nejsou k dispozici. Novější zahraniční data ukazují na výskyt až 7 případů na 100 000 obyvatel za rok [3]. Přes významný vývoj intenzivní medicíny je nadále rozvoj ARDS spojen s vysokou smrtností, která je obvykle udávána v rozmezí 40–60 %, přestože byly v rámci pro účely klinických studií selektovaných populací publikovány i soubory nemocných se smrtností v pásmu 15–30 % [2–4]. V nedávno publikované

studii DACAPO z Německa byla nemocniční smrtnost v souboru 1 225 nemocných s ARDS 29,5 % [5]. Smrtnost nemocných s velmi těžkými formami ARDS v kontrolní skupině studie EOLIA, u kterých byla předpokládána smrtnost asi 60 %, činila 46 % [6]. Nejvýznamnějšími faktory ovlivňujícími prognózu nemocných jsou věk, předchozí onemocnění, imunodeprese, charakter příčiny akutního plicního poškození, počet a typ selhávajících orgánů, bezvědomí, stupeň poruchy výměny plynů po 24 hodinách umělé plicní ventilace, hodnota tzv. simplified acute physiology score (SAPS) [3,4] a místo péče s vyšším rizikem smrti v neuniverzitních nemocnicích [7].

Etiologie

Za příčinu ARDS je v tradičním vnímání považovaná dysregulovaná zánětlivá odpověď organismu na působení definovaných inzultů. V minulosti byly tyto inzulty děleny na mimoplicní a plicní, způsobující direktní respektive indirektní plicní poškození, současná definice hovoří vzhledem k jejich možnému překryvu v klinické praxi o tzv. rizikových faktorech. Identifikace takového rizikového faktoru je významná jak z pohledu splnění diagnostických kritérií ARDS, tak především pro léčbu etiologie syndromu (tab. 1) [2].

Diagnostická kritéria

Pro současnou klinickou praxi je významná tzv. americko-evropská konsenzuální konference z roku 1994, která definovala diagnostická kritéria ARDS a lehčí formy tohoto syndromu, tzv. akutní plicní poškození (Acute Lung Injury – ALI) [4]. Tato diagnostická kritéria, přes řadu nedostatků, zůstávají v povědomí odborné veřejnosti.

V roce 2012 byla publikována tzv. berlínská definice ARDS, která zavádí termíny mírný, střední a těžký ARDS (tab. 2), termín ALI již nedoporučuje používat [2]. Stupně závažnosti dle této definice lépe korelují s prognózou nemocných. Nově tato definice nepřipouští možnost stanovit diagnózu ARDS bez použití distenzní plicní podpory ve formě kontinuálního přetlaku v dýchacích cestách (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP) nebo neinvazivní ventilace pro mírný ARDS nebo invazivní umělé

Tab. 1. Rizikové faktory rozvoje ARDS

pneumonie
mimoplicní seps
aspirace žaludečního obsahu
rozsáhlé trauma
kontuze plic
pankreatitida
inhalační trauma
závažné popáleniny
nekardiogenní šok
intoxikace
mnohočetné krevní převody nebo tzv. s transfuzí asociované akutní plicní poškození (Transfusion-Related Acute Lung Injury – TRALI)
plicní vaskulitidy
tonutí

Tab. 2. Berlínská definice ARDS

časový faktor	do 1 týdne od známého klinického inzultu rozvoj nových nebo zhoršení existujících respiračních příznaků		
zobrazovací metoda¹	bilaterální opacity nejsou plně vysvětlitelné přítomností výpotku, kolapsu plicního laloku nebo plicního křídla nebo přítomností uzlů		
příčina edému	respirační selhání není plně vysvětlitelné srdečním selháním nebo přetížením tekutinami; je nutné objektivní posouzení (ultrasonografické vyšetření srdce) k vyloučení hydrostatického plicního otoku v nepřítomnosti rizikových faktorů		
stupeň poruchy oxygenace²			
mírný	střední	těžký	
200 mm Hg $\leq$ PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 300 mm Hg při PEEP nebo CPAP $\geq$ 5 cm H ₂ O ³	100 mm Hg $\leq$ PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 200 mm Hg při PEEP $\geq$ 5 cm H ₂ O	PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 100 mm Hg při PEEP $\geq$ 5 cm H ₂ O	

¹ prostý snímek plic nebo CT vyšetření plic

² při nadmořské výšce nad 1 000 m je prováděna korekce P_aO₂/F_iO₂ $\times$ (barometrický tlak/760 mm Hg)

³ u skupiny mírného ARDS může být CPAP nebo PEEP zajištěn neinvazivně

plicní ventilace s hodnotou pozitivního endexpiračního tlaku (Positive End Expiratory Pressure – PEEP) na úrovni alespoň 5 cm H₂O pro střední a těžký ARDS [2].

Na některých pracovištích je pro posouzení závažnosti ARDS používáno tzv. lung injury severity score [8], nazývané také Murray score (tab. 3). Použití tohoto skóre může být součástí indikačních kritérií pro zvážení použití metod mimotělní plicní podpory. Předností tohoto skóre je zvýraznění prognostického významu morfologického rozsahu plicních změn a stupně redukce plicní poddajnosti.

Patofyziologická charakteristika ALI/ARDS

Podrobný popis patogeneze a patofyziologie ARDS přesahuje rámec tohoto sdělení, v tuzemském písemnictví je tato problematika detailně zpracována v nedávno vydané monografii Jana Mácy a kolektivu autorů s názvem ARDS [100].

ARDS je svou povahou převážně restriktivní plicní onemocnění, vzniklé v důsledku zvýšené permeability alveolokapilární membrány při difuzním alveolárním nebo endoteliálním poškození zánětlivé povahy [2,4]. Důsledkem zvýšené permeability endotelu, epitelu alveolů a terminálních bronchiolů s porušením funkce surfaktantového systému je zmnožení extravaskulární plicní vody s intersticiálním a alveolárním edémem. Maximum morfologických změn (edému a alveolárního kolapsu) je obvykle lokalizováno do oblastí plic s nejnižším transpulmonálním tlakovým gradientem, tj. v tzv. dependentních plicích [9]. Výše uvedená distribuce morfologických změn se typicky vyskytuje u pacientů s tzv. extrapulmonálním ARDS [10]. U primárně plicních příčin ARDS často nemá distribuce infiltrátů v plicích uvedený ventrodorzální charakter [11].

Při alveolárním edému a kolapsu dochází k poklesu funkční reziduální kapacity (Functional Residual Capacity – FRC), u ventilovaných nemocných je místo FRC používán termín endexpirační plicní objem (End-Expiratory Lung Volume – EELV), klesá i celková plicní kapacita [12]. Tento fenomén byl v 80. letech minulého století popsán L. Gattinoni jako tzv. baby lung [13]. Ventilace tzv. normální velikosti dechového objemu (v minulosti až 10–15 ml/kg predikované tělesné hmotnosti) je proto spojena s nepřiměřeným

zvýšením regionální ventilace ve zbylých vzdušných plicních oblastech. Důsledkem jsou velké změny objemu alveolů v průběhu dechového cyklu, což významně zvyšuje riziko poškození způsobené nadměrnými endinspiračními plicními objemy (tzv. volutrauma) [14].

Z funkčního hlediska se některé plicní oblasti nemocných s ARDS chovají při inflaci plic jako trvale vzdušné (tzv. healthy units), jiné jako trvale nevzdušné (tzv. nonrecruitable units) a v některých oblastech dochází po zvýšení tlaku v dýchacích cestách k jejich skokovému provzdušnění (tzv. recruitable units) [15]. Na základě výsledků experimentálních studií se předpokládá, že za určitých okolností je možné vysokými dlouhodobě působícími tlaky přesunout rozhraní tekutiny a vzduchu z malých dýchacích cest do alveolárního prostoru a provzdušnit tyto plicní jednotky, některými autory je ale tato možnost zpochybňována [16]. Dalším mechanismem vzniku nevzdušnosti plicní tkáně je vznik kompresních atelektáz v důsledku snížení transpulmonálního tlakového gradientu, narušení funkce surfaktantového systému a zvýšení intersticiálního tkáňového tlaku v plicích [17].

I u nemocných s ARDS může především v dependentních plicních oblastech docházet v průběhu dechového cyklu k cyklickému kolapsu dýchacích cest [18,19]. Hypoventilované plicní sklípky v těchto oblastech dostávají snížené množství „čerstvé“ směsi plynů. Důsledkem je vznik resorpčních atelektáz, rychlost jejich vzniku stoupá při použití vyšších koncentrací kyslíku [20].

Zvrat kompresních a resorpčních atelektáz je možný zvýšením tlaku v dýchacích cestách. Fenomén provzdušnění do té doby nevzdušných plicních oblastí je označován jako tzv. recruitment [17].

Vzhledem k dysfunkci surfaktantového systému a zvýšenému intersticiálnímu tlaku, který je určen především hodnotou pleurálního tlaku a hydrostatického tlaku v plicní tkáni, tj. množstvím extravaskulární vody a výškou plicního parenchymu [12,15], jsou alveoly a malé dýchací cesty i po provzdušnění nestabilní. Proto je nutné udržet po celou dobu dechového cyklu, a tedy i v době expirace, nezbytný transpulmonální tlakový gradient, v průběhu konvenční UPV nejčastěji aplikací PEEP [15,17].

Dochází-li v průběhu dechového cyklu v inspiriu k otevření, provzdušnění určité plicní jednotky a v expiriu

Tab. 3. Lung injury severity score

počet bodů	0	1	2	3	4
1. RTG hrudníku	žádná infiltrace	infiltrace omezená na 1 kvadrant	infiltrace omezená na 2 kvadranty	infiltrace omezená na 3 kvadranty	infiltrace ve všech 4 kvadrantech
2. poměr PaO ₂ /FiO ₂	≥ 300	225–299	175–224	100–174	> 100
3. PEEP	≤ 5 cm H ₂ O	6–8 cm H ₂ O	9–11 cm H ₂ O	12–14 cm H ₂ O	≥ 15 cm H ₂ O
4. compliance respiračního systému	≥ 80 ml/cm H ₂ O	60–79 ml/cm H ₂ O	40–59 ml/cm H ₂ O	20–39 ml/cm H ₂ O	≤ 19 ml/cm H ₂ O

Finální hodnota je průměrem skóre všech položek:

žádné poškození plic 0
mírné až střední poškození 0,1–2,5
těžké poškození plic (ARDS) > 2,5

k jejímu kolapsu, označujeme tento jev jako tzv. dechový recruitment [17]. Předpokládá se, že tento fenomén je spojen s rizikem poškození především malých dýchacích cest v průběhu ventilace pozitivním přetlakem [18,19].

Z pohledu taktiky UPV je důležitá tzv. recuitabilita plic. Rozlišení provzdušnitelných a neprovzdušnitelných jednotek je možné pouze testováním.

Obecně platí, že recuitabilita stoupá se závažností ARDS. Recuitabilita se pohybuje v časné fázi ARDS od 0 % do asi 60 % objemu plicní tkáně, medián je udáván přibližně 10–12 %. Na PEEP 5 cm H₂O je u nemocných s mírným ARDS udávána recuitabilita 5 % (2–12 %), se středním ARDS 12 % (7–18 %) a s těžkým ARDS 23 % (12–30 %) [20,21]. Některé fenotypy ARDS mají recuitabilitu minimální a použití vysokého tlaku v dýchacích cestách může vést ke zvýšení pravolevého plicního zkratu redistribucí průtoku krve do neventilovaných oblastí. Nejnížší recuitabilitu mají nemocní s lobárním charakterem postižení, středně postižení nemocní s vícečetnými infiltráty (tzv. patchy infiltrates) a naopak nemocní s těžkým ARDS s difúzním charakterem plicního postižení [22].

Posuzování tíže ARDS pouze na základě míry alterace poměru PaO₂/FiO₂ může být zavádějící, protože zanedbává vliv rozsahu strukturálních plicních změn vyjádřených stupněm redukce plicní poddajnosti. Navíc je až u 20–30 % nemocných s ARDS popisováno otevřené foramen ovale se současným nitrosrdečním pravolevým zkratem [23].

Nehomogenity plicního parenchymu, tzv. stress raisers, vedou k amplifikaci mechanických sil, které zatěžují plicní struktury při inflaci. Snížení jejich výskytu, např. vhodnou aplikací PEEP, snižuje pravděpodobně riziko poškození plic umělou plicní ventilací [20,21,24].

Snížení plicního objemu s relativní hyperinflací vzdušných plicních oblastí v průběhu dechového cyklu je hlavní příčinou snížení statické plicní poddajnosti [13,15]. Prakticky vždy u nemocných s ARDS extrapulmonální etiologie a i části nemocných s plicní etiologií ARDS dochází také k významné redukci poddajnosti hrudní stěny [10,11]. U nemocných s ARDS bylo opakovaně prokázáno i zvýšení rezistence respiračního systému [25].

Přítomnost nevzdušných nebo výrazně hypoventilovaných plicních oblastí je hlavní příčinou hypoxemie u nemocných s ARDS [4]. U nemocných s významným plicním zkratem stoupá vliv změn obsahu kyslíku ve smíšené žilní krvi na obsah kyslíku v arteriální krvi [26].

Rozvoj ARDS je provázen také zhoršením eliminace CO₂ v důsledku zvýšení velikosti mrtvého prostoru [4]. Umělá plicní ventilace a použití PEEP mohou být spojeny s dalším zhoršením poměru mezi velikostí mrtvého prostoru a dechovým objemem (zvýšením tlaku v dýchacích cestách může dojít ke zvětšení objemu té části plic, která je ventilována, ale není perfundována) [4,26].

Udržení spontánní dechové aktivity je při zajištění ventilační podpory nemocných s ARDS považováno za velmi významné, nevede-li ke zhoršení oxygenace [22]. Ke zhoršení oxygenace dochází u některých nemocných s patologickým dechovým vzorem buď při krátké době inspi-

ria nebo u nemocných s usilovným aktivním expiriem, v obou případech klesá EELV. U nejtěžších forem ARDS je obvykle nutná řízená ventilace, usilovné spontánní dýchání je potenciálně spojeno i s rizikem zhoršení plicního poškození [27,28].

Vývoj ARDS je z časového hlediska tradičně členěn do akutní, subakutní a pozdní fáze [4]. Výše popsané patofyziologické změny jsou typické pro akutní fázi ARDS. V subakutní fázi dochází k přestavbě plicního parenchymu a uplatněním reparačních dějů, jejichž výsledkem je obnovení strukturální integrity nebo rozvoj plicní fibrózy v různém poměru [29]. Při nepříznivém vývoji a převaze fibrotických dějů dále klesá plicní poddajnost, přetrvává porucha oxygenační funkce plic. PEEP je v této fázi méně efektivní [4]. Vzhledem k porušení plicního pojivového skeletu dále stoupá riziko plicního poškození způsobeného umělou plicní ventilací [12,15].

V pozdní fázi onemocnění přetrvává výrazná porucha oxygenační funkce plic, spojená často s velmi nízkou poddajností plic. Z morfologického hlediska vznikají pseudocysty, pseudoemfyzém, pneumatokély (v konsolidovaných oblastech plic), bronchodysplazie nebo jiné známky barotraumaty [15].

Z hlediska přístupu k umělé plicní ventilaci je některými autory považováno za důležité rozlišení na ARDS vznikající v důsledku primárně plicního nebo mimoplicního onemocnění [10,30]. U nemocných s ARDS vznikajícím působením mimoplicních příčin se tradičně předpokládá, že pokles poddajnosti plic je doprovázen také poklesem poddajnosti/zvýšením elastance hrudní stěny v důsledku edému hrudní stěny anebo zvýšení nitrobřišního tlaku [4,10,17]. Elastance hrudní stěny může představovat i více než 50 % elastance respiračního systému, tj. i více než 50 % tlaku nezbytného k udržení respiračního systému v rozepnutém stavu může být spotřebováno na rozepnutí hrudní stěny [10]. Pro přesné stanovení elastance plic a elastance hrudní stěny je nezbytná znalost pleurálního tlaku. V klinické praxi se jako ukazatel pleurálního tlaku používá měření tzv. jícnového tlaku pomocí balonkového jícnového katétru. V reálné praxi je nutné očekávat změny vlastností hrudní stěny i u nemocných s primárně plicním inzultem.

Terapie nemocných s ARDS

V současné době nemáme k dispozici žádnou klinicky dostupnou metodu terapie ARDS. Péče o nemocné s ARDS je založena na identifikaci a léčbě příčiny ARDS, vhodném použití metod orgánové podpory a obecných rutinních preventivních postupech používaných v intenzivní péči.

Terapie inzultu vedoucího k rozvoji ARDS

Identifikace, kontrola a eliminace inzultu vedoucího k ARDS je základním předpokladem úspěšné léčby. V řadě případů je příčina zřejmá a v době rozvoje ARDS může být již kontrolována (např. při traumatu), v jiných případech je okamžitá kontrola vyvolávajícího inzultu obtížná až nemožná (např. při akutní pankreatitidě). Zvláště u nemocných bez zjevných mimoplicních in-

zultů je nutné věnovat maximální pozornost vyloučení plicní manifestace vaskulitid a dalších systémových onemocnění pojiva a akutních exacerbací chronických intersticiálních plicních procesů.

Přístrojové metody podpory oxygenace a ventilace

Vysokoprůtoková nosní oxygenoterapie

Vysokoprůtoková nosní oxygenoterapie (High Flow Nasal Oxygen – HFNO) je v současnosti považována za metodu volby při podpoře nemocných s lehkým ARDS, kteří nevyžadují invazivní umělou plicní ventilaci z jiné indikace [31], přestože tento závěr není bezvýhradně akceptován [32]. Předností HFNO je ve srovnání s neinvazivní ventilací lepší tolerance a v některých studiích je pozorována i nižší smrtnost [31,32]. Obvyklé výchozí nastavení HFNO v této indikaci na pracovišti autorů je uvedeno v tab. 4.

Neinvazivní přetlaková ventilace

Předností neinvazivní přetlakové ventilace (NIPPV) je lepší podpora eliminace CO_2 ve srovnání s HFNO, nevýhodou obecně horší tolerance. Tradičně je NIPPV určena pouze pro nemocné s lehkou formou ARDS nebo imunodeficitem [33], použití NIPPV u nemocných s $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg je ve srovnání s invazivní ventilací spojeno se zvýšenou smrtností [34]. Riziko selhání NIPPV v této indikaci je vysoké a pohybuje se až kolem 50 % [34].

Recentní práce ukázala, že riziko selhání NIPPV je nižší při použití helmy než celoobličejové masky [35]. Absence časné klinické odpovědi na NIPPV je důvodem k časné konverzi na invazivní plicní ventilaci, prodlužování NIPPV v této situaci je spojeno s vyšším rizikem smrti [33].

Tab. 4. Doporučené výchozí nastavení HFNO

teplota inhalované směsi	31–34 °C
průtok	40–60 l/min
průtok O_2	20–30 l/min s cílem dosáhnout SpO_2 90–92 %

Konvenční invazivní přetlaková ventilace

Konvenční přetlaková invazivní ventilace je metodou volby v iniciálním zajištění nemocných se středním a těžkým ARDS a u nemocných, u kterých se ARDS rozvíjí v rámci syndromu multiorgánové dysfunkce. Vzhledem k riziku zhoršení plicního poškození při nevhodně vedené přetlakové ventilaci byla navržena řada tzv. protektivních ventilačních strategií, jejichž cílem je minimalizovat rozsah tohoto poškození. Všem protektivním postupům je společná redukce velikosti dechového objemu, limitace inspiračního plató tlaku, existence určitého doporučení pro volbu PEEP a snaha o použití tzv. netoxických hodnot inspirační frakce kyslíku. Hlavní zásady jsou uvedeny v následujícím textu.

Kontrola velikosti dechového objemu a inspiračního plató tlaku

Je doporučeno použít velikost dechového objemu asi 6 ml/kg tzv. predikované tělesné hmotnosti (tab. 5) a zajistit případnou další redukcí dechového objemu tak, aby bylo dosaženo inspiračního plató tlaku < 30 cm H_2O [36,37]. Na pracovišti autorů je preferován limit 27 cm H_2O , který lépe garantuje nepřítomnost tzv. dechové hyperinflace [38]. Recentní analýzy ukazují, že více než velikost dechového objemu ovlivňuje riziko umělé plicní ventilace hodnota tzv. driving pressure [39], která odpovídá gradientu mezi endinspiračním a endexpiračním tlakem. Hodnoty driving pressure > 12 –15 cm H_2O jsou spojeny s významně vyšším rizikem smrti [39,40].

Vysoké dechové objemy nebo tlaky mohou být také důsledkem intermitentní interference s ventilátorem. Zvláště rizikové je tzv. dvojité triggerování [41].

Blíží-li se inspirační plató tlaku limitu inspiračního tlaku, je dále velikost dechového objemu redukována až na 4 ml/kg predikované tělesné hmotnosti.

