

Current Opinion in
Anesthesiology

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:
Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA

 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ


novo nordisk®

Current Opinion in Anesthesiology

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 25** **Nové poznatky o masivních krevních transfuzích u traumat**
Sarah E. Greer, Kurt K. Rhyhart, Rajan Gupta a Howard L. Corwin
- 30** **Postupy u poruch koagulace podmíněných masivní krevní ztrátou**
Matthew J. Griffiee, Thomas G. DeLoughery a Per A. Thorborg
- 36** **Výsledky perioperační péče**
Jean Mantz, Souhayl Dahmani a Catherine Paugam-Burtz
- 44** **Umělá plicní ventilace u traumat**
Peter J. Papadacos, Marcin Karcz a Burkhard Lachmann

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**



Current Opinion in Anesthesiology

© 2010 Lippincott Williams & Wilkins
<http://journals.lww.com/co-anesthesiology>

Editoři: Paul G. Barash, Yale University School of Medicine, New Haven, USA; Hugo Van Aken, Universitätsklinikum Münster, Německo

České vydání

Licence poskytnuta vydavatelstvím Lippincott Williams & Wilkins

Výběr článků a odborná redakce: prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2
IČ: 26158299; tel.: 224 910 766, fax: 224 922 436; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Periodicita: třikrát ročně

Datum vydání: červen 2010

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: David Weil

Tisk: TISKÁRNA REPROPRINT, s. r. o.

Vychází za podpory edukačního grantu
Novo Nordisk s.r.o.

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., má výhradní právo na překlady a publikaci článků z časopisu Current Opinion in Anesthesiology.

Pořizování kopií jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě
bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., je zakázáno.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a Novo Nordisk neodpovídá za jejich obsah.

© 2010 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1804-204X

Registrováno MK ČR pod č. j. E 19320

Nové poznatky o masivních krevních transfuzích u traumat

Sarah E. Greer^a, Kurt K. Rhynhart^a, Rajan Gupta^a a Howard L. Corwin^b

Dartmouth Hitchcock Medical Center, ^aDepartment of Surgery a ^bDepartment of Anesthesiology, Lebanon, New Hampshire, USA

Adresa pro korespondenci: Kurt K. Rhynhart, MD, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Department of Surgery, One Medical Center Drive, Lebanon, NH 03756, USA
E-mail: kurt.k.rhynhart@hitchcock.org

New developments in massive transfusion in trauma
Curr Opin Anaesthesiol 2010; 23:246–250
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Pacienti s polytraumatem, jejichž stav vyžaduje masivní krevní převod, představují skupinu s vysokým rizikem časného úmrtí. Tomu však lze neodkladným a odborným zásahem předejít. Tento přehledový článek si klade za cíl informovat o nových poznatcích umožňujících včasné rozpoznání a následnou účinnou léčbu posttraumatických koagulopatií. Součástí článku jsou též informace o aktuálních studiích, které se zabývají optimalizací resuscitačních strategií.

Nové poznatky

„Damage control“ resuscitace předpokládá okamžitou úpravu hypotermie a acidózy, příčinnou léčbu koagulopatie a včasné podání krevních derivátů. Současné zkušenosti ukazují, že podání plazmy a trombocytů ve vyšším poměru k erymasi snižuje mortalitu a ve výsledku snižuje i celkovou spotřebu krevních derivátů. V rámci přístupu „damage control“ resuscitace nesmíme opomenout také nesporné výhody podání faktoru VIIa. Rozhodování o nutnosti podání konkrétních krevních přípravků s ohledem na specifika jednotlivých případů mohou usnadnit svými rychle dostupnými výsledky tromboelastografie a pokrok v laboratorních vyšetřeních v místě péče o pacienta („point-of-care testing“).

Souhrn

V souladu s obecně doporučovanými optimálními resuscitačními postupy se nyní v klinické praxi stále více upřednostňuje včasná razantní léčba koagulopatie a podávání krevních derivátů ve vyšším poměru plazmy a trombocytů k erymasi. Poslední výsledky a zkušenosti naznačují, že výše popsané postupy jednoznačně snižují mortalitu pacientů s těžkými traumaty.