Použití dechového objemu asi 3–5 ml/kg predikované hmotnosti je označováno jako tzv. ultraprotektivní ventilace [42]. Použití takto nízkých dechových objemů vyžaduje vždy minimalizaci instrumentálního mrtvého prostoru (použitím aktivního zvlhčování) a kontrolu produkce CO_2 aktivní kontrolou tělesné teploty. Snížení dechových objemů na ≤ 4 ml/kg prediko-

Tab. 5. Přehled vybraných údajů z protokolu ARMA studie. Upraveno podle [36]

parametr	protokol
ventilační režim	asistovaná/řízená – objemově kontrovaná ventilace s konstantním inspiračním průtokem
dechový objem	≤ 6 (4–8) ml/kg predikované ideální tělesné hmotnosti
dechová frekvence/cílové pH	6–35/min, upravitelná s cílem dosáhnout arteriálního pH $\geq 7,3$
inspirační průtok, poměr inspiria a expira	inspirační průtok nastaven tak, aby poměr inspiria k expiriu byl 1 : 1–1 : 3
cílové parametry oxygenace	PaO_2 55–75 mm Hg, SpO_2 88–95 %
povolené kombinace FiO_2 /PEEP	0,3/5, 0,4/5, 0,4/8, 0,5/10, 0,6/10, 0,7/10, 0,7/12, 0,7/14, 0,8/14, 0,9/14, 0,9/16, 0,9/18, 1,0/18, 1,0/22, 1,0/24, dovoleno zvýšení PEEP až na 34 cm H_2O
ukončování ventilační podpory	odpojení režimem tlakové podpory při FiO_2 /PEEP $\leq 0,40/8$

FiO_2 – inspirační frakce O_2 , predikce ideální tělesné hmotnosti: muži = $50 + [0,91 \times (\text{výška v cm} - 152,4)]$, ženy = $45 + [0,91 \times (\text{výška v cm} - 152,4)]$
 SpO_2 – saturace hemoglobinu stanovená pulzní oxymetrií

vané tělesné hmotnosti již u většiny nemocných vyžaduje použití mimotělní eliminace CO_2 .

U nemocných s nízkou poddajností hrudní stěny je obvykle nutné limit inspiračního plató tlaku 27 cm H_2O překročit, bezpečnou hranici inspiračního tlaku nelze u těchto nemocných bez rozšířeného monitorování mechanických vlastností hrudní stěny, obvykle pomocí měření jícnového tlaku, spolehlivě stanovit.

Tolerance mírné hyperkapnie, respirační acidózy a hypoxemie

Mírná hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 < 65$ mm Hg; $\text{pH} > 7,2$) je většinou nemocných krátkodobě dobře tolerována [43]. Respirační acidóza může mít z krátkodobého hlediska protektivní protizánětlivé účinky, z dlouhodobého hlediska ale zvyšuje riziko plicní infekce [43]. Za hraniční hodnoty PaCO_2 jsou v akutní fázi považovány hodnoty PaCO_2 70–80 mm Hg, především pro vliv akutní hyperkapnie na plicní hypertenzi [43,44]. Při rozvoji akutního cor pulmonale by měla být hodnota PaCO_2 účinně kontrolována i za cenu použití mimotělních metod plicní podpory [44].

Cílová tenze kyslíku v arteriální krvi a hodnota SaO_2 je předmětem kontroverze, především pro obavu z možného vztahu mezi dlouhodobou expozicí hypoxemií a rozvojem kognitivní dysfunkce, na opačném pólu obava z kyslíkové toxicity při hyperoxii [45]. Na některých pracovištích je v různé podobě používána koncepce tzv. permissivní hypoxemie, tj. tolerance subnormálních hodnot $\text{SaO}_2/\text{PaO}_2$ s cílem omezit riziko kyslíkové plicní toxicity při expozici plic vysokým inspiračním frakcím kyslíku. U nemocných s těžkým ARDS je obvykle za cílovou hodnotu SpO_2 považována hodnota asi 88–92 %, recentní práce bezpečnost tohoto postupu podporují [46], krátkodobě může být nezbytná tolerance i hodnot nižších.

Nastavení vhodné úrovně PEEP

Volba PEEP je dlouhodobě předmětem kontroverze [21,48]. Střetávají se zde koncepce unifikovaného nastavení hodnoty PEEP dle stupně oxygenační plicní dysfunkce a koncepce individualizace nastavení PEEP. Příkladem unifikovaného přístupu je doporučená kombinace hodnot $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ používaná v originálním protokolu [36] studie ARMA (tab. 5), nebo volba PEEP dle klasifikace ARDS (do 10 cm H_2O pro mírný, 10 cm H_2O pro střední a 15 cm H_2O pro těžký ARDS) [21]. Individualizované postupy volí PEEP dle vlivu na mechanické vlastnosti respiračního systému, homogenitu distribuce ventilace, rozsah dechového recruitmentu a hyperinflace, transpulmonální tlak, endexpirační plicní objemu a jejich vzájemné kombinace, vliv na oxygenaci je považován za méně významný [21,47]. Prvním krokem při individualizované volbě PEEP je posouzení recruitability [48,49] s pomocí zobrazovacích metody (CT a s určitými omezeními elektrické impedanční tomografie (Electrical Impedance Tomography – EIT) nebo ultrasonografické vyšetření plic) nebo metod založených na sledování mechanických vlastností plic, transpulmonálního tlaku nebo změn EELV [49,50]. Po stanovení recruitability je

rozhodnuto o dalším postupu – při minimální recruitabilitě je použita nízká hodnota PEEP, která se pohybuje od 5 do 10 cm H_2O u nemocných bez snížené poddajnosti hrudní stěny. Při zjištění významné recruitability je jedním z nejjednodušších možných postupů tzv. dekrementální titrace PEEP bez nebo s provedením otevíracího manévru [50]. Podle současných názorů je cílem nastavením ventilátoru dosáhnout akceptovatelných hodnot oxygenace a eliminace CO_2 při co nejnižší zátěži plic mechanickou energií [21]. Výsledky tzv. ART studie ukazují, že nevhodně vedená snaha o maximalizaci plicní vzdušnosti může být spojena se zvýšením rizika smrti [51].

U nemocných s těžkým ARDS je vhodné přímé měření transpulmonálního tlaku [52,53]. PEEP je nastavován tak, aby bylo v závislosti na stupni plicní dysfunkce dosaženo určité, vždy alespoň mírné pozitivní hodnoty expiračního transpulmonálního tlaku [52,53]. Maximální bezpečný inspirační transpulmonální tlak je kontroverzní, za relativně bezpečné lze i u nemocných s plicní patologií považovat hodnoty < 10 cm H_2O , za limitní cca 15 cm H_2O , vysoce rizikové > 20 cm H_2O [53,54].

Volba ventilačního režimu, minimalizace dyssynchronie s ventilátorem

V současné době lze považovat použití tlakových a objemových ventilačních režimů za ekvivalentní, přestože každý má určité teoretické a praktické přednosti a naopak nevýhody [37].

U nemocných s mírnými až středně těžkými formami ARDS je považováno za výhodné udržení spontánní dechové aktivity [26,37].

Zvážení použití pronační polohy u nemocných s těžkými formami ARDS

Pronační poloha snižuje riziko plicního poškození umělou plicní ventilací, ovlivňuje funkční reziduální kapacitu, distribuci ventilace a perfuze s výměnou plynů v plicích a může příznivě ovlivnit klinický výsledek léčby [55]. V současné době je rutinní použití pronační polohy doporučeno pro nemocné s poměrem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ –150 mm Hg [55,56].

Nekonvenční ventilace u nemocných s akutním plicním selháním

Z metod nekonvenční ventilace přichází u nemocných s ARDS v současnosti v úvahu pouze vysokofrekvenční oscilační ventilace.

Vysokofrekvenční oscilační ventilace (High-Frequency Oscillatory Ventilation – HFOV), která má pevné místo v neonatologii a je používána řadou pediatrických pracovišť při léčbě ARDS, pronikla postupně i do péče o dospělé nemocné. V roce 2013 byly ale publikovány 2 prospektivní randomizované studie srovnávající konvenční protektivní umělou plicní ventilaci s HFOV v časně fázi ARDS, obě studie neprokázaly zlepšení klinického výsledku ve skupině nemocných ventilovaných HFOV [57,58].

V současné době je vzhledem k rozporuplnému hodnocení významu HFOV u nemocných s ARDS obtížné stanovit přesné místo této techniky v algoritmu péče.

Mimotělní metody plicní podpory

Cílem mimotělní plicní podpory (ExtraCorporeal Lung Support – ECLS) je buď mimotělní eliminací oxidu uhličitého (ExtraCorporeal CO₂ Removal – ECCO₂R) snížit požadavky na minutovou ventilaci, a umožnit tak protektivní nebo ultraprotektivní plicní ventilaci, nebo plně nahradit plicní funkce. V této situaci je využívána mimotělní membránová oxygenace (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation – ECMO) v periferním venovenózním zapojení (VV ECMO) u nemocných bez selhání srdce a ve venoarteriálním zapojení (VA ECMO) u nemocných se současným selháním srdce a plic. Podrobnější informace o jednotlivých metodách přesahují rámec tohoto sdělení. V současné době trvají kontroverze o indikačních kritériích pro jednotlivé metody vzhledem k nejasnému poměru přínosu a rizika těchto metod mimo extrémní skupiny nemocných s ARDS. V oblasti ECCO₂R máme nyní k dispozici studie hodnotící především proveditelnost metody nebo její efekt na vybrané patofyziologické parametry. Ve studii XTRAVENT bylo použití ultraprotektivní ventilace v kombinaci s bezpumpovou venoarteriální eliminací CO₂ spojeno s kratší délkou umělé plicní ventilace ve skupině nemocných s poměrem PaO₂/FiO₂ ≤ 150 mm Hg, smrtnost nebyla ovlivněna [59]. Použití ECMO bylo hodnoceno ve studii CESAR, bylo zjištěno lepší přežití nemocných randomizovaných do centra využívajícího při léčbě ECMO [60]. V recentně publikované studii EOLIA [6] byli nemocní s těžkým ARDS randomizováni do skupin ECMO a konzervativní terapie při některé ze 3 indikací:

- poměr PaO₂/FiO₂ < 50 mm Hg déle než 3 hod
- PaO₂/FiO₂ < 80 mm Hg déle než 6 hod
- arteriální pH < 7,25 a současně PaCO₂ ≥ 60 mm Hg déle než 6 hod

K 60. dni zemřelo ve skupině ECMO 35 % a v kontrolní skupině 46 % pacientů: relativní riziko (RR) 0,76; 95% interval spolehlivosti (CI) 0,55–1,04; P = 0,09. Ve studii byl možný crossover při refrakterní hypoxemii, který mohl přispět k absenci statistické significance. Ke crossoveru došlo v průměru za 6,5 ± 9,7 dne od randomizace u 35 nemocných (28 %) v kontrolní skupině, smrtnost těchto nemocných byla 57 %. Největší přínos použití ECMO byl pozorován ve skupině nemocných indikovaných pro splnění hyperkapnického kritéria.

Neventilační a farmakologické intervence

Farmakologické intervence u nemocných s ARDS mají, s výjimkou svalové relaxace, nejistý přínos. V následujícím výčtu jsou uvedeny vybrané klinicky dostupné postupy.

Restriktivní tekutinová strategie

V současné době je na základě výsledků studie FACTT [61] doporučen po fázi iniciální tekutinové resuscitace restriktivní přístup k podávání tekutin.

U nemocných s hypoproteinemií bylo pozorováno zlepšení oxygenační funkce plic při navození negativní tekutinové bilance po podání albuminu a furosemidu v časně fázi ARDS, vliv na klinický výsledek nebyl zjištěn [62].

Kortikoidy

Podání vysokých dávek kortikoidů u nemocných s ARDS není doporučeno. Trvá kontroverze o místě kortikoidů jak v oblasti prevence rozvoje sepse a ARDS v některých indikacích, jako je např. těžká komunitní pneumonie [63], tak i o jejich místě v časně i pozdní fázi ARDS [64]. Použití kortikoidů není obvykle rutinně doporučeno. Výjimkou jsou japonská doporučení pro péči o nemocné s ARDS, která uvádějí podávání metylprednisolonu v dávce 1–2 mg/kg/den [65] vzhledem k potenciálu zvýšit počet dní bez umělé plicní ventilace.

Specifická nutriční podpora

Časná enterální výživa je doporučena jako metoda volby u nemocných s ARDS [66]. Použití specifických nutričních (ω-3 mastné kyseliny) je považováno za nadějně, chybí ale přesvědčivý průkaz vlivu na klinický výsledek [67].

Svalová relaxancia

Použití svalových relaxancií by mělo být zváženo v iniciální fázi péče u nemocných s těžkým ARDS [68]. Použití cisatracurium v průběhu prvních 48 hod umělé plicní ventilace u nemocných s poměrem PaO₂/FiO₂ < 150 mm Hg na objemové ventilaci bylo spojeno s redukcí smrtnosti [69]. Obecně je předpokládán příznivý efekt redukcí generovaných transpulmonálních tlaků eliminací interferencí s ventilátorem [68], je ale také možný přímý antiinflatorní efekt cisatracurium [70].

Inhalační aplikace oxidu dusnatého

Inhalačně podávaný oxid dusnatý (NO) umožňuje selektivní plicní vazodilataci krátkodobé zlepšení oxygenace a ve vyšších dávkách i snížení tlaku v plicnici. Použití inhalační aplikace NO není spojeno s příznivým ovlivněním prognózy [71], nemocní takto léčení mají vyšší riziko selhání ledvin [71].

Další potenciálně dostupné farmakologické postupy

V současné době nelze ani další potenciálně dostupné farmakologické intervence, jako je použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF) [72], prostaglandinu E₁ [73–75], použití statinů [76–78], ketokonazolu [80], lisofyllinu [80], aktivovaného proteinu C (APC) [81,82], N-acetylcysteinu [83,84], nitrožilní aplikace β₂-agonistů [86,87] a exogenního sufraktantu [88–91], považovat za standardní léčebné postupy.

Ostatní nefarmakologické postupy

Mezi nefarmakologické postupy lze zařadit již uvedené použití pronační polohy, které bylo diskutováno výše, a kontrolu tělesné teploty. Kontrola tělesné teploty u nemocných s ARDS je kontroverzní. Snížení tělesné teploty je spojeno s nižší produkcí CO₂, a tedy i s nižší potřebnou minutovou ventilací a velikostí dechového objemu [92]. Mírná hypotermie má také antiinflatorní efekt a v experimentálních modelech snižuje rozsah poškození plic při adverzní umělé plicní ventilaci [93,94]. Přínos udržení normotermie nebo přímo hypotermie nebyl ale ve vět-

ších klinických studiích u nemocných s ARDS zkoumán, publikace se omezují na jednotlivce nebo retrospektivní soubory nemocných [95–97].

Prevence ARDS

Při péči o nemocné s rizikem rozvoje ARDS je, mimo včasnou identifikaci ARDS, zdůrazňován význam potenciálních preventivních postupů, které zahrnují dodržování zásad protektivní plicní ventilace, prevenci aspirace, správné a včasné řešení příčiny stavu, omezení přetížení tekutinami, použití restriktivní transfuzní strategie a pravidelné hodnocení připravenosti nemocných k extubaci. Farmakologické preventivní postupy nejsou podle současných poznatků vhodné k rutinnímu klinickému použití [98,99].

Literatura

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2(7511): 319–323.
2. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al. [ARDS Definition Task Force]. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526–2533. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.5669>>.
3. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22(1): 1–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000266>>.
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1): 818–824. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706>>.
5. Dodo-Schittko F, Brandstetter S, Brandl M et al. German-wide prospective DACAPO cohort of survivors of the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a cohort profile. *BMJ Open* 2018; 8(4): e019342. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019342>>.
6. Combes A, Hajage D, Capellier G et al. [EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet]. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378(21): 1965–1975. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800385>>.
7. Raymondos K, Dirks T, Quintel M et al. Outcome of acute respiratory distress syndrome in university and non-university hospitals in Germany. *Critical Care* 2017; 21(1): 122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1687-0>>.
8. Murray JF, Matthay MA, Luce JM et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(3): 720–723. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.138.3.720>>.
9. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6): 1807–1814. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.151.6.7767524>>.
10. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1): 3–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.158.1.9708031>>.
11. Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology* 1999; 213(2): 545–552. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/radiology.213.2.r99nv42545>>.
12. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L et al. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(3): 730–736. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.136.3.730>>.
13. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Med* 2005; 31(6): 776–784. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-005-2627-z>>.
14. Corbridge TC, Wood LD H, Crawford GP et al. Adverse effects of large tidal volume ventilation and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(2): 311–315. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.142.2.311>>.
15. Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P et al. Lung structure and function in different stages of the adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 271(22): 1772–1779.
16. Martynowicz MA, Walters BJ, Hubmayr RD. Mechanisms of recruitment in oleic acid-injured lungs. *J Appl Physiol* 2001; 90(5): 1744–1753. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/jappl.2001.90.5.1744>>.
17. Marini JJ, Amato MB. Lung recruitment during ARDS. In: Marini JJ, Evans TW (eds). *Acute lung injury*. Springer: New York 1997: 236–257. ISBN 978–3–642–60733–2.
18. D'Angelo E, Pecchiari M, Baraggia P et al. Low-volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits. *J Appl Physiol* 2002; 92(3): 949–956. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00776.2001>>.
19. Muscedere JG, Mullen JB, Can K et al. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(5): 1327–1334. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.149.5.8173774>>.
20. Santos C, Ferrer M, Roca J et al. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(1): 26–31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9902084>>.
21. Gattinoni L, Collino F, Maiolo G et al. Positive end-expiratory pressure: how to set it at the individual level. *Ann Transl Med* 2017; 5(14): 288. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/atm.2017.06.64>>.
22. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. *Intensive Care Med* 2000; 26(7): 857.
23. Mekontso Dessap A, Boissier F, Leon R et al. Prevalence and prognosis of shunting across patent foramen ovale during acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2010; 38(9): 1786–1792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181eaa9c8>>.
24. Gattinoni L, Tonetti T, Quintel M. Regional physiology of ARDS. *Critical Care* 2017; 21(Suppl 3): S312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1905-9>>.
25. Koutsoukou A, Armaganidis A, Stavarakis-Kallergi C et al. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure at zero positive end-expiratory pressure in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1590–1596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9904109>>.
26. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G et al. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4 Pt 19): 1241–1248. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9806077>>.
27. Güldner A, Pelosi P, Gama de Abreu M. Spontaneous breathing in mild and moderate versus severe acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20(1): 69–76. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000055>>.
28. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N et al. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med* 2012; 40(5): 1578–1585. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182451c40>>.
29. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21(3): 435–466.
30. Rocker GM. Acute respiratory distress syndrome: Different syndromes, different therapies? *Crit Care Med* 2001; 29(1): 202–219.
31. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. [FLORALI Study Group; REVA Network]. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypo-

- xemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372(23): 2185–2196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>>.
32. Leeies M, Flynn E, Turgeon AF et al. High-flow oxygen via nasal cannulae in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017; 6(1): 202. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13643-017-0593-5>>.
 33. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50(2): 1602426. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>>.
 34. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. LUNG SAFE Investigators, ESICM Trials Group. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(1): 67–77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201606-1306OC>>.
 35. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS et al. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(22): 2435–2441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.6338>>.
 36. Brower RG, Matthay MA, Morris A et al. [Acute Respiratory Distress Syndrome Network]. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1301–1308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>>.
 37. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1253–1263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201703-05485T>>. Erratum in Erratum: An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. [*Am J Respir Crit Care Med*. 2017]
 38. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(2): 160–166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200607-915OC>>.
 39. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372(8): 747–755. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>>.
 40. Guérin C, Papazian L, Reignier J et al. investigators of the Acurasys and Proseva trials. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Crit Care* 2016; 20(1): 384. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1556-2>>.
 41. Beitler JR, Sands SA, Loring SH et al. Quantifying unintended exposure to high tidal volumes from breath stacking dyssynchrony in ARDS: the BREATHE criteria. *Intensive Care Med* 2016; 42(9): 1427–1436. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4423-3>>.
 42. Schmidt M, Jaber S, Zogheib E et al. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal CO₂ removal managed with a renal replacement platform to enhance lung-protective ventilation of patients with mild-to-moderate ARDS. *Crit Care* 2018; 22(1): 122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-018-2038-5>>.
 43. Contreras M, Masterson C, Laffey JG. Permissive hypercapnia: what to remember. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28(1): 26–37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0000000000000151>>.
 44. Barnes T, Zochios V, Parhar K. Re-examining Permissive Hypercapnia in ARDS: A Narrative Review. *Chest* 2018; 154(1): 185–195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.010>>.
 45. He HW, Liu DW. Permissive hypoxemia/conservative oxygenation strategy: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *J Thorac Dis* 2016; 8(5): 748–750. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.03.58>>.
 46. Panwar R, Hardie M, Bellomo R et al. Conservative versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(1): 43–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201505-1019OC>>.
 47. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(11): 1429–1438. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201610-2035CI>>.
 48. Bergard SC, Beitler JR, Malhotra A. Personalizing mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Dis* 2016; 8(3): E172–E174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.02.57>>.
 49. Eronia N, Mauri T, Maffezzini E et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure by electrical impedance tomography in hypoxemic patients: a feasibility study. *Ann Intensive Care* 2017; 7(1): 76. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0299-9>>.
 50. Bohm HS, Vauquez de Anda GF, Lachman B. The open lung concept. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Springer: Berlin 1998: 430–440. ISBN 13: 978-3-540-63798-1.
 51. Cavalcanti AB, Suzamura ÉA, Laranjeira LN et al. Effect of lung recruitment and titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome – A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318(14): 1335–1345. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.14171>>.
 52. Talmor D, Sarge T, Malhotra A et al. Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 2008; 359(20): 2095–2104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0708638>>.
 53. Grieco DL, Chen L, Brochard L. Transpulmonary pressure: importance and limits. *Ann Transl Med* 2017; 5(14): 285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/atm.2017.07.22>>.
 54. Gattinoni L, Marini JJ, Collino F et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Critical Care* 2017; 21(1): 183. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1750-x>>.
 55. Guerin C, Baboi L, Richard JC. Mechanisms of the effects of prone positioning in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2014; 40(11): 1634–1642. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3500-8>>.
 56. Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I et al. Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Scandinavian clinical practice guideline on mechanical ventilation in adults with the acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59(3): 286–297. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/aas.12449>>.
 57. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH et al. [OSCILLATE Trial Investigators. Canadian Critical Care Trials Group]. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(9): 795–805. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215554>>.
 58. Young D, Lamb SE, Shah S et al. [OSCAR Study Group]. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368(9): 806–813. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215716>>.
 59. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS. *Intensive Care Med* 2013; 39(5): 847. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2787-6>>.
 60. Peek GJ, Mugford M, Tiruwoipati R et al. [CESAR trial collaboration]. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9698): 1351–1363. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2)>.
 61. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al. [National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network]. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354(24): 2564–2575. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa062200>>.
 62. Uhlig C, Silva PL, Deckert S et al. Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2014; 18(1): R10. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc13187>>.

63. Bi J, Yang J, Wang Y et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Corticosteroids Therapy for Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(11): e0165942.
64. Ruan SY, Lin HH, Huang CT et al. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2014; 18(2): R63. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc13819>>.
65. Hashimoto S, Sanui M, Egi M et al. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan. *J Intensive Care* 2017; 5: 50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40560-017-0222-3>>.
66. Stapleton RD, Suratt BT. Obesity and nutrition in ARDS. *Clin Chest Med* 2014; 35(4): 655–671. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2014.08.005>>.
67. Sabater J, Masclans JR, Sacanell J et al. Effects of an omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion on eicosanoid synthesis in acute respiratory distress syndrome (ARDS): A prospective, randomized, double-blind, parallel group study. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8(1): 22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-8-22>>.
68. Chiumello D, Brochard L, Marini JJ et al. Respiratory support in patients with acute respiratory distress syndrome: an expert opinion. *Critical Care* 2017; 21(1): 240. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1820-0>>.
69. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363(2): 1107–1116. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1005372>>.
70. Fanelli V, Morita Y, Cappello P et al. Neuromuscular Blocking Agent Cisatracurium Attenuates Lung Injury by Inhibition of Nicotinic Acetylcholine Receptor- $\alpha 1$. *Anesthesiology* 2016; 124(1): 132–140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000000907>>.
71. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334(7597): 779. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39139.716794.55>>.
72. Paine R, Standiford TJ, Dechert RE et al. A randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor for patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2012; 40(1): 90–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d7bf0>>.
73. Eierman DF, Yagami M, Erme SM et al. Endogenously opsonized particles divert prostanoid action from lethal to protective in models of experimental endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(7): 2815–2819. Erratum in *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(22): 10441.
74. Rossetti RG, Brathwaite K, Zurier RB. Suppression of acute inflammation with liposome associated prostaglandin E1. *Prostaglandins* 1994; 48(3): 187–195.
75. Vincent JL, Brase R, Santman F et al. A multi-centre, double-blind, placebo-controlled study of liposomal prostaglandin E1 (TLC C-53) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001; 27(10): 1578–1583. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s001340101077>>.
76. Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M et al. A randomized clinical trial of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition for acute lung injury (The HARP Study). *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(5): 620–626. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201003-0423OC>>. Erratum in *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(10): 1199–1200.
77. McAuley DF, Laffey JG, O’Kane CM et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371(18): 1695–1703. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1403285>>. Erratum in *Simvastatin in the Acute Respiratory Distress Syndrome*. [*N Engl J Med*. 2016].
78. Truitt JD, Bernard GR, Steingrub J et al. [National Heart L, Blood Institute ACTN]. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014; 370(23): 2191–2200. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1401520>>.
79. [ARDS Network]. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *The ARDS Network*. *JAMA* 2000; 283(15): 1995–2002. Erratum in *JAMA* 2200; 284(20): 2597. *JAMA* 2000; 284(19): 2450. *JAMA* 2001; 286(13): 1578.
80. Bursten SL, Federighi D, Wald J et al. Lisofylline causes rapid and prolonged suppression of serum levels of free fatty acids. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284(1): 337–345.
81. Cornet AD, Groeneveld AB, Hofstra JJ et al. Recombinant human activated protein C in the treatment of acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2014; 9(3): e90983. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0090983>>.
82. Liu KD, Levitt J, Zhuo H et al. Randomized clinical trial of activated protein C for the treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(6): 618–623. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200803-4190C>>.
83. Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P et al. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1992; 20(7): 918–923.
84. Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994; 105(1): 190–194.
85. Matthay MA, Brower RG, Carson S et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta-2 agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(5): 561–568. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201012-2090OC>>.
86. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S et al. Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9812): 229–235. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61623-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61623-1)>.
87. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR et al. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(3): 281–287. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200508-1302OC>>.
88. Spragg RG, Taut FJ, Lewis JF et al. Recombinant surfactant protein C-based surfactant for patients with severe direct lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(8): 1055–1061. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201009-1424OC>>.
89. Tsangaris I, Galiatsou E, Kostanti E et al. The effect of exogenous surfactant in patients with lung contusions and acute lung injury. *Intensive Care Med* 2007; 33(5): 851. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0597-z>>.
90. Weg JG, Balk RA, Tharratt RS et al. Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994; 272(18): 1433–1438.
91. Willson DF, Truitt JD, Conaway MR et al. The adult calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Chest* 2015; 148(2): 356–364. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1139>>.
92. Duan M, Berra L, Kumar A et al. Use of hypothermia to allow low-tidal-volume ventilation in a patient with ARDS. *Respir Care* 2011; 56(12): 1956–1958. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4187/respcare.01211>>.
93. Dostál P, Šenkeřík M, Pařízková R et al. Mild hypothermia attenuates changes in respiratory system mechanics and modifies cytokine concentration in bronchoalveolar lavage fluid during low lung volume ventilation. *Physiol Res* 2010; 59(6): 937–944.
94. Aslami H, Kuipers MT, Beurskens CJ et al. Mild hypothermia reduces ventilator-induced lung injury, irrespective of reducing respiratory rate. *Transl Res* 2012; 159(2): 110–117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2011.10.005>>.
95. Hayek AJ, White HD, Ghamande S et al. Is Therapeutic Hypothermia for Acute Respiratory Distress Syndrome the Future? *J Intensive Care Med* 2017; 32(7): 460–464. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0885066617701117>>.
96. Dhillon G, Gopal PB, Kamat AS et al. Induced hypothermia for trauma-related ARDS. *Indian J Crit Care Med* 2015; 19(6): 353–355. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0972-5229.158278>>.
97. Karnatovskaia LV, Festic E, Freeman WD et al. Effect of therapeutic hypothermia on gas exchange and respiratory mechanics: a ret-

rospective cohort study. Ther Hypothermia Temp Manag 2014; 4(2): 88–95. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/ther.2014.0004>>.

98. Beitler JR, Schoenfeld DA, Thompson BT. Preventing ARDS: Progress, Promise, and Pitfalls. Chest 2014; 146(4): 1102–1113. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0555>>.

99. Festic E, Kor DJ, Gajic O. Prevention of ARDS. Curr Opin Crit Care 2015; 21(1): 82–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCC.000000000000174>>. Máca J et al. ARDS v klinické praxi. Maxdorf; Praha 2015. ISBN 978-80-7345-447-0.

doc. MUDr. Pavel Dostál, Ph.D., MBA

✉ pavel.dostal@fnhk.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
LF UK a FN Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 4. 6. 2018

Přijato po recenzi 28. 1. 2019

Úvodní antibiotická léčba závažných bakteriálních infekcí

Jiří Beněš

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Souhrn

Článek shrnuje známá fakta týkající se výběru antibiotik pro léčbu sepse a podobných závažných infekcí, jejich mechanismu účinku, dávkování a způsobu podávání. Zvláštní pozornost je věnována otázce včasného zahájení antibiotické léčby: několikahodinový odklad v zahájení antibiotické terapie lze tolerovat, je-li využit pro stanovení etiologie nemoci a zpřesnění léčby. U perakutně probíhajících infekcí či toxoinfekcí je však nutné podat antibiotika skutečně neodkladně; v článku jsou připomenuty diagnostické postupy, které klinik při rozvaze o volbě přípravku může využít.

Klíčová slova: antibiotická léčba – iniciální léčba – nasycovací dávka – perakutně probíhající infekce – sepsis

Initial antibiotic treatment of serious bacterial infections

Summary

The article summarizes the known facts regarding the selection of antibiotics for the treatment of sepsis and similar serious infections, their mechanism of action, dosage and mode of administration. Particular attention is paid to early antibiotic therapy: a delay of several hours in the onset of antibiotic therapy can be tolerated if it helps to clarify the aetiology and to refine the treatment. However, in case of the very acute infections it is necessary to start antibiotic treatment immediately; diagnostic procedures are mentioned that can be used for the selection of the appropriate drug.

Key words: antibiotic treatment – initial treatment – loading dose – peracute infection – sepsis

Úvod

Antibiotická léčba závažných infekcí by měla být účinná a rychlá. Pomiňme prozatím požadavek na účinnost a soustředíme se na otázku, jak rychle musí být terapie zahájena. V povědomí většiny intenzivistů zaujímá klíčové místo impozantní Kumarova studie z roku 2006, podle níž každá hodina odkladu v podání antibiotika zvyšuje smrtelnost u sepse o 7,6 % [1]. Podobné výsledky přinesla i další rozsáhlá observační studie [2]. Z výsledků těchto studií byl odvozen požadavek na podání antibiotik v průběhu první hodiny od zjištění sepse nebo septického šoku. Tento požadavek byl včleněn do doporučení léčby sepse, kterou přijala většina expertů z oblasti intenzivní péče (Surviving Sepsis Campaign) [3].

Pozn.: Pojem „sepsis“ v tomto článku odpovídá nové definici z roku 2016 [9], čili je prakticky shodný s termínem „těžká sepsis“ podle předchozí definice z roku 1992 [10].

Následné prospektivní studie [4–8] však podobnou korelaci neprokázaly, odklad v podání antibiotik v rozsahu několika hodin nezhoršoval prognózu septických nemocných. Vysvětlením uvedeného rozdílu mezi staršími observačními a novějšími prospektivními studiemi by mohla být skutečnost, že podání antibiotik je obvykle nedílnou

součástí komplexní léčebné péče. Pacienti, kteří dostali antibiotika neodkladně, byli tedy pravděpodobně ošetřováni kvalitnějším způsobem, a to bylo hlavní příčinou jejich nižší mortality.

Požadavek na rychlé podání účinných antibiotik má značné praktické důsledky: jestliže ho přijmeme, musíme logicky akceptovat úvodní léčbu širokospektrým přípravkem, protože během první hodiny máme jen málokdy šanci zjistit aspoň přibližnou etiologii. Naopak, jestliže se nezbytnost časného podání antibiotik neprokáže, můžeme vyčkat několik hodin a zahájit antibiotickou terapii na základě předběžných mikrobiologických výsledků, vycházejících z mikroskopie, genetických analýz (polymerázová řetězová reakce/Polymérase Chain Reaction – PCR) nebo hmotnostní spektrometrie (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight – MALDI TOF). Dále můžeme počítat s tím, že v této době již budeme znát i další laboratorní nálezy (kompletní krevní obraz s diferenciálem leukocytů, hemokoagulační parametry, hodnotu glykémie a laktátemie apod.) a při diferenciální diagnostice rozvaze se můžeme opírat o výsledky zobrazovacích vyšetření provedených statim (RTG, sonografie, CT). Diagnostika po několika hodinách intenzivní péče může

být tedy mnohem určitější (tab. 1), a to umožní podstatně přesnější zacílení antibiotické léčby, i když standardní vyšetření etiologie a zejména citlivosti/rezistence, které je založeno na kultivaci, stále ještě nebude k dispozici.

Tato vodítka spolu s předběžnými mikrobiologickými výsledky mohou být užitečná při úvodní rozvaze o výběru antibiotika. Lze je použít u akutních infekcí, které nemají iatrogenní příčinu a nevznikly jako důsledek primární poruchy imunity.

Výběr přípravků pro antibiotickou léčbu

Při výběru antibiotika pro terapii sepse a podobných závažných infekcí se upřednostňují baktericidní přípravky. Tyto přípravky je možné ještě dále rozlišit podle mechanismu, jakým bakterie zabíjejí [11].

Beta-laktamová antibiotika (peniciliny, cefalosporiny, karbapenemy) inhibují syntézu buněčné stěny bakterií, a tím zabráňují jejich množení. Jsou oblíbená pro svoji vysokou účinnost a netoxičnost a pro léčbu sepsí se využívají nejčastěji. K dispozici je široká paleta přípravků, které se liší spektrem účinku i farmakokinetikou: je proto možné vybírat antibiotikum „na míru“, podle konkrétní potřeby. Hlavní nevýhody, které omezují používání beta-laktamů, jsou alergické reakce a výskyt rezistentních mikrobů. Alergie však obvykle nebývají zkřížené mezi jednotlivými skupinami a výskyt rezistencí, který je nejčastěji způsoben tvorbou destruujičích enzymů nazývaných beta-laktamázy, se podařilo do značné míry kompenzovat syntézou odolnějších molekul antibiotika nebo přidáním inhibitorů beta-laktamázy (kyseliny klavulanové, sulbaktamu, tazobaktamu, avibaktamu a dalších).

Glykopeptidová antibiotika (vankomycin, teikoplanin, dalbavancin) inhibují syntézu bakteriální buněčné stěny jiným mechanismem než beta-laktamy. Ve srovnání s beta-laktamy působí pomaleji a mají užší spektrum účinku – působí jen na grampozitivní bakterie. Jsou také potenciálně nefrotoxická. Jejich hlavní předností je velmi vzácný vznik rezistence; tato antibiotika se proto používají jako záložní přípravky, proti multirezistentním mikrobům. Typickou indikací je léčba závažných infekcí vyvolaných stafylokoky rezistentními k oxacilinu (methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus* – MRSA).

Aminoglykosidy, polymyxiny a lipopeptidy (gentamicin, amikacin, kolistin, daptomycin) poškozuji buněčnou membránu bakterií a působí tak ještě rychleji a razantněji než beta-laktamy. V porovnání s beta-laktamy vůči nim také vzácněji vzniká rezistence. Jejich hlavní nevýhodou je toxicita a z ní vyplývající úzké terapeutické

rozmezí. Stejně jako předchozí skupina se tato antibiotika považují za záložní přípravky a používají se v léčbě závažných infekcí vyvolaných rezistentními mikrobými.

Všechna výše zmíněná antibiotika účinkují velmi dobře v krevním řečišti a v dobře prokrvených tkáních, naopak špatně pronikají do abscesů, ischemické tkáně, do biofilmu nebo na povrch sliznic. Hodí se proto k léčbě sepsí a dalších akutních pyogenních infekcí, naopak mohou selhávat u infekcí povrchových nebo chronických a rovněž u infekcí způsobených intracelulárně žijícími mikrobými.

Nitroimidazoly (metronidazol, ornidazol) nespécificky poškozuji různé součásti bakteriálních buněk. Spektrum účinku je omezeno na striktně anaerobně rostoucí bakterie a také na některé prvoky. V těchto indikacích se v praxi běžně používají, jejich využití zpravidla nečiní obtíže ani pacientům ani ordinujícím lékařům. Rezistence vůči nitroimidazolům vzniká velmi obtížně.

Fluorochinolony a ansamyciny (rifampicin a jeho deriváty) zastavují činnost enzymů, které v bakteriálních buňkách obsluhují nukleové kyseliny. Obě tyto skupiny se sice počítají mezi baktericidní antibiotika, mají však slabší účinek než ostatní výše jmenované přípravky a pro léčbu sepse nejsou dostatečně spolehlivé. Jejich další nevýhodou je relativně snadný vznik rezistence. Naopak jejich předností je dobrý průnik do buněk, do biofilmu a na povrch sliznic. Nejvhodnějším využitím těchto antibiotik je léčba závažných infekcí vyvolaných intracelulárně rostoucími bakteriemi (břišní tyfus, tuberkulóza) nebo bakteriemi rostoucími v biofilmu (infekce implantátů, není-li možné vyřešit situaci extrakcí infikovaného materiálu).

Bakteriostatická antibiotika mohou být použita u některých závažných infekcí (např. makrolidová antibiotika při léčbě legionelózy, fidaxomicin při léčbě klostridiové kolitidy, tigecyklin při léčbě nitrobřišního abscesu, chloramfenikol při léčbě abscesu mozku atd), jde však o poměrně výjimečné situace a je žádoucí, aby takovou terapii schválil kompetentní odborník, ideálně lékař místního antibiotického střediska. Obecně totiž platí, že bakteriostatická antibiotika nejsou vhodná pro léčbu sepsí ani pro léčbu rychle probíhajících infekcí, jednak kvůli svému pomalejšímu účinku a dále proto, že pro úspěšné zvládnutí infekce potřebují ještě spoluúčast imunitního systému.

Dávkování a způsob podání

Dávkování se při léčbě závažných infekcí drží vždy při horní hranici terapeutického rozpětí. Toto doporučení

Tab. 1. Klinická vodítka k rozlišení grampozitivní a gramnegativní etiologie sepse

typ vyšetření	grampozitivní	gramnegativní	poznámka
krevní obraz, rozpočet leukocytů	počet trombocytů může být normální	prakticky vždy je trombocytopenie	je-li počet eozinofilů > 1 %, nejspíše nejde o sepsi
lokalizace zdroje infekce	sepsé vycházející z pojivových tkání (kůže, podkoží, svaly, kosti, klouby) infekce z ORL oblasti endokarditida	sepsé vycházející z urogenitálního traktu nebo z břišní dutiny	u chronických infekcí a infekcí vycházejících ze střeva je nutné počítat s polymikrobiální etiologií (zejména podíl anaerobů)

vyplývá z předpokladu, že u závažných infekcí imunitní systém selhává (jinak by se infekce nevyvinula do závažného stadia), a tedy při léčbě nemůžeme se spoluúčastí imunity počítat. Jinými slovy, antibiotika musí být schopna usmrtit populaci patogenních bakterií sama, bez pomoci imunitního systému. V praxi je lékař často nucen řešit otázku, zda použít vyšší dávkování i za cenu rizika různých nežádoucích účinků. U život ohrožujících infekcí je zvýšené dávkování oprávněné, protože infekce představuje větší hrozbu quoad vitam než např. riziko poškození ledvin.

Při úvahách o dávkování je nutné brát v potaz i individuální farmakokinetiku nemocného. Zejména u pacientů v podmínkách intenzivní péče se farmakokinetické parametry mohou změnit natolik, že se standardní dávkování ukáže jako nadměrné nebo naopak jako nedostatečné (tab. 2). Tuto problematiku rozvinuli v 70.–80. letech minulého století Zaske et al [12,13], v současnosti existuje na toto téma množství studií i přehledových prací [14–16]. Správné dávkování pro konkrétního nemocného je možné přibližně určit pomocí různých nomogramů, nespolehlivější však je přímé monitorování sérových hladin antibiotik (Therapeutic Drug Monitoring – TDM).

Podle účinku na citlivé bakterie se antibiotika dělí do 3 skupin:

- **Přípravky, o jejichž účinku rozhoduje dosažená maximální koncentrace.** Do této skupiny patří aminoglykosidy, kolistin, daptomycin, metronidazol a do jisté míry i fluorochinolony. U těchto přípravků je výhodné soustředit celkovou denní dávku do 1–2 denních dávek.
- **Přípravky, o jejichž účinku rozhoduje doba, po kterou se jejich hladina v ložisku infekce udržuje nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC).** Typickými zástupci této skupiny jsou beta-laktamová antibiotika. Tyto přípravky je výhodné podávat v krátkých intervalech, v závislosti na jejich biologickém poločase (tab. 3), anebo formou prodloužených infuzí. V některých situacích se osvědčuje i kontinuální podávání, nelze ale říci, že kontinuální podávání je jednoznačně nebo obecně výhodnější [11,17–18].

- **O účinnosti ostatních přípravků rozhoduje velikost plochy pod křivkou (Area Under Curve – AUC).** Záleží především na celkové denní dávce, a způsob jejího rozdělení do dílčích dávek není příliš významný.

Úvodní antibiotická léčba u závažných infekcí se vždy podává parenterálně. I když jde o přípravky podávané perorálně, u nichž výrobce deklaruje 90–100% biologickou dostupnost, musíme počítat s tím, že při závažné infekci a zejména při sepsi dochází k centralizaci oběhu a za těchto podmínek přestává být vstřebávání z gastrointestinálního traktu spolehlivé.

Význam úvodní nasycovací dávky

Při pravidelném užívání různých léků, včetně antibiotik, je plného účinku dosaženo při ustavení rovnovážného stavu (steady state), čili po uplynutí 4–5násobku biologického poločasu [19]. Při léčbě závažných bakteriálních infekcí potřebujeme dosáhnout plného antibakteriálního účinku co nejrychleji, proto se v úvodu terapie zpravidla podává tzv. nasycovací dávka, jejíž velikost je o 50–100 % větší ve srovnání s běžnou dávkou.

Přesněji vzato je velikost nasycovací dávky závislá na velikosti aktuálního distribučního objemu u daného pacienta. Jestliže má pacient např. dostávat hydrofilní antibiotikum (aminoglykosid, vankomycin nebo některý z beta-laktamů) a má přitom rozsáhlé edémy, ascites, je ventilován nebo má jinou příčinu odpovídající za zvýšení objemu extracelulární tekutiny, může být potřebná nasycovací dávka vyšší než 2násobek běžné terapeutické dávky [20].