Klíčová slova

faktor VIIa, masivní transfuze, transfuzní poměry, tromboelastografie

Úvod

Trauma je jednou z hlavních příčin úmrtí obyvatel USA ve věku do 35 let. Z ekonomického pohledu tak těžký úraz představuje celkově vyšší ztrátu produktivních let než rakovina a onemocnění srdce dohromady [1,2]. Čtyřicet procent všech úmrtí pacientů s traumatem je způsobeno nezvladatelným krvácením, které se tak stává druhou nejčastější příčinou úmrtí hned za traumatickým poraněním mozku [3]. U nejzávažnějších poranění s mortalitou okolo 60–70 % dochází k velké krevní ztrátě, která vyžaduje podání minimálně 10 jednotek erymasy nebo objemu krevních derivátů odpovídajícího objemu celého krevního oběhu v průběhu 24 hodin [4,5].

Morbidita a mortalita spojená s velkým traumatickým krvácením je dána tzv. „letální triádou“, k jejímž vedoucím příznakům patří závažná koagulopatie, hypotermie a rozvoj acidózy [6,7]. V odborné literatuře [8–11] bývá zpravidla kladen důraz na zásadní význam korekce hypotermie a acidózy. Málo pozornosti však bylo doposud věnováno význa-

mu včasné a razantní léčby koagulopatie. Rovněž doposud nebyly definovány optimální resuscitační postupy u pacientů s traumatem. Posttraumatické krvácení je v řadě případů zvládnutelné včasným a účinným zásahem, kterým lze zabránit mnohým časným úmrtím. Z tohoto důvodu je každá snaha o účinnější resuscitaci velmi významná a důležitá [12]. Uplatňování nových poznatků a postupů v léčbě posttraumatických koagulopatií a včasná prevence pokračujícího krvácení by jen v USA mohly každoročně zachránit až 24 000 lidských životů [13].

„Damage control“ resuscitace

Termín „damage control“ znamená včasné zahájení razantních, život zachraňujících postupů. To v praxi představuje rychlé získání kontroly nad krvácením a možnými zdroji ranné infekce s eventuálním odložením definitivního řešení na pozdější dobu [14–16]. Podobně pod pojmem „damage control“ resuscitace rozumíme co nejčasnější úpravu hypotermie a acidózy a rychlou příčin-

nou léčbu koagulopatie [12,17*], což znamená především včasné podání krevních derivátů, využití permissivní hypotenze a minimalizaci objemu podaných krystaloidních roztoků [12,18].

Posttraumatická koagulopatie

Přestože vzniku poruch koagulace u pacientů s traumatem s velkou krevní ztrátou jistě napomáhá nařazení koagulačních faktorů, průběh a patofyziologie těchto poruch není pouhým důsledkem resuscitační objemové léčby a hypotermie nebo jen prostou kombinací těchto dvou faktorů [19–21]. Posttraumatická koagulopatie se rozvíjí již krátce po inzultu a její příčina je multifaktoriální. Často je přítomna ještě dříve, než nastoupí diluční účinek objemové resuscitace. V jednom z nedávno zveřejněných přehledových článků [22*] uvádějí autoři šest základních vzájemně propojených mechanismů, které se spolupodílejí na vzniku posttraumatických poruch koagulace: jde o tkáňové poškození, šok, hemodiluci, hypotermii, acidémii a zánětlivou reakci. Závažná a rozsáhlá poranění často způsobují rozvoj syndromu systémové zánětlivé odpovědi organismu (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), v jehož rámci dochází k aktivaci řady buněčných a humorálních mediátorů, a to mnohem dříve, než se dosud předpokládalo [23]. Traumatické poškození endotelu cév ve tkáních vede k aktivaci a následnému spotřebování koagulačních faktorů, dochází k nekontrolované fibrinolýze a rozvíjí se acidóza různého stupně. Téměř vždy je přítomna hypotermie. V důsledku těchto procesů pak dochází k inhibici proteáz a ke snížení aktivity trombocytů [24–27]. K časnému vzniku a rozvoji koagulopatie přispívá i hypovolemicko-hemoragický šok, kdy je souvislost mezi stadiem šoku – tedy stupněm hypoperfuze tkání a závažností poruchy koagulace – zjevná a v klinických i laboratorních podmínkách ověřitelná [28–30].

Protokoly pro masivní krevní převody

Pro optimální léčbu posttraumatické koagulopatie je zásadní včasné rozpoznání závažnosti poranění a prevence progresu poruchy koagulace a dalšího narušení homeostázy [5,31,32]. Dodržení těchto postupů by mohlo zlepšit přežití u civilních traumat o 1–3 % a u válečných traumat až o 7 %. Standardizovaný, jasně definovaný protokol může předejít časovým prodlevám v objednávání krevních derivátů a urychlit jejich dodání v často chaotické a stresující situaci i s ohledem na dosažení optimálního transfuzního poměru [12,32]. Přesto podobně definovaný protokol pro masivní krevní převody má a využívá jen poměrně malý počet nemocnic [31]. V mezinárodním průzkumu [33], který byl předložen vedoucím lékařům dobře zavedených traumatologických center jen 45 % z nich potvrdilo, že jejich instituce tento protokol využívá.

Bylo již publikováno několik studií [34**,35**,36], které prokázaly, že po zavedení protokolů pro masivní krevní převody do praxe se zvýšil počet přeživších pacientů a snížil

se počet případů orgánového selhání a dalších komplikací. Dente a spol. [36] ve skupině pacientů léčených podle protokolu pro masivní krevní převody prokázali v prvních 30 dnech po inzultu významně nižší mortalitu (34 %) v porovnání s vyšší mortalitou (55 %) ($p = 0,04$) v kontrolní skupině léčené bez použití tohoto protokolu.

Cotton a spol. [34**] ve své studii prokázali významně nižší mortalitu v prvních 30 dnech po inzultu (50 % oproti 66 %) ($p = 0,03$) při porovnání skupiny před zavedením léčebného protokolu proti vykrvácení se skupinou, v níž byl již tento protokol používán. Skupina s protokolem vykazovala vyšší procento neočekávaně přeživších pacientů (22 % oproti 5 %; $p < 0,05$) a nižší procento neočekávaných úmrtí (9 % oproti 22 %; $p < 0,05$). Na základě standardizovaného protokolu, který definoval počet a druh krevních derivátů, bylo pacientům peroperačně podáno více krevních derivátů a méně krystaloidů (4,9 litru oproti 6,7 litru; $p = 0,002$) a pooperačně méně derivátů během prvních 24 hodin po výkonu [erymasa: 2,8 transfuzních jednotek (TU) oproti 8,7 TU; $p < 0,01$; čerstvá zmražená plazma: 1,7 TU oproti 7,9 TU; $p < 0,001$; trombocyty: 0,9 TU oproti 5,7 TU; $p < 0,001$]. Stejní autoři pak ve sledovací studii prokázali ve skupině léčené podle protokolu proti vykrvácení nižší výskyt multiorgánového selhání (15,6 % oproti 37,2 %; $p < 0,001$), závažné sepse (10,0 % oproti 19,8 %; $p < 0,019$) a břišního kompartmentového syndromu (0 % oproti 9,9 %; $p < 0,001$) [35**].

Optimální poměr krevních derivátů

Využití plazmy jako resuscitační objemové náhrady při masivních krevních převodech brzdí obavy z infekčních onemocnění, respiračních komplikací a rozvoje multiorgánové dysfunkce [37–41]. Zkušenosti z armádního i civilního prostředí publikované v poslední době však poukazují na nesporný přínos včasného podání čerstvé zmražené plazmy a trombocytů společně s erymasou, a to nejlépe v poměru 1 : 1 : 1 [42–46,47*,48–51]. Podání čerstvé zmražené plazmy ve vyšším poměru k erymase prokazatelně snižuje mortalitu a celkově snižuje spotřebu krevních derivátů. Z toho vyplývá, že včasné a razantní podání krevních derivátů nejen zlepšuje výsledné ukazatele léčby, ale přispívá rovněž k účelnějšímu využití krevních derivátů [34**,48].