Kromě požadavku na rychlý antibakteriální účinek existuje i další důvod pro navýšení úvodní dávky, a tím je prevence rezistence bakteriální populace. Při pomalém vzestupu koncentrace antibiotika v prostředí totiž některé bakterie dokáží aktivovat různé adaptační mechanismy (tvorba inducibilních beta-laktamáz, zvýšení aktivity efluxních pump apod), a tak zvýšit svou odolnost. Promptní účinek baktericidního antibiotika zabrání těmto adaptacím, ale má ještě další důsledek v podobě rychlého snížení celkové bakteriální nálože. Rezistence bakte-

Tab. 2. Změny objemu extracelulární tekutiny a renální eliminace za různých stavů

	zvýšení (i relativní)	snížení (i relativní)
objem extracelulární tekutiny (distribuční prostor pro hydrofilní antibiotika)	otoky (různého původu)	sekvestrace tekutin
	pleurální výpotky	obezita
	ascites	stáří
	sepsy (intersticiální edémy)	dehydratace
	umělá plicní ventilace	
	gravida	
renální eliminace	gravida	renální insuficience
	dětský věk	hypotenze, šok
	forsírovaná diuréza	novorozenecký věk
		věk nad 65 let

říí se totiž může rozvinout nejen na základě preexistujících adaptačních mechanismů, ale i v důsledku náhodných mutací, které se pro bakterii ukáží jako užitečné. Mutace u každého bakteriálního druhu vznikají s víceméně konstantní frekvencí, takže čím více buněk bakteriální populace obsahuje, tím je pravděpodobnost vzniku náhodných mutací větší. Buňka, v níž nastala užitečná mutace, vytvoří nový klon bakterií, který může původní populaci postupně zcela nahradit. Jestliže tedy v důsledku antibiotického zásahu klesne velikost bakteriální populace např. na 1/10, zmenší se 10krát i riziko, že se v bakteriální populaci objeví nová mutace zajišťující rezistenci.

U některých antibiotik není navýšení úvodní dávky možné kvůli omezené snášenlivosti. Vysoká úvodní dávka může např. u citlivějších osob vyvolat zvracení nebo jiné nežádoucí projevy. V takových případech je možné jako alternativní řešení zvolit zkrácení intervalů mezi jednotlivými dávkami na počátku léčby.

Perakutně probíhající infekce

Z úvodní části tohoto článku by bylo možné vyvodit, že požadavek na zahájení antibiotické terapie do 1 hodiny od stanovení diagnózy sepse nebo septického šoku je již překonaný. Domnívám se, že ve většině případů tomu tak je, existují však výjimky. Těmito výjimkami míním perakutně probíhající infekce, jejichž příklady ukazuje [tab. 4](#). Podle našich zkušeností rozhoduje u těchto infekcí o prognóze pacientů opravdu každá

hodina intervalu mezi počátkem nemoci a zahájením antibiotické léčby, záleží snad i na každé čtvrt hodině.

Z pochopitelných důvodů u těchto nemocí nejsou a pravděpodobně nikdy nebudou k dispozici dobře dokumentované, prospektivní, randomizované multicentrické studie, které by spolehlivě prokázaly nezbytnost neodkladného zahájení adekvátní antibiotické léčby. Naše doporučení proto zůstanou na úrovni pouhého odborného názoru (expert opinion). Přesto mohou být považovány nejen za správné (ve smyslu oprávněné či přijatelné), ale dokonce i za závažné.

Příčinou perakutního průběhu infekce může být závažná porucha imunity (těžká neutropenie, defekt tvorby protilátek, porucha syntézy některých složek komplementu) anebo výjimečná virulence patogenního mikroba, která může mít několik příčin:

- silné pouzdro, které dokáže bakterie ochránit před fagocytózou i před lytickým působením komplementu (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus pyogenes*, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*)
- tvorba výkonných toxinů, které usmrcují okolní buňky včetně leukocytů (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Bacillus anthracis*, histiotoxická klostridia)
- tvorba toxinů, které aktivují makrofágy a lymfocyty a stimulují u nich produkci TNFα a dalších prozánětlivých cytokinů (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Bacillus anthracis*)
- atypické místo vstupu infekce do lidského organismu (obvykle inhalační cestou), které usnadní rychlý průnik bakterií a jejich toxinů do hlubokých tkání (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*)

Znalost patogenese je nezbytná pro výběr optimální antibiotické léčby. Základem terapie zůstávají beta-laktamová antibiotika, tato terapie však nemusí být dostatečná (viz poslední sloupec [tab. 2](#)). Při léčbě infekcí, jejichž závažnost je určována produkcí toxinu, je vhodné použít antibiotika, která bakteriím zastaví proteosyntézu. I rychle působící baktericidní antibiotika totiž nezahubí celou bakteriální populaci najednou. Kdyby tomu tak bylo, stačilo by podat jen 1–2 dávky antibiotika a nemoc by tím byla vyřešena. Za normálních podmínek se ale část bakteriální populace nachází v hůře prokrvené tkáni, do které antibiotika nepronikají tak snadno, a kromě toho některé bakterie mají přirozeně pomalejší metabolismus (perzistují), takže účinek antibiotik vůči nim je výrazně slabší [\[21,22\]](#).

Bakterie, které nejsou přítomností antibiotika usmrceny, ale jen stresovány, často reagují právě tím, že v sebeobraně zvýší produkci toxinů.

U infekcí vyvolaných grampozitivními bakteriemi se do kombinace s beta-laktamy zpravidla přidává klindamycin nebo linezolid. Linezolid je z této dvojice spolehlivější, protože je u něj nižší riziko rezistence, a má také výhodu výborného průniku do plicní tkáně, nezávislého na pohybu leukocytů [\[11\]](#).

Linezolidu se proto dává přednost před klindamycinem, pokud je podezření, že agens je rezistentní k běžným

Tab. 3. Optimální dávkování beta-laktamových antibiotik vzhledem k jejich biologickému poločas

biologický poločas (hod)	ideální interval mezi dávkami (hod)	příklady
0,5	3–4	penicilin G
		oxacilin
		cefalotin
1	6	ampicilin
		piperacilin
		cefotaxim
		imipenem
		meropenem
1–2	6–8	cefazolin
		cefuroxim
		ceftazidim
2	8	cefoperazon
		cefepim
4	12	ertapenem
7–8	24	ceftriaxon ¹

¹ Dlouhý poločas ceftriaxonu je umožněn vysokou vazbou antibiotika na albumin a další bílkoviny séra (≥ 95 %). Podáme-li ceftriaxon pacientovi s hypalbuminemií, je spolehlivější ho aplikovat ve 12hodinových intervalech

antibiotikům (MRSA), anebo tehdy, jestliže infekce probíhá v plicní tkáni.

Klinická diagnostika perakutních infekcí

Etiologii perakutně probíhající sepse lze odhadnout v případě invazivního meningokokového onemocnění podle kožních petechií a sufuzí, které se vyskytují především na obličeji a na akrálních částech končetin a kterých stále přibývá. Poměrně typický bývá také obraz plynatě sněti, zejména vznikla-li jako následek poranění: nemoc se vyznačuje silnou lokální bolestivostí, rychlou alterací celkového stavu a serózně hemoragickou nebo hematinovou sekrecí z rány. Ostatní choroby, jmenované v tab. 4, nelze klinicky identifikovat. Jedinou nadějí pro postižené osoby je rychlé rozpoznání závažného stavu, jednak na laické úrovni – např. v rodině nemocného, a dále při prvním kontaktu se zdravotníky. Z tohoto důvodu je vysoce žádoucí, aby nejen všichni zdravotníci, ale i běžní občané uměli rozpoznat projevy sepse. V praxi postačí znalost tzv. quick SOFA skóre (Sepsis-related Organ Failure Assessment – SOFA), které zahrnuje 3 jednoduché symptomy – náhle vzniklou hypotenzi, tachypnoii, poruchu vědomí, přičemž přítomnost 2 z těchto symptomů zakládá silné podezření na probíhající sepsi a je důvodem pro urgentní přijetí nemocného na oddělení intenzivní péče [9].

Perakutní sepsi je charakterizována rychlým vývojem nemoci, při němž se příznaky sepse rozvíjejí z plného zdraví během několika hodin. Dalším typickým nálezem je diskrepance mezi vysokou hodnotou sérového prokalcitoninu a nízkou hladinou C-reaktivního proteinu, který ještě nestačil vzrůst. Počet leukocytů naopak není spolehlivým indikátorem závažnosti nemoci: perakutní infekce se obvykle spojuje s leukocytózou, ale může být doprovázena i leukopenií, způsobenou rozpadem leukocytů vlivem mikrobiálních toxinů.

Mikrobiologická diagnostika perakutních infekcí

Z rychlých mikrobiologických diagnostických metod se pro základní orientaci velmi dobře hodí mikroskopické vyšetření hnisu nebo sekretů nahromaděných v ložisku infekce. Po obarvení preparátu podle Grama lze rozpoznat základní charakteristiku bakterií (koky vs bacily, grampozitivní vs gramnegativní) a často je možné podle charakteristické morfologie odhadnout i rod mikroba (neisserie, pneumokoky, streptokoky, stafylokoky, klostridie), a dokonce i jeho virulenci (podle tloušťky pouzdra nebo i podle toho, zda jsou bakterie fagocytovány).

Další možností u dobře vybavených mikrobiologických laboratoří je detekce mikrobiálních nukleových kyselin v různých sekretech nebo v krvi. Tyto metody klinici často nepřesně označují jako PCR diagnostiku; ve skutečnosti PCR je jen jednou z mnoha různých metod využívajících podobného principu. Předností těchto metod je exaktnost a vysoká citlivost, mezi nevýhodami je nutno počítat vysokou cenu a riziko falešné positivity při kontaminaci vzorku. Hlavním problémem je však skutečnost, že tyto genetické metody jsou zpravidla konstruovány tak, aby prokázaly přítomnost či nepřítomnost jen jednoho nebo několika málo druhů bakterií. Jiné než předem určené bakterie tedy tato vyšetření nejsou schopna identifikovat.

V některých případech je možné prokazovat přítomnost jednotlivých bakteriálních toxinů nebo jiných mikrobiálních antigenů; typickým příkladem je průkaz pneumokokového antigenu v moči nemocných, kteří mají pneumokokovou sepsi.

Žádné ze jmenovaných mikrobiologických vyšetření však nemůže nahradit standardní kultivaci, protože nedokáže určit citlivost agens k antibiotikům. To je zejména u nozokomiálních nákaz nezbytné.

Tab. 4. Příklady perakutně probíhajících infekcí. V léčbě nemocí s významnou produkcí toxinů se do terapie k beta-laktamům přidává další antibiotikum, jehož úkolem je zablokovat bakteriím proteosyntézu (podrobněji v textu)

nemoc	etiologie	poznámka	terapie [23,24]
meningokoková sepsi	<i>Neisseria meningitidis</i>	lze diagnostikovat klinicky	PEN, CEF 3. g
pneumokoková sepsi	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		PEN
sepsi vyvolaná tzv. masožravými streptokoky	<i>Streptococcus pyogenes</i>	tzv. masožravé streptokoky; v patogenezi nemoci je významná produkce exotoxinů	PEN + KLI
syndrom toxického šoku	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	patogeneze nemoci je založena na produkci exotoxinu	OXA + LNZ PEN + KLI
pneumonie/sepsi způsobená stafylokoky tvořícími PVL	<i>Staphylococcus aureus</i>	patogeneze nemoci je založena na produkci exotoxinu	OXA + LNZ
plynatá sněť	<i>Clostridium perfringens</i> a další druhy klostridií	v typickém případě lze diagnostikovat klinicky; v patogenezi nemoci je významná produkce exotoxinů	PEN + KLI
antrax – inhalační forma	<i>Bacillus anthracis</i>	typicky při bioteroristickém útoku; při vzniku nemoci se uplatňují toxiny	PEN + CIP nebo PEN + LNZ
mor – inhalační forma	<i>Yersinia pestis</i>	při morových epidemiích	LEV, AMG, CLF

AMG – aminoglykosid CEF 3. g – cefalosporin 3. generace CIP – ciprofloxacin CLF – chloramfenikol KLI – klindamycin LEV – levofloxacin LNZ – linezolid OXA – oxacilin PEN – penicilin PVL – Pantonův-Valentinův leukocidin

Závěr

Vždy, když se lékař rozhodne podat pacientovi antibiotikum, měl by se na okamžik v duchu zastavit a zeptat se sám sebe, jestli není možné odebrat nějaký přiměřený materiál na kultivaci. Po zahájení antibiotické léčby se možnost izolovat agens a zjistit jeho citlivost velmi rychle ztrácí.

Bez znalosti etiologie a citlivosti vyvolávajícího agens jsme odkázáni na použití širokospektrých přípravků, což je strategie krátkodobě účinná, ale dlouhodobě zhoubná, protože podporuje vznik a šíření rezistence v bakteriálních populacích.

Literatura

- Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(6): 1589–1596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>>.
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G et al. 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(8): 1749–1755. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000330>>.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45(3): 486–552. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000255>>.
- Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH et al. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci* 2015; 349(4): 328–333. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000423>>.
- Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39(9): 2066–2071. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821e87ab>>.
- de Groot B, Ansems A, Gerling DH et al. The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. *Crit Care* 2015; 19: 194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0936-3>>.
- Alam N, Oskam E, Stassen PM et al. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(1): 40–50. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30469-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30469-1)>.
- Bolliger R, Merker M, Schuetz P. Use of antibiotics in the ambulance for sepsis patients: is earlier really better? *J Thorac Dis* 2018; 10(3): 1239–1241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.02.49>>.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–810. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>>.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6): 1644–1655.
- Beneš J. Antibiotika: systematika, vlastnosti, použití. Grada: Praha 2018. ISBN 978–80–271–0636–3.
- Zaske DE, Cipolle RJ, Rotschafer JC et al. Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients: method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21(3): 407–411.
- Zaske DE, Sawchuk RJ, Gerding DN et al. Increased dosage requirements of gentamicin in burn patients. *J Trauma* 1976; 16(10): 824–828.
- Felton TW, Hope WW, Roberts JA. How severe is antibiotic pharmacokinetic variability in critically ill patients and what can be done about it? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79(4): 441–447. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.04.007>>.
- Parker SL, Sime FB, Roberts JA. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28(6): 497–504. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000206>>.
- Tängdén T, Ramos Martín V, Felton TW 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(7): 1021–1032. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4780-6>>.
- Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17(6): R279. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc13134>>.
- Shiu J, Wang E, Tejani AM et al. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3): CD008481. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008481.pub2>>.
- Sechser T. Farmakokinetika pro lékaře. Část IV – Biologický poločas. *Remedia* 1992; 2(6): 312–315.
- Reardon J, Lau TT, Ensom MH. Vancomycin loading doses: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2015; 49(5): 557–565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1060028015571163>>.
- Tkadlec J, Melter O. Trpasličí kolonie *Staphylococcus aureus*. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2013; 19(3): 96–102.
- Beneš J, Džupová O. Bakterie tvořící drobné kolonie (small-colony variants) jako původci infekční endokarditidy a dalších závažných infekcí. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2013; 19(2): 56–61.
- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Elsevier Saunders 2015. ISBN 9781455748013.
- Cohen J, Powderly WG, Opal SM et al (eds). Infectious Diseases. 2 voll. 4th ed. Elsevier 2017. ISBN 9780702062858.

prof. MUDr. Jiří Beneš, CSc.

✉ benes.infekce@seznam.cz

Klinika infekčních nemocí 3. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

www.bulovka.cz

Doručeno do redakce 13. 6. 2018

Přijato po recenzi 28. 1. 2019



octaplas LG®

Farmaceuticky ošetřená plazma

Kvalita plazmy a snížení rizika infekcí podle nejnovějších poznatků

Zkrácená informace o přípravku

NÁZEV: Octaplas LG, infuzní roztok **SLOŽENÍ:** Vak o objemu 200 ml obsahuje 9–14 g proteinů lidské plazmy specificky podle krevních skupin ABO (45–70 mg/ml). Octaplas LG se dodává v samostatných obalech podle následujících krevních skupin: A, B, AB a 0. **INDIKACE:** Komplexní nedostatek koagulačních faktorů jako koagulopatie následkem selhání jater nebo masivní transfuze. Substituční terapie nedostatku koagulačních faktorů, není-li k dispozici koncentrát specifického koagulačního faktoru (např. faktor V nebo XI) nebo v mimořádných situacích, kdy není možné provést přesnou laboratorní diagnostiku. Rychlá změna účinků perorálních antikoagulantů (typu kumarinu nebo indandionu), kdy je nedostatek vitamínu K zapříčiněn zhoršenou funkcí jater nebo v nouzových situacích. Potenciálně nebezpečná krvácení během fibrinolytické terapie využívající např. aktivátory tkáňového plasminogenu u pacientů, kteří neodpovídají na konvenční opatření. Procedury terapeutické výměny plazmy, včetně výměny u pacientů s trombocytopenickou purpurou (TTP). **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB UŽÍVÁNÍ:** Závisí na klinickém obraze a bezprostředních potížích, obvyklá počáteční dávka přípravku je 12–15 ml/kg těl. hm. To by mělo vést ke zvýšení hladin koagul. faktorů v plazmě pacienta přibližně o 25 %. Je velmi důležité sledovat odezvu, jak klinicky, tak i měřením např. aktivovaného parciálního trombotoplastinového času (aPTT), protrombinového času (PT) nebo stanovením specifických koagul. faktorů. **Dávkování při nedostatku koagul. faktorů:** Adekvátní hemostatické účinky při menších a středních krváceních nebo při chirurgickém výkonu u pacientů s nedostatkem koagul. faktorů je za obvyklých podmínek dosaženo po infuzi 5–20 ml přípravku/kg těl. hm. To by mělo vést ke zvýšení hladin koagul. faktorů v plazmě pacienta přibližně o 10–33 %. Při větších krváceních či chirurgických výkonech by měl být konzultován hematolog. **Dávkování u TTP a krvácení při intenzivní výměně plazmy:** Při terapeutických procedurách výměny plazmy by měl být konzultován hematolog. U pacientů s TTP by měl být nahrazen celý objem vyměněné plazmy přípravkem. **Způsob podání:** Podávání přípravku musí být založeno na specifické krevní skupině AB0. V neodkladných případech lze považovat krevní skupinu AB u přípravku za univerzální plazmu, protože ji lze podávat všem pacientům bez ohledu na krevní skupinu. Přípravek musí být podán prostřednictvím intravenózní infuze po rozmrazení, viz bod 6.6 úplného Souhrnu informací o přípravku (SPC), přičemž je třeba použít infuzní sadu s filtrem. Během infuze je třeba použít aseptickou techniku. Po rozmrazení je roztok čirý až mírně opalizující a neobsahuje žádné pevné ani želatnité částice. Kvůli riziku toxicity citrátů by rychlost infuze neměla přesáhnout 0,020–0,025 mmol citrátů/kg těl. hm./min, což se rovná ≤1 ml přípravku/kg těl. hm./min. Toxické účinky citrátů lze minimalizovat podáním kalcium-glukonátu do jiné žíly. **Pediatrická populace:** Účinnost a bezpečnost přípravku nebyla u pediatrických pacientů hodnocena. **KONTRAINDIKACE:** Nedostatek IgA s dokumentovanými protilátkami proti IgA. Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na rezidu z výrobního procesu podle bodu 5.3 SPC. Závažný nedostatek proteinu S. **VÝZNAMNÉ INTERAKCE:** Interakce: Nebyly zjištěny žádné inter-

akce s jinými léčivými přípravky. **Inkompatibilita:** Přípravek lze smísit s červenými krvinkami a krevními destičkami, je-li respektován kompatibilita ABO obou složek. Přípravek nesmí být směřován s ostatními léčivými přípravky, neboť může dojít k inaktivaci a vzniku sraženin. Případně tvorbu krevních sraženin se předchází tak, že se vyloučí podávání roztoků obsahujících vápník stejnou intravenózní cestou jako přípravek. **HLAVNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Vzácně lze pozorovat hypersenzitivní reakce. Obvykle jde o mírné reakce alergického typu projevující se kopřivkou, erytémem, začervenáním nebo svěděním. Vážnější formy mohou být komplikovány nízkým krevním tlakem nebo angioedémem obličejové nebo hrtanu. Jsou-li zasaženy jiné orgánové systémy – kardiovaskulární, respirační nebo gastrointestinální – reakce by měla být považována za anafylaktickou nebo anafylaktoidní. Anafylaktické reakce mohou mít rychlý nástup a mohou být vážné a mohou zahrnovat nízký krevní tlak, tachykardii, bronchospasmus, sípota, kašel, dušnost, nauzeu, zvracení, průjem, bolesti břicha nebo bolesti zad. Vážné reakce mohou pokračovat šokem, synkopou, selháním dýchání a velmi vzácně i smrtí. Účinky jako následky toxicity citrátů (pokles ionizovaného vápníku), zejména u pacientů s poruchami funkce jater. V průběhu procedur výměny plazmy lze vzácně pozorovat symptomy zapříčiněné toxicitou citrátů, např. únavu, parestézii, tremor a hypokalcémii. Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány během klinických hodnocení prováděných s předchůdcem přípravku Octaplas LG a během používání předchůdců tohoto přípravku po jejich schválení. **Časté:** kopřivka, svědění. **Méně časté:** anafylaktoidní reakce, hypotenze, hypoxie, zvracení, nauzea, horečka. Pro informace o nežádoucích účincích s nižší četností a další informace viz SPC. **UPOZORNĚNÍ:** Přípravek by neměl být používán: jako expanzor objemu; při krvácení způsobeném nedostatkem koagul. faktorů, kdy je k dispozici koncentrát specifického faktoru; při nápravě hyperfibrinolýzy při transplantaci jater nebo v jiných situacích s komplexními narušeními homeostázy způsobenými nedostatkem inhibitorů zvaného též α2-anti-plazmin. Přípravek by měl být použit s nejvyšší opatrností při: nedostatku IgA; alergii na protein plazmy; předchozí reakci na čerstvě zmrazenou plazmu (FFP) nebo přípravek Octaplas LG; manifestní nebo latentní dekompenzaci srdečního selhání; plicním edému. Pro omezení rizika venózního tromboembolismu způsobeného sníženou aktivitou proteinu S přípravku Octaplas LG ve srovnání s běžnou plazmou (viz bod 5.1 SPC) by měla být všem pacientům s rizikem trombotických komplikací věnována zvýšená pozornost vč. uplatnění příslušných opatření. Při intenzivních procedurách výměny plazmy by měl být přípravek použit k nápravě koagulační abnormality při výskytu abnormálního krvácení. Standardní opatření pro prevenci infekcí vznikajících při použití přípravku připravených z lidské krve či plazmy zahrnují výběr dárců, screening jednotlivých odběrů a pool plazmy na specifické markery infekce a účinné kroky při výrobě zaměřené na deaktivaci a odstranění virů a prionů. Přesto nelze zcela vyloučit přenesení původců infekce, což se týká i neznámých a nově objevených virů a dalších patogenů. Přijatá opatření

jsou považována za efektivní pro obalené viry, např. HIV, HBV a HCV, ale mohou mít omezené účinky proti neobaleným virům, např. HAV, HEV a parvoviru B19. Infekce parvovirem B19 může být závažná u těhotných žen (infekce plodu) a u osob s imunodeficiencí nebo zvýšenou erytropoézou (např. hemolytickou anémií). Virus HEV může také závažně ovlivnit séronegativní těhotné ženy. Přípravek by tedy měl být podáván pouze pacientům, u nichž jsou pro jeho indikaci závažné důvody. U pacientů, kteří pravidelně dostávají přípravky připravené z lidské krve nebo plazmy, je třeba zvážit vhodnou vakcinaci (např. proti HBV a HAV). Při každém podání se důrazně doporučuje zaznamenat název přípravku a číslo šarže, aby byly uchovávány záznamy o použitých šaržích a mohl být sledován vztah mezi pacientem a šarží. Podávání přípravku musí být založeno na specifické krevní skupině AB0. V neodkladných případech lze považovat krevní skupinu AB u přípravku za univerzální plazmu, protože ji lze podávat všem pacientům bez pohledu na krevní skupinu. Pacienti by měli být sledováni alespoň po dobu 20 minut po podání. V případě anafylaktické reakce nebo šoku musí být infuze okamžitě přerušena a poté je třeba postupovat podle pokynů pro šokovou terapii. Údaje o použití přípravku u pediatrických pacientů jsou velmi omezené, proto jim může být podán jen v případě, že předpokládané výhody zřetelně převáží potenciální rizika. Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 920 mg sodíku v sáčku, což odpovídá maximálně 46 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Doba použitelnosti je 4 roky. Uchovávejte a připravujte zmrazené (při teplotě ≤ -18 °C). Uchovávejte přípravek v původním obalu, aby byl chráněn před světlem. Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 5 dnů při teplotě 2–8 °C nebo 8 hod při pokojové teplotě (20–25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Octapharma (IP) SPRL, Allée de la Recherche 65, 1070 Anderlecht, Belgie **DATUM SCHVÁLENÍ/POSLEDNÍ REVIZE:** 8.6.2016/30. 5. 2018 **VÝDEJ A HRAZENÍ:** Přípravek je pouze na lékařský předpis, hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Aktuální informace o výši a podmínkách úhrady viz <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Před předepsáním přípravku se prosím seznamte s úplnou verzí Souhrnu informací o přípravku.

Octapharma CZ s.r.o., Dělnická 213/12, Praha 7, 170 00, Česká republika
t: +420 266 793 513, www.octapharma.cz

octapharma

For the safe and optimal use of human proteins

Hemoragický šok a léčba masivního krvácení

Dagmar Seidlová¹, Alena Buliková^{2,3}

¹II. anesteziologicko-resuscitační oddělení a Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF MU a FN Brno

²Oddělení klinické hematologie FN Brno

³LF MU Brno

Souhrn

Hemoragický šok je závažnou komplikací stavů, které jsou provázeny masivním krvácením, a je spojený s vysokou mortalitou a morbiditou. Autoři shrnují poznatky v patofyziologii koagulopatie v jeho průběhu vznikající a přinášejí možnost léčebné strategie.

Klíčová slova: diagnostika – etiologie – hemoragický šok – koagulopatie – léčba – patofyziologie

Hemorrhagic shock and treatment of severe bleeding

Summary

Hemorrhagic shock is a severe complication of conditions that are accompanied by massive bleeding and is associated with high mortality and morbidity. The authors summarize the recent knowledge in the pathophysiology of coagulopathy in the course of its development and some options in treatment strategy

Key words: coagulopathy – diagnosis – etiology – hemorrhagic shock – pathophysiology -treatment

Úvod

Život ohrožující krvácení (ŽOK) vyvolá takový stav organismu, při němž je krevní ztráta natolik rychlá a závažná, že bezprostředně ohrožuje život jedince a bez intenzivní léčby vede k jeho smrti. Autoregulační mechanismy reakce organismu na krevní ztrátu se vyčerpají a nepochopí mezi kapacitou a náplní krevního řečiště vyústí v tkáňovou hypoperfuzi anebo krvácení samotné zasáhne a poškodí životně důležitý orgán. Šokový stav, který v důsledku krvácení pak vzniká, není vyvolán jen pouhou ztrátou objemu a erytrocytů jako přenašečů kyslíku. Dochází k celé řadě patofyziologických změn, z nichž nejvýznamnější jsou poruchy koagulace. Léčba hemoragického šoku se dříve opírala především o doplnění objemu, podání koncentrátů erytrocytů a plazmy. Ale u části pacientů nevedla k úpravě stavu a krvácení progredovalo. Koagulopatie vznikající v průběhu hemoragického šoku způsobeného traumatem je důsledkem mnoha příčin a je v literatuře často označována jako TIC (traumatem indukovaná koagulopatie/ Trauma Induced Coagulopathy). Současná léčebná strategie hemoragického šoku zahrnuje soubor opatření vedoucích k novému pohledu na ošetření zdroje krvácení, rozkrytí příčin koagulopatie a podporu krevního srážení. Zvláště situace s rychle narůstající krevní ztrátou, při níž je pacient bezprostředně na životě ohrožen vykrvácením, vyvolávají nutnost rychlé orientace v problému a znalost

adekvátního řešení. Proto byla v posledních několika letech vypracována řada doporučení věnovaných této problematice na evropské [1,2] a následně i na národní úrovni [3,4].

Etiopatogeneze, definice

Masivní krevní ztráta je způsobena řadou stavů, se kterými se v intenzivní péči setkáváme. Nejčastěji jde o pacienty se závažnými traumaty, perioperačním krvácením nebo rodičky po porodu. Jakkoli jsou tyto zapříčiňující děje odlišné, patofyziologický mechanismus, výsledný kritický stav i léčba vykazují společné rysy.

Z praktického hlediska je ŽOK definováno [3] jako:

- ztráta jednoho celého krevního volumenu během 24 hod
- 50% ztráta krevního volumenu během 3 hod
- krevní ztráta narůstající rychlostí 150 ml/min
- krvácení do životně důležitého orgánu (CNS, perikard a další)

Patofyziologie

TIC a koagulopatie spojené s masivní hemoragií

Patofyziologie traumatem indukované koagulopatie (TIC) a koagulopatie spojené s jinak vznikající masivní hemoragií se odlišují zejména v prvních fázích. V případech vý-

znamného tkáňového poškození vstupuje do hry v první fázi aktivace anebo poškození endotelu, což je navozeno řadou pochodů. Tato endoteliální dysfunkce vyúsťuje k aktivaci hyperfibrinolýzy, změně permeability cévní výstelky a k antikoagulaci navozené heparinem, resp. jemu podobnými látkami degradací glykokalyxu, který za normálních okolností udržuje netrombotické vlastnosti endotelu. Tato první fáze TIC se nazývá akutní koagulopatie traumatu (Acute Coagulopathy Of Trauma – ACOT). U jinak navozených masivních hemoragií je role endoteli-

álního poškození nejasná nebo nevýznamná. Přehled pochodů, které se u ACOT uplatňují, shrnuje [schéma 1](#) [5]. Další vlivy, které se uplatňují již souběžně, jak u TIC, tak i u koagulopatie spojené s jinak navozenou masivní hemoragií, jsou společné ([schéma 2](#)).

Diluce

V průběhu masivní krevní ztráty dochází v hemostáze ke změnám, jež jsou vyvolány jednak samotným hemoragickým šokem, ale mohou být ovlivněny i terapeuti-

Schéma 1. Patofyziologie akutní traumatické koagulopatie ACOT. Upraveno podle [5]

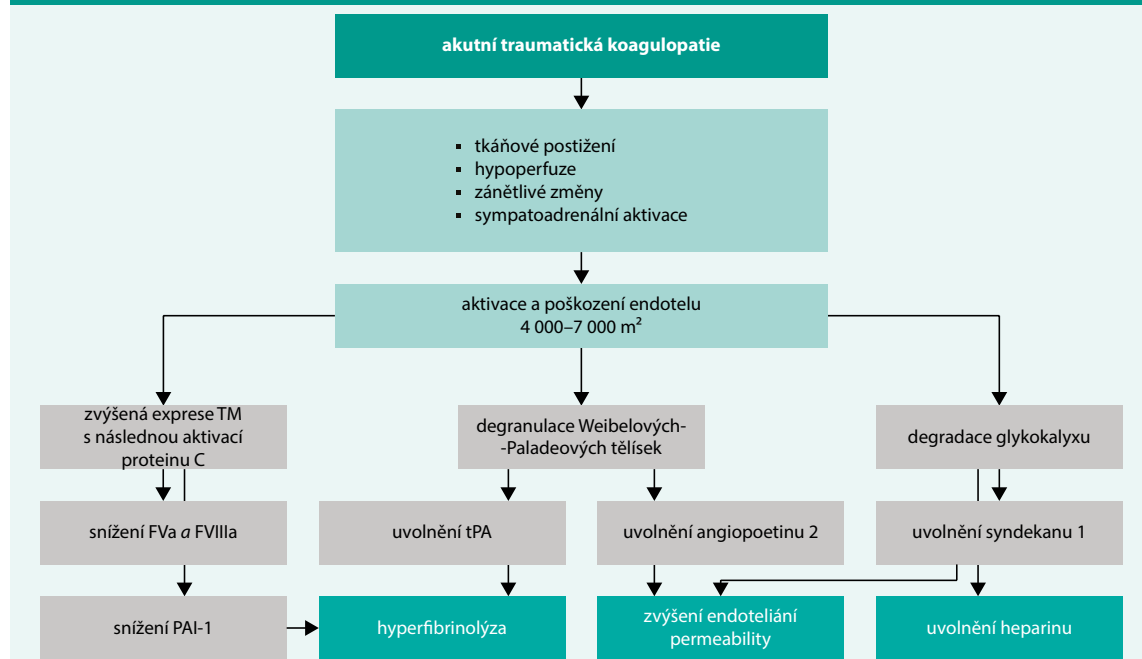
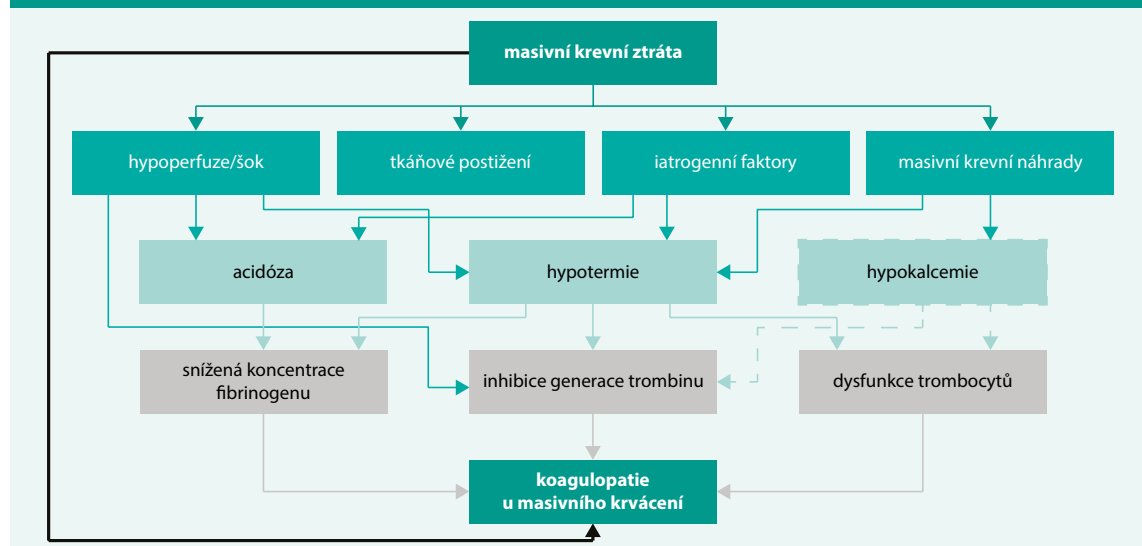


Schéma 2. Patofyziologie poruchy krevního srážení u masivní hemorrhagie. Upraveno podle [8]



kými zásahy, jimiž se pokoušíme udržet náležitou cirkulaci. K těmto změnám vede „naředění“ prohemostatických složek systému krevního srážení, ať krystaloidy nebo koloidy. Tyto změny neprobíhají proporcionálně; nejrychlejší je pokles hlavního substrátu hemostázy – fibrinogenu, zatímco aktivita jednotlivých faktorů krevního srážení se snižuje o něco pomaleji s ohledem na jejich nezbytnou hemostatickou účinnou hodnotu. Pokles trombocytů na hodnoty klinicky významné je nejpomalejší. Přehled přináší tab. 1 [6]. Náhrada cirkulujícího objemu za použití hydroxyethylškrobu (HES) navíc zřetelně interferuje se strukturou vznikající fibrinové sítě, která je jeho použitím zřetelně narušena v porovnání s jinými ať již krystaloidními či koloidními roztoky [7].

Acidóza

Příčinou acidózy u masivně krvácejícího pacienta je především generace laktátu v ischemických tkáních při hypotenzii, dále náhrada cirkulujícího objemu nevhodnými roztoky s vysokým obsahem chloridů (např. velké množství fyziologického roztoku) anebo také podávání větších množství transfuzních přípravků s přídavkem anti-koagulačních roztoků s obsahem citrátů. Acidóza v testu generace trombinu zapříčiňuje zřetelnou inhibici propagační fáze tvorby trombinu [9] nutného k přeměně fibrinogenu na fibrin, a tím ke vzniku krevního koagula. Acidóza navíc vede ke zvýšené degradaci fibrinogenu, tedy

k poruše jeho dostupnosti [9]. Pouhá korekce pH k úpravě takto vznikající poruchy krevního srážení nevede a je zapotřebí komplexní přístup [8,9].

Hypotermie

Hypotermie je dalším důležitým faktorem při vzniku koagulopatie masivního krvácení. Na jejím vzniku se podílí nejen okolnosti příčiny krvácení (úraz v terénu a následná hypotermie poraněného), ale i samo krvácení; snížený krevní objem a následná tkáňová hypoperfuze vedou ke snížené generaci tepla v tkáních v důsledku klesající produkce na kyslíku závislé syntéze adenosin-trifosfátu [9,10]. Podávání chladných transfuzních přípravků anebo resuscitačních roztoků jsou další příčinou hypotermie [11]. Hypotermie inhibuje zejména iniciační fázi krevního srážení [9], tedy proces, kterým cestou uvolněného či exprimovaného tkáňového faktoru a FVIIa dochází k aktivaci trombocytů, vzniku malých množství aktivovaných kofaktorů krevního srážení tedy faktorů VIII a V, resp. i malého množství FXa a trombinu, což umožní přechod do tzv. amplifikační fáze plazmatické koagulace. Hypotermie navíc inhibuje syntézu fibrinogenu [9]. V každém případě je plazmatická koagulace, resp. tvorba trombinu přímo závislá na poklesu teploty [9,11] a změny začínají již u teploty 36 °C. Pokles teploty o 1 °C snižuje aktivitu pro-koagulačních faktorů zhruba o 10 %, pokles tělesné teploty < 33 °C snižuje ak-

Tab. 1. Pokles jednotlivých faktorů krevního srážení v průběhu masivního krvácení a jeho léčby.
Upraveno podle [6]

ztráta objemu	% vyměněného objemu	% FF	PT/aPTT (x normal)	fbg (g/l)	trombo (G/l)
jednou	70	30	< 1,5	> 1,0	> 100
dvakrát	85	15	> 1,5	< 1,0	50
třikrát	> 95	5	> 1,8	< 0,5	< 50

aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový test fbg – fibrinogen PT – protrombinový čas trombo – počet trombocytů % FF – aktivita prokoagulačních faktorů v procentech

Tab. 2. Změny hemostázy navozené acidózou, hypotermií a hypokalcemií včetně možných terapeutických vlivů. Upraveno podle [8]

	acidóza	hypotermie	hypokalcemie
generace trombinu	inhibice propagační fáze	inhibice iniciační fáze	inhibice při $\text{Ca}^{2+} \leq 0,25 \text{ mmol/l}$
fibrinogen	zvýšená degradace	snížená syntéza	NS
počet trombocytů	snížení	žádné ovlivnění	NS
funkce trombocytů	snížená agregace	$\leq 31 \text{ }^{\circ}\text{C}$: snížená agregace* $> 31 \text{ }^{\circ}\text{C}$: zvýšená agregace*	NS
efekt normalizace Ph/teploty	koagulace zůstává postižena	koagulace je upravena	NS
efekt podání rFVIIa	účinnost je snížena	účinnost není snížena	NS
efekt podání PCC	NS	NS	NS
efekt kyseliny tanexamové	účinnost není ovlivněna	účinnost není ovlivněna	NS

NS – nestudováno PCC – koncentráty protrombinového komplexu/Prothrombin Complex Concentrate rFVIIa – rekombinantní aktivovaný faktor VII

* agregace je ovlivněna v odpovědi na indukci kolagenem a peptidem aktivující trombinový receptor, nikoli při indukci ADP a ristocetinem

tivitu hemostázy na třetinu [12]. Je třeba si uvědomit, že výsledky koagulačních parametrů vyšetřených v laboratorii změny funkce systému hemostázy vůbec neodrážejí. Při klasickém hemokoagulačním vyšetření je vyšetřovaná plazma vždy inkubována na teplotu 37 °C, takže nejsou detekovány změny, které reálně poklesem teploty u pacienta nastávají.

Hypokalcemie

Jedná se o stav nenavozený vlastním krvácením, ale o klasický případ s resuscitací spojenou koagulopatií (Resuscitation Associated Coagulopathy – RAC) [8,13]. K hypokalcemii vede masivní podání transfuzních přípravků, které obsahují citrát sodný jako antikoagulans; úlohou citrátu je vázat vápník, a tím činit krev nesrážlivou. Největší obsah citrátu je v klinické plazmě (jistý rozdíl je mezi klasickou čerstvě zmrazenou plazmou a protivirově ošetřeným přípravkem Octaplas [34], u masivní substituce je nutné tento fakt zohlednit), dále pak v některých přípravcích s obsahem trombocytů – i v těchto případech záleží na konkrétním způsobu výroby; méně citrátu je v trombocytových přípravcích v náhradních roztocích – a nejméně citrátu obsahují transfuzní přípravky s obsahem erytrocytů. Za normálních okolností je citrát rychle metabolizován játry a stabilizovaným pacientům obvykle nevadí. Dochází-li však v důsledku šoku k jaterní hypoperfuzi, může stav obvykle řešitelný vyústit v klinicky závažný. Rozhodující je hladina ionizovaného kalcia, hodnoty $\leq 0,25$ mmol/l jsou jednoznačně klinicky významné (tab. 2) [14].

Anémie

Ačkoli je tento fakt nutné brát v úvahu až u skutečně masivního krvácení, nelze z patofyziologického hlediska tuto

situaci pominout. I při hodnotách hemoglobinu, které jsou naprosto dostatečné pro přenos kyslíku do tkání, může vzniknout změna reologických poměrů, při níž snížený počet erytrocytů neumožní rolování trombocytů a leukocytů na cytoadhezivních molekulách endotelu. Tím mohou být narušeny některé procesy normální hemostázy a udržení náležité hodnoty hemoglobinu patří k nezbytným prioritám [15].

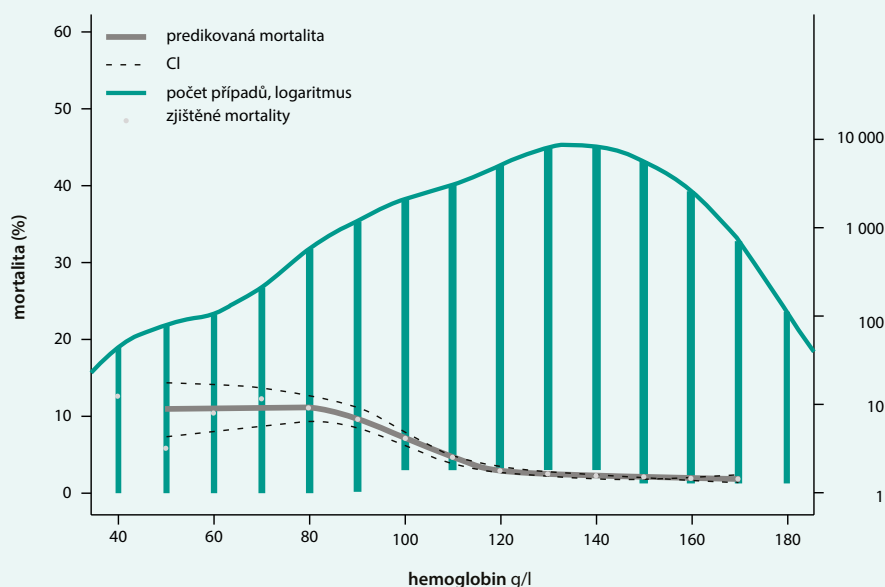
Predikce krvácení, rizikové faktory, prevence

Jakkoli nejsme schopni predikovat krvácení vznikající následkem úrazu, u pacientů připravovaných k operačnímu zákroku, u nichž může závažné krvácení nastat, je nutné optimalizovat jejich vstupní parametry. Jako zásadní se jeví korekce anémie, která představuje nezávislý rizikový faktor perioperační mortality a morbidity (graf) [1,16,17]. Na velkých souborech pacientů byla anémie s poklesem Hb < 100 g/l spojena s až 5násobným vzestupem mortality, renální insuficience i počtu podaných transfuzí. Limitem těchto studií je, že příčiny anémie byly velmi rozličné (chronická vs akutní po-ztrátová). Nicméně u elektivních výkonů při předoperačně zjištěné anémii by měla být zjištěna její příčina, lze-li, výkon odložen a zahájena adekvátní léčba (substituce železa, případně kyseliny listové, vitaminu B₁₂ ev. erythropoetin). Neléčení předoperační anémie je už v současnosti vnímáno jako nesprávná praxe [16–18].

Klasické laboratorní parametry, které jsou předoperačně vyšetřovány (PT/INR, aPTT) mají u pacientů bez komplikující anamnézy malou predikční hodnotu. Jedině nízká hladina fibrinogenu může ukazovat na riziko krvácení spojeného ať již s operačním výkonem

Graf. Předpokládané riziko perioperačního úmrtí s ohledem na předoperační hladinu hemoglobinu.

Upraveno podle [17]



nebo porodem [19–21]. Tato se však standardně předoperačně nevyšetřuje.

Diagnostika život ohrožujícího krvácení (ŽOK)

Jako primární je nutno **stanovit velikost krevní ztráty a nalézt zdroj krvácení**. V jakém případě je krvácení vnímáno za život ohrožující, bylo zmíněno výše. Zjednodušeně se jedná o ztrátu > 1 000–1 500 ml krve u běžné dospělé populace [1–4].

Zhmoždění tkání

Fakt, který bývá mnohdy podceněn, je krevní ztráta vznikající při mnohočetných poraněních, při nichž dochází ke krvácení do podkoží, svalů, ze zlomenin kostí se vznikem velkého množství hematomů; není prakticky možné ji verifikovat a lze ji jen velmi obtížně odhadnout.

Ošetření zdroje při život ohrožujícím krvácení (ŽOK)

V rámci přednemocniční péče je doporučováno použití turniketů a pánevních pásů [2,22], při jejichž použití vede mechanický tlak ke kompresi cév, a tím alespoň k částečné a dočasné zástavě krvácení. Definitivní ošetření je pak možné následně. V rámci chirurgických výkonů se jedná o standardní chirurgické postupy jako sutura, svorkování, je používána intraaortální balonková komprese [22,23], dále jsou to speciální postupy v porodnictví, mezi které lze zahrnout jak léčbu děložní atonie medikamentózně stejně jako zavedení např. Bakriho katétru, B-Lynchův steh na dělohu nebo cévně chirurgické výkony vedoucí ke snížení průtoku krve dělohou [1,4]. V poslední době je pro zástavu krvácení stále častěji využívána intervenční radiologie, při které je možno cíleně ošetřit mnohdy velmi obtížně chirurgicky dostupný zdroj selektivní embolizací (epistaxe, jícnové varixy, postpartální krvácení) [1–4].

Diagnostika traumatem indukované koagulopatie, resp. koguopatie masivního krvácení

Jak bylo výše zmíněno: koagulopatie vznikající v průběhu traumatu, či velkého krvácení je souhrnem mnoha faktorů, které se na ní spolupodílejí, navzájem se kombinují a mění se v průběhu času i v souvislosti s léčbou. Navíc je třeba si uvědomit, že veškeré laboratorní výsledky odpovídají situaci při fyziologické teplotě nikoli u našeho hypotermního nemocného, ale především odražení situaci, která probíhala v době odběru, a nikoli aktuálně. Výsledky máme k dispozici u některých vyšetření s latencí i desítek minut. Významnou možností, jak celý tento proces zkrátit, se jeví bed-side diagnostické metody (u lůžka). Jedná se o soubor v současnosti již standardně dostupných vyšetření z krve pacienta, z jejichž výsledků jsme schopni během několika málo minut zjistit potřebné: stav acidobazické rovnováhy, hladinu laktátu, základních iontů včetně kalcia a hemoglobinu. O stavu koagulace nás pak velmi rychle informují metody

založené na měření viskoelasticity koagula – tedy tromboelastometrie (TEG, ROTEM) a vhodnost jejich použití je zmíněna ve všech guidelines [1–4,21], přičemž o závažnosti celkového stavu pacienta nejvíce vypovídá hladina laktátu [3,24].

Při komplikovaných případech spojených s masivním krvácením je vhodné k léčbě využít konzultace hematologa [3].

Léčba hemoragického šoku

Podpora a náhrada životních funkcí je prioritní. Pacient se závažnou krevní ztrátou by měl být vždy (i když se jeví v danou chvíli stabilizovaný) umístěn na intenzivní lůžko [3,4].

Udržení tkáňové perfuze

Je nutné zachovat dostatečný kardiální preload, což představuje 80–90 mm Hg systolického tlaku u pacientů bez kranálního traumatu, cílem není jeho úplná normalizace. Pro objemové náhrady jsou využívány především krystaloidy, v případech, v nichž jejich podání nemá potřebný efekt, jsou jako další krok podávány koloidy. Ze syntetických koloidů se jeví jako nejvhodnější balancované roztoky želatiny [3].

Hemoterapie

Je indikováno podání erytrocytových transfuzních přípravků, a to i v této chvíli s důrazem na prospěšnost restriktivní transfuzní strategie [25,26]. Cílem je dosažení hladiny hemoglobinu 70–90 g/l u zdravých pacientů; vyšší hladina pak s ohledem na komorbiditu [1–4], resp. i s ohledem na reologii u krvácejícího pacienta. Koncentrát by měl být ideálně ošetřen leukodeplecí (erytrocyty deleukotizované ERD) a být co „nejmladší“ [26].

Podpora hemostázy

Studie CRASH-2 [28] prokázala více než 10% snížení mortality u pacientů s traumatem, kterým byla co nejčasněji aplikována kyselina tranexamová. V současnosti je podávána již i v přednemocniční péči v dávce 1 g i.v. (20–25 mg/kg), stejně tak je její použití doporučeno i u postpartálního krvácení [1–4]. V jejím podání je možné u traumatu pokračovat kontinuální infuzí 1 g/8 hod [3].

Fibrinogen

Dosažení dostatečné hladiny fibrinogenu je pro normalizaci koagulačních pochodů zásadní [19]. U pacientů se ŽOK při poklesu hladiny < 1,5–2 g/l anebo při nálezů funkčního deficitu zjištěného viskoelastometrickými metodami je indikováno podání koncentráty fibrinogenu v dávce 50 mg/kg tělesné hmotnosti (min. 4–6 g) [1–4,29]. Podání fibrinogenu je indikováno, i pokud předpokládáme jeho deficit i bez znalosti aktuální hladiny [3].

Studie RETIC [2] a řada dalších prací [31–33] prováděla srovnání léčby u pacientů s traumatickým krvácením koncentráty koagulačních faktorů na straně jedné a substitucí plazmou na straně druhé. Prokázala mnohonásobně rychlejší úpravu koagulačních parametrů a snížení

množství podaných transfuzních přípravků u pacientů cíleně léčených koncentráty fibrinogenu, trombocyty, hemostatiky atd dle aktuálních výsledků (tzv. goal directed therapy), zároveň v této skupině došlo ke snížení mortality a morbidit.

Čerstvě zmrazená plazma

Při léčbě čerstvě zmrazenou plazmou (Fresh Frozen Plasma – FFP) je nutno podat plazmu v poměru k jednotkám erytrocytových transfuzních přípravků (EBR) alespoň 1 : 2, minimální dávka 15 ml/kg tělesné hmotnosti [3,4]. V případě léčby FFP se pak jeví z hlediska nižšího výskytu nežádoucích účinků vhodnější podání plazmy směsné protivirově ošetřené (Octaplas) [34].

Trombocyty

U pacientů se ŽOK je doporučeno podávání trombocytů k dosažení cílové hodnoty minimálně $50 \times 10^9/l$; u traumat (zvláště při kraniotraumatu) $100 \times 10^9/l$ [1–4].

Rekombinantní faktor FVIIa

Rekombinantní faktor FVIIa (rFVIIa) je používán k léčbě komplikovaných poruch krevního srážení. Jeho podání u pacientů se ŽOK lze zařadit mezi postupy off-label a je vyhrazeno pro situace, v nichž selhávají standardní postupy zástavy krvácení – viz výše [1–36].

Korekce spolupůsobících faktorů

Monitorace hladiny ionizovaného kalcia a především jeho substituce je nedílnou součástí léčby ŽOK (hladina ≥ 1 mmol/l). Stejně tak je důležitá korekce acidózy a dosažení normotermie [1–4].

Warfarinizovaní a pacienti s léčbou přímými orálními antikoagulanty

U warfarinizovaných (orientace dle INR) je indikováno k rychlému návratu koagulační aktivity užití koncentrátů faktorů protrombinového komplexu (PCC) [1–3,37], v případě léčby dabigatranem je k dispozici specifické antidotum idarucizumab [1–3,38,39]. Ideální je samozřejmě stanovení hladiny daného antitrombotika a pokračování v léčbě po konzultaci s hematologem. Jako lék první volby lze u všech těchto pacientů použít kyselinu tranexamovou [3].

Na závěr je třeba zdůraznit, že optimalizace homeostázy celého organismu vede i k zásadní úpravě hemostázy [1–4].

Vzhledem k množství prokoagulačních postupů, které byly v léčbě užity, je nutno zahájit do 24 hod po zástavě krvácení farmakologickou tromboprofylaxi [3,4].

Diskuse

Koagulopatie vznikající v souvislosti s traumatem je velmi komplikovaný děj, u kterého je třeba vzít do úvahy celou řadu skutečností. Chirurg, traumatolog, případně gynekolog či obecně operatér je ten, který se snaží dosáhnout kontroly zdroje lokálně. Úlohou intenzivní medicíny je zvládnout kritický stav pacienta. V léčbě koagulačních

poruch nastal v posledních letech zásadní posun od všeobecného podávání transfuzních přípravků (koncentrátů erytrocytů a plazmy) k cílené substituci deficitu koagulačních faktorů a medikamentózní podpoře krevního srážení, která je provázaná s komplexní a co nejčasnější léčbou homeostázy pacienta. K tomu je třeba mít k dispozici adekvátní možnosti monitorace (bed-side analýza) a bezprostředně dostupné preparáty, případně další eventuality léčby (invazivní radiologie).

Hlavní body z doporučeného postupu: Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči. Upraveno podle [3]

- U každé závažné odchylky základních fyziologických funkcí anebo jinak nevysvětlitelné přítomnosti klinických nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze doporučujeme vždy zvažovat krvácení jako jednu z možných příčin zhoršení klinického stavu.
- Základní cíle léčby pacientů se ŽOK jsou:
 - identifikace zdroje krvácení a jeho ošetření v co nejkratší možné době
 - náhrada cirkulujícího objemu
 - podpora orgánových funkcí
 - včasná a pokud možno cílená léčba koagulační poruchy
 - prevence recidivy ŽOK a možných komplikací souvisejících s léčbou koagulační poruchy.
- V diagnostice koagulopatie doporučujeme používat i viskoelastometrické metody, jsou-li dostupné.
- U pacientů se ŽOK v souvislosti s traumatem doporučujeme podat co nejdříve kyselinu tranexamovou.
- Při nemožnosti monitorace hladiny fibrinogenu a předpokladu jeho nedostatečné hladiny doporučujeme podání fibrinogenu u pacientů se ŽOK co nejdříve i bez znalosti jeho hladiny.

Závěr

Se změnou životního stylu populace v rozvinutých zemích došlo k obrovskému nárůstu počtu pacientů především s úrazy a s tím související problematiky jejich ošetřování. Stejně tak se v průběhu posledních 10 let diametrálně proměnil pohled na proces krevního srážení a od doby „vnitřní a vnější cesty“ došel velkých změn. Rozšířily se možnosti diagnostiky a léčby koagulačních poruch. Máme k dispozici jak cílené medikamenty – např. fibrinogen nebo jako v případě idarucizumabu specifická antidota. Hemoragický šok představuje pro lékaře v terénu i v nemocnici výzvu, která vyžaduje zvládnutí kritického stavu velmi rychlou orientací v situaci a problematice.

Tak jako krvácející pacient s koagulační poruchou vyžaduje spolupráci minimálně 2 oborů – intenzivní medicíny a hematologie, stejně tak vznikla tato práce. Jejím cílem je osvětlit mechanismy vzniku koagulopatie provázející trauma, nastínit možnosti diagnostiky a léčby v kontextu současných znalostí, v souvislosti s probíhajícím klinickým výzkumem a na základě doporučení odborných společností.)

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 66269705).

Literatura

- Kozek-Langenecker SA et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(6): 332–395. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>>.
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma. *Critical care* 2016; 20: 100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x>>.
- Blatný J, Bláha J, Vlachovec K et al. Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči, Česko-slovenský mezioborový doporučený postup. *Anesteziologie a intenzivní medicína* 2017; 28(4): 263–269.
- Kokrdová Z, Křepelka P, Kvasnička J et al. Diagnostika a léčba peripartálního život ohrožujícího krvácení. *Česká gynekologie* 2018; 83(2): 152–158.
- Noel P, Cashen S, Patel B. Trauma-induced coagulopathy: from biology to therapy. *Sem Hematol* 2013; 50(3): 259–269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.009>>.
- Bulíková A, Matýšková M, Penka M. Léčba krvácení transfuzními přípravky a krevními deriváty. *Vnitř Lék* 2008; 54(6): 623–631.
- Sornsen B, Fries D. Emerging treatment strategies for trauma-induced coagulopathy. *Br J Surg* 2011; 99(Suppl 1): S40–S50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7770>>.
- De Robertis E, Kozek-Lanfenecker A, Tufano R et al. Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding. *Minerva Anestesiologica* 2015; 81(1): 65–75.
- Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: Mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009; 67: 202–208; discussion 208–209. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181a602a7>>.
- Kheirbek T, Kocharek AR, Alam HB. Hypothermia in bleeding trauma: a friend or a foe? *Scand J Trauma Recus Emerg Med* 2009; 17: 65. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1757-7241-17-65>>.
- Mitrophanov AY, Rosendaal FR, Reifmann J. Computational analysis of the effects of reduced temperature on thrombin generation: the contribution of hypothermia to coagulopathy. *Anesth Analg* 2013; 117(3): 565–574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e31829c3b22>>.
- Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM et al. A systemic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004; 56(6): 1221–1228.
- Noel P, Cashen S, Patel B. Trauma-induced coagulopathy: from biology to therapy. *Sem Hematol* 2013; 50(3): 259–269. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.06.009>>.
- James MF, Roche AM. Dose-response relationship between plasma ionized calcium concentration and thrombelastography. *J Cardiothorac Vas Anesth* 2004; 18(5): 581–586.
- Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001; 41(8): 977–983.
- Fowler AJ, Ahmad T, Phull M et al. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg* 2015; 102(11): 1314–1324. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9861>>.
- Baron DM, Hochrieser H, Posch H et al. [European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for Trials Groups of European Society of Intensive Care Medicine; European Society of Anaesthesiology]. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2014; 113(3): 416–423. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu098>>.
- Spahn DR, Zacharowski K. Non-treatment of preoperative anaemia is substandard clinical practice. *Br J Anaesth* 2015; 115(1): 1–3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu099>>.
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2): 266–273. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x>>.
- Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion* 2014; 54(5): 1389–1405. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/trf.12431>>.
- Chee YL, Greaves M. Role of coagulation testing in predicting bleeding risk. *Hematol J* 2003; 4(6): 373–378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.thj.6200306>>.
- Hsu JM, Pham TN. Damage control in the injured patient. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2011; 1(1): 66–72. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/2229-5151.79285>>.
- Martinelli T, Thony F, Declery P et al. Intra-aortic balloon occlusion to salvage patients with life-threatening hemorrhagic shocks from pelvic fractures. *J Trauma* 2010; 68(4): 942–948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181c40579>>.
- Vincent JL, Dufaye P, Berre J et al. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983; 11(6): 449–451.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman H et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 409–417. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199902113400601>>. Erratum in *N Engl J Med* 1999; 340(13): 1056.
- McIntyre L, Hébert PC, Wells G et al. Is a restrictive transfusion strategy safe for resuscitated and critically ill trauma patients? *J Trauma* 2004; 57(3): 563–568.
- Phelan HA, Gonzalez RP, Patel H et al. Prestorage leukoreduction ameliorates the effects of aging on banked blood. *J Trauma* 2010; 69(2): 330. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e3181e0b253>>.
- Roberts I, Shakur H, Afolabi A et al. [Crash-2 Collaborators]. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9771): 1096–1101, 1101.e1–2. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60278-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60278-X)>.
- Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M et al. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth* 2008; 101(6): 769–773. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aen270>>.
- Innerhofer P, Fries D, Mittermayr M et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): a single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol* 2017; 4(6): 258–271. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30077-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30077-7)>.
- Schöchl H, Nienaber U, Hofer G et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010; 14(2): R55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc8948>>.
- Nardi G, Agostini V, Rondinelli B et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care* 2015; 19: 83. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0817-9>>.
- Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K et al. Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg* 2008; 248(4): 578–584. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31818990ed>>.
- Marietta M, Franchini M, Bindi H et al. Is solvent/detergent plasma better than standard fresh-frozen plasma? A systematic review and an expert consensus document. *Blood Transfus* 2016; 14(4): 277–286. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2450/2016.0168-15>>.
- Dutton RP, McCunn M, Hyder M et al. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004; 57(4): 709–718; discussion 718–719.
- Blatný J, Seidlová D, Penka M et al. Severe postpartum haemorrhage treated with recombinant activated factor VII in 80 Czech patients:

analysis of the UniSeven registry. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20(4): 367–368. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2011.07.008>>.

37. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P et al. Clinical review: prothrombin complex concentrates—evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care* 2011; 15(1): 201–217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc9311>>. Erratum in *Crit Care* 2011; 15(2): 409.

38. Breuer G, Weiss DR, Ringwald J. “New” direct oral anticoagulants in the perioperative setting. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27(4): 409–419. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0000000000000100>>.

39. Aronis KN, Hylek EM. Who, when, and how to reverse non-vitamin K oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(2): 253–272. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11239-015-1297-0>>.

MUDr. Alena Buliková, Ph.D.

✉ bulikova.alena@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 5. 6. 2018

Přijato po recenzi 28. 1. 2019

Výživa v akutní fázi nemoci

František Novák

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Recentní výzkum výživy v akutní fázi onemocnění ukázal důležité nové poznatky o podávání vyšších dávek proteinů a možných nežádoucích účincích u pacientů v katabolismu. Na druhou stranu se ukazuje, že realimentační hypofosfatemie a realimentační syndrom může být významným problémem u chronicky podvyživených akutně hospitalizovaných pacientů. Navíc se zdá, že enterální výživa nemusí být výhodnější než parenterální výživa u pacientů v šokovém stavu, u kterých dokonce nelze vyloučit horší výsledky enterálního přístupu. Nově je k dispozici návrh globálního konsenzuálního postupu pro diagnostiku malnutrice v klinické praxi u dospělých. Konečně byla nedávno zveřejněna doporučení European Society of Clinical nutrition and Metabolism (ESPEN) pro výživu v intenzivní péči a nutriční podporu u chronicky polymorbidních pacientů na interních odděleních. Přehledný článek uvádí nové poznatky a doporučení a snad ovlivní klinickou praxi nutriční podpory pacientů v akutních stavech a následné rekonvalescenci.

Klíčová slova: akutní onemocnění – doporučené postupy – malnutrice – výživa – zánět

Nutrition in the acute phase of illness

Summary

Recent research of nutrition in the acute phase has brought up important findings regarding high protein and energy administration in critical illness with suggested adverse outcomes in catabolic patients. On the other hand, refeeding hypophosphatemia and refeeding syndrome may also be common during acute illness especially in chronically malnourished patients. Moreover, enteral nutrition is no longer superior to parenteral nutrition in recent studies as signals of harm using the enteral route in shock have been suggested. A consensus scheme for diagnosing malnutrition in adults in clinical settings on a global scale has been proposed. Nutrition screening, assessment and intervention guidelines in intensive care and in chronic polymorbid internal patients has recently been published. These new findings and guidelines will probably change the practice of metabolic and nutrition therapy in acute illness and subsequent recovery.

Key words: acute illness – guidelines – inflammation – malnutrition – nutrition

Úvod

Akutní stavy, které se vyznačují náhlým začátkem a relativně krátkým trváním, nevyžadují díky probíhající utilizaci tělesných zásob speciální nutriční podporu. Tento přístup však nelze doporučit u pacientů s již přítomnou malnutricí, a také v případech, u nichž je zřejmé, že rozsah postižení, souběh komorbidit nebo případné komplikace prodlouží uzdravování. Patří sem i situace, v nichž hrozí přechod do přetrvávajícího chronického onemocnění. Rizika malnutrice, která postihuje 30–50 % akutně hospitalizovaných nechirurgických pacientů, spočívají v imunosupresi, poškození bariérových funkcí střeva a svalové slabosti. Tyto komplikace vedou ke zvýšenému výskytu průjmů, malabsorpce, bakteriální translokace a celkově ke zvýšenému výskytu nozokomiálních infekcí [1]. Malnutrice mimo jiné prodlužuje katabolickou fázi onemocnění s protrahovanou deplecí svalových proteinů.

Ztráta proteinů zhoršuje funkci svalů s důsledky pro fyzickou zdatnost a v pokročilejších stavech i soběstačnost. Všechny tyto nežádoucí jevy jsou spojeny s horšími výsledky akutní péče ve smyslu zvýšené morbidity, mortality, delší hospitalizace a snížené funkční zdatnosti, a tím i kvality života. Pokud jde o kauzální souvislost mezi nutriční intervencí a zlepšením výsledků akutní péče, je stále poměrně málo důkazů. K tomu výsledky nedávných studií nutriční intervence u kriticky nemocných na jednotkách intenzivní péče ukazují, že nediskriminovaná indikace nutriční podpory v časně fázi intenzivní zánětlivé odpovědi má závažné nežádoucí účinky [2–5]. Proto existuje naléhavá potřeba dalšího výzkumu nejen u kriticky nemocných, ale i u pacientů v akutních stavech mimo intenzivní péči. Ukazuje se, že je především třeba definovat pacienty v akutních stavech, kteří z nutriční intervence profitují. Je důležité zjistit jaká nutriční inter-

Nutrison advanced Protison

- Praktická láhev
- Přehled o podané výživě
- Příjem bílkovin dle ESPEN, ASPEN^{1,2}
- Proteinový mix v unikátní formě³



PRO SNAŽŠÍ
MANIPULACI
A DOBROU
TOLERABILITU^{4,5,6}

REFERENCE:

1) Kreyman KG, Bergerb MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clin Nutr. 2006 Apr; 25(2):210-23 2) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Feb; 40(2):159-211 3) Hurt RT, McClave SA, Martindale RG et al. Summary Points and Consensus Recommendations From the International Protein Summit. Nutrition in Clinical Practice. 2017; 32:142S-151S 4) Kuyumcu S, Menne D, Curcic J, et al. Non-coagulating enteral formula can empty faster from the stomach: A double-blind randomized cross-over trial using magnetic resonance imaging. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015; 39(5):544-51 5) van den Braak CC, Klebach M, Abrahamse E, et al. A novel protein mixture containing vegetable proteins renders enteral nutrition products non-coagulating after in vitro gastric digestion. Clin Nutr. 2013 Oct; 32(5):765-71 6) Gandy J, et al. Manual of Dietetic Practice. 5th Edition. ed. Wiley Blackwell, 2014

Nutrison Advanced Protison je potravina pro zvláštní výživu – potravina pro zvláštní lékařské účely, která je určena pro řízenou dietní výživu při podvýživě související s nemocí. K podání pod dohledem lékaře. Materiál je určen pouze pro odbornou veřejnost – není určen pro pacienty ani širokou veřejnost.



TUBE18HOSICU47CZ

OpTri
bottle

500 ml
V NOVÉM
DESIGNU

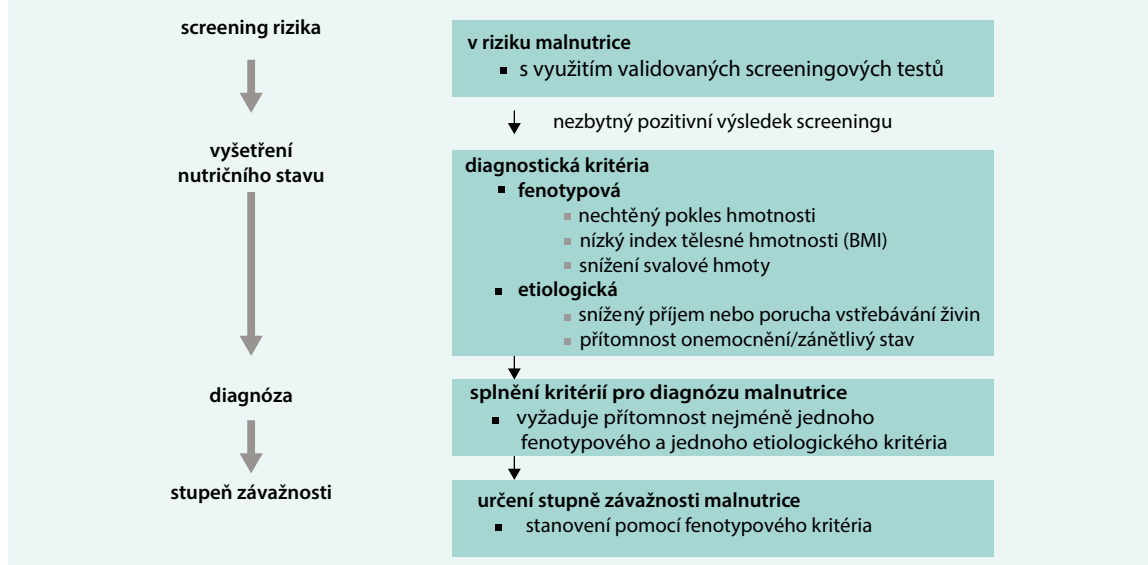
NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

Nutrícia a.s., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
Infolinka: 800 110 001, www.nutriciamedical.cz

vence, pokud vůbec nějaká, zlepšuje výsledky akutně hospitalizovaných na interních odděleních. Také je nezbytné ověřit, zda u pacientů se zachovalou funkcí gastrointestinálního traktu není snižena chuť k jídlu a hladovění prospěšnou fyziologickou reaktivní odpovědí na akutní zánětlivý stav [6]. Tuto odpověď by totiž mohla nutriční

podpora v časně akutní fázi narušovat. Jasně důkazy mohou přinést pouze kvalitní randomizované studie zaměřené na nutriční intervence u akutně hospitalizovaných pacientů na JIP a standardních odděleních. Recentní metaanalýza randomizovaných studií u interních hospitalizací, které sledovaly účinky nutričních inter-

Schéma 1. Globální konsenzus pro diagnostiku malnutrice u dospělých GLIM. Upraveno podle [11]



Tab. 1. Fenotypová a etiologická kritéria pro diagnostiku malnutrice GLIM. Upraveno podle [11]

váhový úbytek (%)	fenotypové kritérium ¹		etiologické kritérium ⁷	
	nízké BMI (kg/m ²)	snížená svalová hmota ¹	snížený příjem stravy nebo vstřebávání živin ^{2,3}	přítomnost závažného onemocnění/zánětu ^{4,6}
> 5 % v posledních 6 měsících nebo > 10 % za posledních 6 měsíců	< 20 ve věku < 70 let < 22 ve věku ≥ 70 let Asie: < 18,5 ve věku < 70 let < 20 ve věku ≥ 70 let	snížení ověřené validovanými metodami k měření tělesné kompozice ¹	≤ 50 % EP > 1 týden nebo jakákoli redukce > 2 týdny, či jiný chronický GI stav negativně ovlivňující vstřebávání živin či jejich absorpci ^{2,3}	akutní onemocnění ^{4,6} /trauma či onemocnění chronické ^{5,6}

EP – energetická potřeba GI – gastrointestinální

¹ Např. index beztukové tělesné hmoty (Fat Free Mass Index – FFMI, kg/m²) změřený pomocí duální energetické absorpciometrie (DEXA) či jinými validními metodami pro měření tělesného složení, jako je bioimpedanční analýza (BIA), CT nebo MRI. Pokud tyto nejsou k dispozici, je doporučováno využít standardní fyzikální či antropometrické hodnocení jako střední obvod svaloviny paže či obvod lýtky. Mezní hodnoty je nutné adjustovat s ohledem na rasu (Asie). Funkční měření svalové síly pomocí síly stisku ruky je doporučováno jako doplňková metoda

² Přítomnost GI příznaků může být indikátorem sníženého příjmu stravy či absorpce živin – např. poruchy polykání, nevolnost, průjem, zvracení, zácpa nebo bolesti břicha, zaznamenáváme intenzitu symptomů, frekvenci a délku trvání, které jsou nezbytné pro klinické zhodnocení závažnosti této poruchy.

³ Snížená schopnost využití potravy/živin je spojena s malabsorpčními poruchami, jako jsou syndrom krátkého střeva, pankreatická nedostatečnost a stavy po bariatrických operacích. Také bývá přítomna u onemocnění, jako jsou striktury jícnu, gastroparéza a střevní pseudoobstrukce. Malabsorpce se klinicky manifestuje jako chronický průjem nebo steatorea. U pacientů se stomií se malabsorpce projevuje zvýšenými odpady. Sledování frekvence, trvání a množství objemu stolice nebo stomických odpadů či přítomnosti a kvantifikace steatorey umožňuje zhodnotit míru závažnosti těchto poruch.

⁴ Akutní onemocnění/trauma je spojeno s přítomností velmi intenzivní zánětlivé reakce zpravidla u těžších infekcí, popálenin, polytraumat či uzavřených poranění hlavy. Ostatní akutní onemocnění/traumata doprovází pouze lehčí nebo středně těžká zánětlivá reakce.

⁵ Chronické zánětlivé onemocnění nebývá doprovázeno zánětlivou reakcí s vysokou intenzitou. Chronický mírný až středně intenzivní zánět zpravidla doprovází maligní nádorová onemocnění, chronickou obstrukční plicní nemoc, městnavé srdeční selhání, chronické selháním ledvin nebo další chronická či rekurentní zánětlivá onemocnění.

⁶ C-reaktivní protein je možné využít jako podpůrný laboratorní ukazatel.

⁷ Stanovení diagnózy malnutrice vyžaduje přítomnost současně alespoň jednoho fenotypového a jednoho etiologického kritéria.

venčí, ukázala, že nutriční podpora v malnutrici zlepšuje nutriční stav, zkracuje délku hospitalizace a snižuje potřebu rehospitalizací. Nicméně tato metaanalýza neprokázala snížení komplikací a úmrtnosti [7]. Následně však byly zveřejněny výsledky multicentrické randomizované studie NOURISH u geriatrických pacientů akutně hospitalizovaných se srdečním selháním, akutním infarktem myokardu, pneumonií nebo exacerbací chronické obstruktivní plicní nemoci. Tato studie potvrdila sníženou mortalitu u pacientů, kterým byl aplikován preparát s vysokým obsahem proteinů s přidavkem β -hydroxymetylbutyrátu, ve srovnání s pacienty, kterým byla aplikována standardní nutriční péče [8]. Nedávno byla zveřejněna doporučení European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) pro výživu v intenzivní péči a nutriční podporu polymorbidních interních pacientů [9,10].

Následující přehledný článek přináší aktuální poznatky a klinická doporučení pro detekci nutričního rizika, diagnostiku malnutrice, indikaci nutriční podpory a realimentaci v akutních stavech u interních pacientů.

Diagnostika malnutrice

Stanovení rizika malnutrice a diagnostika její závažnosti jsou nezbytné kroky při správné indikaci nutriční podpory. Řada studií ukazuje, že nutriční podpora v akutních stavech má příznivý vliv především u jedinců s malnutricí a významně méně u dobře živěných pacientů. Současná konsensuální doporučení pro diagnostiku malnutrice v nemoci (Global Leadership Initiative on Malnutrition – GLIM) pracují v prvním kroku s pozitivním výsledkem testů vyhledávání rizika malnutrice, tzv. nutričním screeningem (schéma 1) [11]. Využit lze jakýkoli ověřený screeningový nástroj (MUST, NRS-2002, SNAQ, MNA-SF a další). U jedinců v riziku malnutrice, potvrzeném těmito testy, se v další fázi vyšetření posuzuje přítomnost 3 fenotypových kritérií (nechtěný pokles tělesné hmotnosti, nízký index tělesné hmotnosti – BMI a snížení svalové hmoty, případně svalové funkce) a 2 etiologických kritérií (snížený příjem potravy nebo porucha vstřebávání živin a aktivita zánětu nebo přítomnost závažného onemocnění). Malnutrice je u pacienta potvrzena, pokud je současně přítomno nejméně jedno fenotypové a jedno etiologické kritérium (tab. 1). Závažnost malnutrice je potom stanovena podle konkrétních hodnot jednotlivých fenotypových kritérií do dvou stadií závažnosti jako středně těžká nebo

těžká (tab. 2). Etiologická kritéria navíc slouží i ke klasifikaci do 4 kategorií podle vyvolávající příčiny:

- malnutrice chronických onemocnění s přítomností zá-
nětu
- malnutrice chronických onemocnění s minimální zá-
nětlivou aktivitou
- malnutrice při akutním onemocnění nebo traumatu
s vysokou zánětlivou aktivitou
- malnutrice při prostém hladovění (socioekonomické
a environmentální příčiny) [11]

Určitým problémem je diagnostika redukce svalové hmoty, protože referenční vyšetřovací metody (DEXA – duální rentgenová absorpciometrie, BIA – bioelektrická impedance/ Bioelectrical Impedance Analysis, CT – výpočetní tomografie/Computed Tomography nebo MRI – zobrazení magnetickou rezonancí/Magnetic Resonance Imaging se speciálním software) nejsou běžně klinicky dostupné, a proto je třeba v praxi využívat jednoduché antropometrické metody (měření obvodů paže nebo lýtky a příslušných kožních řas), případně lze využít pomocné funkční metody (ruční siloměr nebo testy rychlosti chůze) [12].

U pacientů s chronickými komorbiditami má akutní onemocnění závažnější průběh s vyšším rizikem trvalých funkčních následků spojených s hospitalizací. Je však třeba zdůraznit, že špatný funkční stav v předchorobí je významnějším prediktorem než závažnost akutního onemocnění nebo věk [13]. Polymorbidita, tj. výskyt dvou nebo více chronických onemocnění u téhož jedince, s sebou nese významné riziko pro malnutrici a zhoršený funkční stav. Jde zejména o pacienty hospitalizované na interních odděleních, kteří představují až 70 % akutních příjmů. Prevalence polymorbidity sice stoupá s věkem, přesto je asi 50 % pacientů mladších než 65 let [10].

Observační studie ukázaly, že výskyt komplikací u ne-intervenovaných pacientů v riziku malnutrice je trojnásobný ve srovnání s pacienty bez rizika. Tento nárůst je spojen s prodloužením pobytu v nemocnici a další klinické ukazatele jsou zhoršeny až o 50 % [14]. Z tohoto důvodu je třeba pacienty v riziku malnutrice rozpoznat již při přijetí do nemocnice. U pozitivních pacientů v riziku komplikací malnutrice je indikováno podrobnější vyšetření nutričního stavu a vypracování plánu nutriční intervence. Efektivita tohoto plánu se potom

Tab. 2. Mezní hodnoty pro fenotypová kritéria diagnostiky podvýživy GLIM. Upraveno podle [11]

	fenotypové kritérium		
	pokles hmotnosti (%)	nízký BMI (kg/m ²)	snížená svalová hmota/síla
stupeň 1/středně těžká malnutrice (alespoň 1 fenotypové kritérium, které splňuje tento stupeň)	5–10 % za poslední měsíc nebo 10–20 % za posledních 6 měsíců	< 20 ve věku < 70 let nebo < 22 ve věku ≥ 70 let	mírný nebo středně závažný deficit (při použití validovaných metod)
stupeň 2/těžká malnutrice (alespoň 1 fenotypové kritérium, které splňuje tento stupeň)	> 10 % za poslední měsíc nebo > 20 % za posledních 6 měsíců	< 18,5 ve věku < 70 let nebo < 20 ve věku ≥ 70 let	těžký deficit (při použití validovaných metod)

posuzuje v pravidelných intervalech s monitorováním příjmu výživy, tělesné hmotnosti, sledování fyzického stavu, mentálních funkcí a klinických ukazatelů.

U pacientů přijatých na JIP je situace složitější, protože pouze někteří z nich trpí zjevnou předchozí malnutricí z důvodu anorexie, ztráty hmotnosti anebo vícečetných komorbidit. Nutriční intervenci u kriticky nemocných na JIP je třeba plánovat s ohledem na prevenci nadměrného přívodu živin (hyperalimentace/overfeeding) a dalších komplikací spojených s nutriční podporou (např. re-alimentační syndrom). Cílem nutriční podpory na JIP je zejména minimalizovat progresi malnutrice a zachovat funkce nezbytné pro časnou obnovu perorálního příjmu. Je třeba konstatovat, že specifické skóre nutričního rizika, které by bylo ověřené (tzv. validované) pro JIP dosud neexistuje. Poměrně nedávno bylo navrženo tzv. NUTRIC skóre, jehož hodnoty jsou založené na skóre APACHE II a SOFA. Tyto hodnoty, spolu s výskytem komorbidit, počtu dnů v nemocnici před přijetím na JIP a hladinou IL6 byly pozitivně korelovány s mortalitou. Nicméně, dosud se nepodařilo jednoznačně prokázat předpokládaný pozitivní dopad nutriční intervence podle výsledků NUTRIC skóre na klinické parametry u kriticky nemocných. Než se podaří získat dostatečně ověřený nástroj pro vyhledávání nutričního rizika u kriticky nemocných, doporučuje se tzv. pragmatický přístup indikace nutriční podpory na základě individuálního posouzení rizika malnutrice u pacientů s pobytem na JIP > 2 dny, u pacientů s potřebou umělé plicní ventilace, s přítomností infekce, bez adekvátního nutričního příjmu > 5 dní anebo přítomností závažného chronického onemocnění [9].

Akutní onemocnění a indikace nutriční podpory

U pacientů, kteří jsou schopni jíst, je preferována **perorální výživa** včetně perorálních výživových doplňků (Oral Nutritional Supplements – ONS) před sondovou enterální (EV) a parenterální výživou (PV). Pokud není perorální příjem možný, je indikována časná EV (do 48 hod od přijetí pro akutní onemocnění nebo komplikaci). Tyto postupy mají přednost před časnou PV. U pacientů v intenzivní péči, u kterých je přítomna kontraindikace enterálního příjmu, je indikováno nasazení PV až mezi 3. a 7. dnem od přijetí na jednotku intenzivní péče (JIP). Toto opatření omezuje riziko hyperalimentace. Indikaci časně a progresivní PV je vhodné zvážit pouze u těžce podvyživených pacientů, u kterých je kontraindikováno podávání EV. V těchto případech se navyšování dávek řídí zásadami prevence rozvoje realimentačního syndromu (refeeding syndrome), viz dále. Na počátku re-alimentace se doporučuje preferovat spíše kontinuální než bolusovou aplikaci enterální výživy pro její lepší toleranci. Standardní cestou pro zahájení EV je gastrický přístup, který se volí přednostně. Pouze při horší toleranci gastrické aplikace EV, která nereaguje na podávání prokinetik, je indikováno postpylorické podávání. Postpylorická aplikace EV je vhodná zejména u pacientů s vysokým rizikem aspirace. Pokud je to technicky možné,

doporučuje se pro stanovení energetického výdeje provádět nepřímou kalorimetrii. V klinické praxi lze u pacientů na umělé plicní ventilaci toto měření nahradit měřením produkce oxidu uhličitého (VCO_2). Dostupnost tohoto parametru je však rutinní jen u novějších typů ventilátorů. V běžné klinické praxi však lze většinou provést pouze odhad energetické spotřeby pomocí prediktivních rovnic, který zpravidla neodpovídá měřené skutečnosti [15]. Význam přesné nutriční bilance pro klinickou praxi v akutních stavech je třeba dále ověřit. Díky studii EAT-ICU u pacientů v 1. týdnu na JIP bylo prokázáno, že dodávka energie a proteinů pomocí doplňkové PV podle cílů nastavených k udržení vyrovnané nutriční bilance podle klidové energetické spotřeby měřené nepřímou kalorimetrií a měření odpadů močového dusíku ve srovnání s časnou EV nevedlo k lepším klinickým výsledkům [16]. V časném akutním stadiu onemocnění je proto indikována hypokalorická výživa (< 70 % energetických potřeb). Teprve po 3 dnech, pokud nejsou přítomny známky intolerance (vystupňovaná inzulinová rezistence a excesivní dusíkový katabolismus, ale i re-alimentační projevy) lze kalorický přívod bezpečně navýšit na 80–100 % potřeb [9]. Zlepšení tolerance fyzické zátěže a schopnost rehabilitace zpravidla předpovídá nástup rekonvalescence s lepším využitím nutriční podpory a schopnost obnovy tělesných zásob. Laboratorně tento proces v praxi sledujeme pomocí hladin viscerálních proteinů, které dobře korelují s intenzitou zánětlivé odpovědi ve všech fázích akutního onemocnění včetně rekonvalescence [17].

Parenterální přístup je indikován po vyčerpání všech možností navýšit EV nebo při přítomnosti jejích kontraindikací (viz níže). Na druhou stranu agresivní snaha o časnou plnou enterální výživu také není žádoucí kvůli vyššímu výskytu komplikací, dokonce ve srovnání s parenterálním přístupem [18]. U akutních stavů na JIP se doporučuje denní příjem bílkovin okolo 1,3 g/kg tělesné hmotnosti. Toto doporučené dávkování je určitým kompromisem, který zohledňuje nejjasnosti okolo vlivu přívodu aminokyselin na tzv. autofagii při vystupňovaném katabolismu se zvýšenou sekrecí glukagonu v akutní fázi zánětu [19,20] na straně jedné a rizikem vlivu negativní proteinové bilance na svalovou sílu a imunitní funkce na straně druhé. Denní parenterální přívod tuků (včetně zdrojů mimo výživu, např. propofol) nemá být > 1,5 g/kg, ale záleží i na individuální toleranci. Co se týká přívodu glutaminu, není doporučován k podávání v akutních stavech s výjimkou enterálního podání u popálenin a po traumatech. Enterální výživa obohacená rybím tukem, resp. ω -3 polynenasycenými mastnými kyselinami, se doporučuje pouze v rámci běžných výživových dávek. Vysoké dávky rybího tuku nejsou v akutních stavech indikovány ani v EV, ani v PV. Dávkování rybího tuku v tukových emulzích v rámci PV se má pohybovat v denním rozmezí 0,1–0,2 g/kg hmotnosti. Aby se základní substráty dobře metabolizovaly, je důležité podat denní dávku mikronutrientů (vitaminů a stopových prvků) vždy spolu s PV. Podávání antioxidantů v monoterapii není bez

průkazu konkrétního deficitu indikováno. U pacientů se záchytem nízkých hladin 25-OH vitamin D ($< 12,5$ ng/ml; < 50 nmol/l) včetně pacientů na lůžkách intenzivní péče lze podávat vitamin D₃. Doplnění vitaminu D₃ při prokázaném deficitu můžeme provést i jednorázovou aplikací vysoké dávky až 500 000 j [9,10].

Zahájení EV je **kontraindikováno**, resp. je třeba odložit [9,21]:

- u kriticky nemocných s oběhovým selháním, u kterých nebylo dosaženo hemodynamické stabilizace a dostatečné tkáňové perfuze; naopak EV lze zahájit po dosažení stabilizace šokového stavu pomocí objemové a vazoaktivní nebo inotropní podpory, přičemž je třeba sledovat známky výskytu případné střevní ischemie
- v případech život ohrožující hypoxemie, hyperkapnie nebo acidózy, které se nedaří stabilizovat; naopak EV lze zahájit u stabilní hypoxemie a kompenzované nebo permissivní hyperkapnie a acidózy
- při aktivním krvácení do horní části GI traktu; naopak EV lze u těchto případů zahájit po dosažení hemostázy, pokud nejsou přítomny známky recidivy krvácení
- u pacientů s ischemií střeva
- v případech střevních píštěl s vysokým odpadem, v nichž nelze výživu podávat distálně od píštěle
- u syndromu břišního kompartmentu
- v případě velmi vysokých odpadů z nazogastriční sondy (> 500 ml/6 hod)

Nízké dávky, tzv. **minimální EV** (< 500 kcal/24 hod) je vhodné podávat [9]:

- u pacientů v léčebné hypotermii s navýšením dávek EV po opětovném zahřátí
- u pacientů s nitrobrášní hypertenzí bez přítomnosti syndromu břišního kompartmentu, přičemž je třeba v průběhu podávání EV nadále monitorovat nitrobrášní tlak a dávky výživy snížit nebo výživu zcela zastavit při dalším vzestupu nitrobrášního tlaku
- pacientům s jaterním selháním a přítomností jaterní encefalopatie bez ohledu na její stupeň; nezbytným předpokladem zahájení EV je však dosažení stabi-

lizace rozvratu vnitřního prostředí, včetně případů pomoci přístrojové náhrady jaterních funkcí

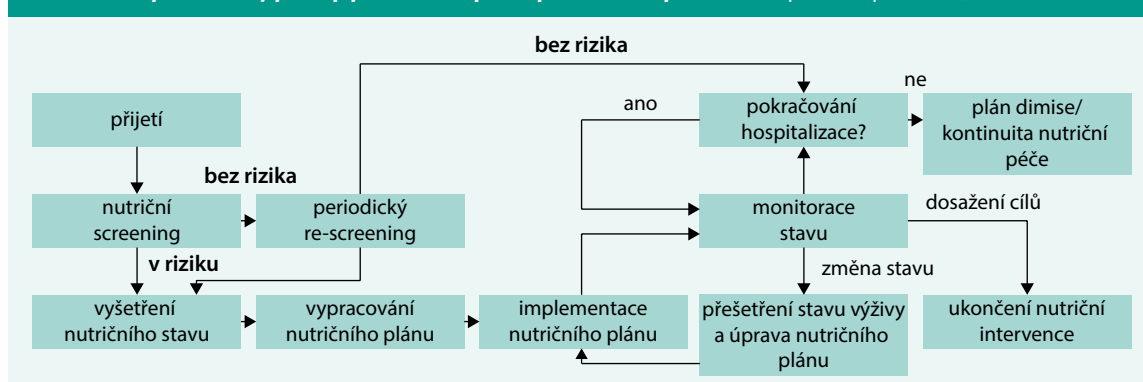
Pokud nejsou přítomny známky střevní ischemie či obstrukce, je časná EV (do 48 hod od zahájení intervence nebo přijetí na JIP) **indikována** u následujících pacientů, a to i bez slyšitelné střevní peristaltiky [9,21]:

- s akutní cévní mozkovou příhodou
- s poraněním míchy
- s těžkou akutní pankreatitis
- na extrakorporální membránové oxygenoterapii
- s poraněním hlavy
- po operacích dutiny břišní
- s poraněním břicha, pokud je potvrzena nebo obnovena kontinuita gastrointestinálního traktu
- v sepsi po dosažení oběhové stabilizace a obnově tkáňové perfuze
- při terapii myorelaxancií
- při ošetřování v tzv. pronační poloze
- při otevřeném způsobu ošetřování břicha

U pacientů se zachovalým perorálním příjmem, který je však nedostatečný, je přednostně indikováno nasazení ONS před EV do sondy. U pacientů s dysfagií je vhodné upravit konzistenci stravy. Pokud polykání není bezpečné, je indikována EV do sondy. V případech poruch polykání s velmi vysokým rizikem aspirací je indikována dokonce postpylorická aplikace EV, zejména při prokázaném gastroezofageálním refluxu. Pokud při dysfagii není EV možná nebo není tolerována v dostatečné dávce, lze odstranit nosní sondu a využít PV s rehabilitací polykání [9].

U obézních pacientů je indikována izokalorická nebo mírně hypokalorická vysokoproteinová výživa s nastavením dávkování nejlépe pomocí nepřímé kalorimetrie a odpadů močového dusíku. V běžné praxi provádíme nejčastěji odhad potřeb energie a proteinu v přepočtu na tzv. adjustovanou tělesnou hmotnost (= ideální tělesná hmotnost + $0,4 \times$ [aktuální tělesná hmotnost – ideální tělesná hmotnost]). Denní příjem bílkovin u obézních jedinců v akutních stavech je doporučován na úrovni 1,3 g/kg adjustované tělesné hmotnosti [9].

Schéma 2. Doporučovaný postup pro nutriční péči v průběhu hospitalizace. Upraveno podle [23]



Realimentace v akutním stavu a návaznost na rekonvalescenci

U pacientů, kteří jsou na základě vyšetření a stanovení nutričního plánu indikováni k zahájení nutriční podpory, je lepší časné zahájení, tj. do 48 hod od přijetí do nemocnice. To platí zejména u pacientů na JIP a u pacientů ve špatném vstupním nutričním stavu. U pacientů v intenzivní péči je po jejich přijetí monitorována glykemie v intervalu minimálně 4 hod v rámci 1–2 dnů, resp. do stabilizace hladin, a potom znovu při zahájení nutriční podpory. Při glykemii > 10 mmol/l je v intenzivní péči indikována inzulinová terapie [9]. U pacientů s rozvinutou malnutricí je na počátku realimentace nezbytné provádět klinické a laboratorní monitorování se zaměřením na časnou diagnostiku a prevenci realimentačního syndromu. **Realimentační syndrom** vzniká díky přesunu tekutin a minerálů v důsledku obnovení příjmu živin u pacientů v malnutrici, u kterých je přítomen relativně dobrý anabolický potenciál. Jedná se o potenciálně fatální komplikaci, která vzniká při rychlém, a především nevyváženém přívodu živin u pacientů s deplecí intracelulárních minerálů (draslík, hořčík a fosfor) a některých mikronutrientů, především tiaminu (vitamin B₁). U rizikových pacientů, kteří jsou v chronické malnutrici, je proto třeba monitorovat sérové koncentrace minerálů, zejména fosfátů, nejpozději do 12 hod od zahájení aplikace a minimálně 1krát denně po dobu prvního týdne, resp. do stabilizace jejich hladin. U pacientů s realimentační hypofosfatemii na JIP (< 0,65 mmol/l anebo pokles > 0,16 mmol/l ve srovnání s koncentrací před zahájením nutriční podpory) je indikováno sledování dokonce 2–3krát denně s adekvátní suplementací fosfáty. Dále je u pacientů s realimentačními projevy indikována substituce tiaminu v denní dávce 100 mg po dobu 7–10 dnů. U pacientů s realimentačními projevy se doporučuje kalorická restrikce jako velmi účinné opatření v průběhu prvních 48–72 hod nutriční podpory [9]. U pacientů s realimentačním syndromem na JIP bylo s kalorickou restrikcí prokázáno zlepšené přežívání ve srovnání s pacienty na plném kalorickém příjmu navzdory dostatečné substituci fosfáty v obou skupinách [4,22].

V průběhu celé hospitalizace a podle potřeby i po propuštění z nemocnice je u pacientů s rozvinutou malnutricí nebo v nutričním riziku třeba průběžně pokračovat ve vhodné formě nutriční podpory (schéma 2) [23]. Cílem nutriční podpory je udržení nebo zlepšení nutričního a funkčního stavu anebo zlepšení kvality života. Tento přístup je účinný zejména u jedinců nad 65 let věku. Negativní nutriční bilance v průběhu hospitalizace zhoršuje riziko malnutrice, a tak klinické výsledky pacientů [10].

Mezi velmi efektivní, a navíc poměrně jednoduchá opatření pro pacienty v riziku malnutrice patří dietní přídávky a zároveň systematické využívání multidisciplinárního nutričního týmu pečujícího o tyto nemocné. Cílem jejich práce je nutriční péče s důrazem na obnovení perorálního příjmu pomocí nutričně adekvátní a po všech

stránkách atraktivní diety. Současně by tento tým měl garantovat návaznost na případné další vhodné výživové intervence ve smyslu ONS, EV anebo PV v průběhu celého pobytu v lůžkovém zdravotnickém zařízení. U pacientů v malnutrici, resp. v riziku malnutrice s vícečetnými komorbiditami je třeba v průběhu hospitalizace zajistit minimální denní příjem 1 g bílkovin/kg tělesné hmotnosti. Nezbytnou součástí nutriční péče je pravidelné monitorování nutričního stavu a nutriční bilance s případnou substitucí, pokud je zjištěna deplece tělesných zásob nebo nedostatečný denní příjem živin. To se týká i mikronutrientů (vitaminů a stopových prvků). U polymorbidních interních nemocných s výlučným perorálním příjmem, u kterých jsou přítomny dekubity, je vhodné zvážit indikaci výživy s přidávkou specifických aminokyselin (argininu a glutaminu) a β-hydroxymetylbutyrátu ve formě ONS nebo EV. U pacientů v nutričním riziku mohou významným způsobem ovlivňovat příjem, vstřebávání a metabolismus živin i lékové interakce. Tuto problematiku ideálně řeší spolupráce s klinickým farmaceutem. Odpovědností nutričního týmu by mělo také být vypracování plánu další nutriční péče u pacientů, kteří jsou ještě v riziku malnutrice při propuštění z nemocnice. Potřebnou délku trvání nutriční podpory po propuštění z nemocnice, resp. parametry jejího ukončení, je třeba stanovit individuálně ve spolupráci s nutričním terapeutem nebo nutriční ambulancí [10]. Nutriční ambulance, většinou při nemocnicích, jsou v rámci ČR v současnosti jedinými zdravotnickými zařízeními, která poskytují komplexní domácí nutriční podporu včetně EV anebo PV (kontakty dostupné na: <http://www.skvimp.cz/nutricni-ambulance>).

Literatura

1. Bounoure L, Gomes F, Stanga Z et al. Detection and treatment of medical inpatients with or at-risk of malnutrition: Suggested procedures based on validated guidelines. *Nutrition* 2016; 32(7–8): 790–798. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.01.019>>.
2. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365(6): 506–517. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoA1012662>>.
3. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368(16): 1489–1497. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoA1212722>>. Erratum in *N Engl J Med* 2013; 368(19): 1853. Dosage error in article text.
4. Doig GS, Simpson F, Heighes PT et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3(12): 943–952. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00418-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00418-X)>.
5. Braunschweig CA, Sheean PM, Peterson SJ et al. Intensive nutrition in acute lung injury: a clinical trial (INTACT). *J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39(1): 13–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0148607114528541>>.
6. Schuetz P. Food for thought: why does the medical community struggle with research about nutritional therapy in the acute care setting? *BMC Med* 2017; 15(1): 38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0812-x>>.
7. Bally MR, Blaser Yildirim PZ, Bounoure L et al. Nutritional Support and Outcomes in Malnourished Medical Inpatients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016; 176(1): 43–53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6587>>.

8. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2016; 35(1): 18–26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.12.010>>.
9. Singer P, Blaser AR, Berger MM et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2018; 38(1): 48–79. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>>.
10. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr* 2018; 37(1): 336–353. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.025>>.
11. Cederholm T, Jensen GL, Correia MI et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2018; 38(1): 1–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>>.
12. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48(1): 16–31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afy169>>.
13. Fimognari FL, Pierantozzi A, De AW et al. The Severity of Acute Illness and Functional Trajectories in Hospitalized Older Medical Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72(1): 102–108. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glw096>>.
14. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 2008; 27(3): 340–349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2008.03.012>>.
15. Zusman O, Kagan I, Bendavid I et al. Predictive equations versus measured energy expenditure by indirect calorimetry: A retrospective validation. *Clin Nutr* 2018; pii: S0261–5614(18)30171–7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.020>>.
16. Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med* 2017; 43(11): 1637–1647. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4880-3>>.
17. Vavrova L, Rychlikova J, Mrackova M et al. Increased inflammatory markers with altered antioxidant status persist after clinical recovery from severe sepsis: a correlation with low HDL cholesterol and albumin. *Clin Exp Med* 2016; 16(4): 557–569. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10238-015-0390-1>>.
18. Reignier J, Boisrame-Helms J, Brisard L et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 2018; 391(10116): 133–143. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32146-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32146-3)>.
19. Rosenthal MD, Carrott P, Moore FA. Autophagy: should it play a role in ICU management? *Curr Opin Crit Care* 2018; 24(2): 112–117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000486>>.
20. Thiessen SE, Gunst J, Van den Berghe G. Role of glucagon in protein catabolism. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24(4): 228–234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000509>>.
21. Reintam BA, Starkopf J, Alhazzani W et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 380–398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4665-0>>.
22. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Settn C et al. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr* 2018; 37(5): 1609–1617. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.001>>.
23. Mueller C, Compher C, Ellen DM. A.S.P.E.N. clinical guidelines: Nutrition screening, assessment, and intervention in adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35(1): 16–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/0148607110389335>>.

doc. MUDr. František Novák, Ph.D.

✉ frantisek.novak@lf1.cuni.cz

IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 25. 1. 2019

Přijato po recenzi 28. 1. 2019

Vnitřní lékařství

65 let ve službách interní medicíny

březen 2019 | ročník 65 | číslo 3

vedoucí odborný redaktor
prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

zástupci vedoucího odborného redaktora
prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, Bratislava
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Plzeň

redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.
prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FACP, FEFIM
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.
prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC
prof. MUDr. Petr Husa, CSc.
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc.
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP
prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.
prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP
prof. MUDr. Peter Pontúch, CSc.
prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.
prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.
prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.
prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha, 2019

www.vnitrnilekarstvi.eu

Časopis Vnitřní lékařství je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR.

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Československá | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex
Vydavatel: Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s., Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359 | **registrační značka** MK ČR E 1202 | ISSN 0042-773X (tisková verze) | ISSN 1801-7592 (on-line verze) | **nakladatel:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, IČ 28298110 | **adresa redakce:** Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno | **odpovědný redaktor:** PhDr. Boris Skalka, e-mail: boris.skalka@fa-ma.cz, GSM +420 737 985 593 | **technická a jazyková redakce a grafické zpracování** Facta Medica, s.r.o. | vychází 12krát ročně | **předplatné na ročník** (12 čísel bez supplement) činí 1 350 Kč (55 EUR) včetně DPH plus **balné a poštovné** 150 Kč (12 EUR), členům ČIS ČLS JEP nad 30 let věku poskytuje ČIS časopis zdarma, pro členy ČIS ČLS JEP a SIS SLS do 30 let je on-line přístup zdarma (přístupový kód žádejte na <fama-redakce@fa-ma.cz>) | **informace o předplatném** podává a objednávky předplatitelů přijímá <fama-redakce@fa-ma.cz> | **informace o podmínkách inzerce a objednávky** přijímá eliska.skalkova@fa-ma.cz, GSM +420 737 287 512 | **rukopisy zasílejte na adresu:** MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: svacinavl@seznam.cz nebo svacinavl@hotmail.com | **pokyny pro autory jsou dostupné z WWW** <www.vnitrnilekarstvi.eu>
Toto číslo vychází: 29. 3. 2019



Milurit[®] 200_{mg}

allopurinol



- 🔹 Léčba hyperurikémie a dny¹
 - 🔹 Léčba ledvinových kamenů¹
 - 🔹 Snížení tvorby kyseliny močové^{1, 2}
- 🔹 Doporučená udržovací dávka je 200 až 800 mg denně³



Zkrácená informace o přípravku: Milurit[®] 150 mg tablety; Milurit[®] 200 mg tablety

Složení: Jedna tableta obsahuje allopurinolum: 150 mg; 200 mg. **Indikace:** Dospělí: Všechny formy hyperurikémie, které nelze kontrolovat dietou, včetně sekundární hyperurikémie různého původu a klinických komplikací hyperurikemických stavů, zejména manifestní dny, urátové nefropatie a k rozpouštění a prevenci kamenů z kyseliny močové. Léčba rekurentních smíšených kamenů z kalcium-oxalátu při současné hyperurikémii. Děti a dospívající: Sekundární hyperurikémie různého původu. Urátové nefropatie při léčbě leukémie. Dědičné poruchy způsobené enzymovým deficitem, Lesch-Nyhanův syndrom a deficiencie adenin-fosforibosyltransferázy. **Dávkování:** Dospělí: Léčba přípravkem Milurit by měla být zahájena nízkou dávkou, např. 100 mg/den, aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, a dávka se má zvýšit pouze v případě, že odpověď hladiny urátů v séru je neuspokojivá. Maximální dávka je 900 mg denně. Pediatrická populace: Doporučená dávka je 10 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti za den, maximálně 400 mg denně podávaných ve 3 dílčích dávkách. Starší pacienti: Má být použita nejnižší dávka, která způsobí uspokojivé snížení hladiny urátů. Přípravek Milurit se má užívat perorálně jednou denně po jídle. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** hypersenzitivní syndrom, Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), alela HLA-B * 5801, chronická porucha funkce ledvin, porucha funkce jater nebo ledvin, asymptomatická hyperurikémie, akutní záchvat dny, azathioprin nebo 6-merkaptopurin, xantinová depozita, zaklínění ledvinových kamenů tvořených kyselinou močovou, hemochromatóza, onemocnění štítné žlázy. **Interakce:** 6-merkaptopurin a azathioprin, vidarabin (adeninarabinosid), salicyláty a urikosurika, chlorpropamid, kumarinová antikoagulancia, fenytoin, theofylin, ampicilin/amoxicilin, cytotatika (cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, mechlorethamin), hydroxid hlinitý, cyklosporin, didanosin, ACE inhibitory, diuretika. **Těhotenství:** Používejte v těhotenství pouze tehdy, pokud neexistuje bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě představuje riziko pro matku nebo nenarozené dítě. **Kojení:** Alopurinol se při kojení nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: vyrážka, zvýšení TSH v krvi. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30, 50, 60, 70, 80, 90, 100 nebo 120 tablet v lahvičce z hnědého skla, uzavřené plastovým uzávěrem. 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 nebo 120 tablet ve fólii z PVC/PVdC upevněné hliníkovou fólií. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** EGIS Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko. **Registrační čísla:** Milurit[®] 150 mg tablety: 29/337/17-C, Milurit[®] 200 mg tablety: 29/338/17-C. **Datum první registrace:** 26.9.2018. **Datum revize textu:** 26.9.2018.

Pouze na lékařský předpis. Kontaktní údaje: EGIS Praha spol. s r.o., Ovocný trh 1096/8, 110 00 Praha 1, tel.: +420 227 129 111, www.egispraha.cz.

Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s úplným Souhrnem údajů o přípravku.

Literatura: 1. SPC Přípravku Milurit[®] 150 mg tablety; Milurit[®] 200 mg tablety. 2. Pavelka K. Doporučení pro léčbu dnavé artritidy. Čes. Revmatol., 20, 2012, No. 2, p. 82–92. 3. SPC Přípravku Milurit[®] 100 mg tablety; Milurit[®] 300 mg tablety.