Borgman a spol. [45] provedli retrospektivní studii, do které zařadili 246 pacientů s traumatem hospitalizovaných v armádní bojové polní nemocnici, jejichž stav a zranění si vyžádaly podávání masivních krevních převodů. Pacienti byli rozděleni do tří skupin podle množstevního poměru podaných derivátů na skupinu s nízkým (1 : 8), středním (1 : 2,5) a vysokým (1 : 1,4) poměrem podané plazmy k podané erymase. Během hospitalizace měla každá skupina zcela odlišnou mortalitu: 65 %, 34 % a 19 % ($p < 0,001$). Logistickou regresní analýzou se prokázalo, že vyšší poměr jednotek plazmy k jednotkám erymasy je spojen s lepším přežitím [poměr šancí (odds ratio, OR): 8,6; 95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 2,1–35,2].

Duchesne a spol. [44] se ve své studii zaměřili na skupinu 135 pacientů s traumatem s diagnózou „koagulopatie navozená traumatem“. Všichni zařazení pacienti vyžadovali masivní krevní převod. Tito pacienti byli rozděleni do čtyř skupin podle poměru plazmy k erymas 1 : 1, 1 : 2, 1 : 3 a 1 : 4. Mortalita během hospitalizace byla ve skupině 1 : 1 28,3 %, ve skupině 1 : 2 38,5 %, ve skupině 1 : 3 40,0 % a ve skupině 1 : 4 51,2 %. Rozdíl mezi skupinou 1 : 1 a skupinou 1 : 4 byl statisticky významný ($p = 0,03$).

Gunter a spol. [49] ve své studii zkoumali nejen poměr podané plazmy k erymas, ale také poměr trombocytů k erymas. Ve skupině, v níž byly pacientům podány deriváty v poměru plazmy k erymas 2 : 3 nebo vyšším, bylo prokázáno významné snížení mortality během prvních 30 dnů po inzultu (41 % oproti 62 %) v porovnání se skupinou s poměrem plazmy k erymas 2 : 3 nebo nižším ($p = 0,008$). Podobně byla nižší mortalita (38 %) prokázána také ve skupině, v níž byly pacientům podávány trombocyty v poměru k erymas 1 : 5 nebo vyšším, v porovnání s 61% mortalitou u pacientů s poměrem podaných trombocytů k erymas 1 : 5 nebo nižším ($p = 0,001$).

Přestože v odborné literatuře stále přibývají důkazy podporující optimální poměr podávaných krevních derivátů 1 : 1 : 1, je nutné mít na paměti, že téměř všechny tyto studie jsou retrospektivní, z čehož plynou určitá omezení. Snyder a spol. [47*] zkoumali na regresním modelu transfuzní poměr jako fixní veličinu i jako časovou proměnnou a prokázali, že jeho souvislost s mortalitou po korekci na systematickou chybu přežití již není významná. Pacienti, kteří žijí déle, dostanou logicky plazmu ve vyšším poměru k erymas (jelikož vždycky dochází díky jejímu rozmrazování k časové prodlevě); tento aspekt pak může mylně budovat dojem, že více plazmy znamená nižší mortalitu.

Je třeba dodat, že ani poměr 1 : 1 : 1 nelze obhájit bez výhrad [52]. Kashuk a spol. [43] definovali optimální poměr plazmy k erymas jako křivku ve tvaru U, kde je poměr podání 1 : 2 spojen s nejnižší mortalitou, a jak nižší, tak i vyšší poměry vykazují zvýšenou mortalitu.

Čerstvá plná krev

Válečné konflikty vždy vedou k rozvoji medicíny a k novým medicínským objevům. Například podávání plné krve bylo do praxe zavedeno během první světové války [53]. Po druhé světové válce došlo k rozvoji metod k separaci plné krve na jednotlivé složky s ohledem na jejich skladování a dobu použitelnosti. K úplnému přechodu na podávání jednotlivých krevních složek jakožto léčebnému standardu došlo do 80. let 20. století, aniž by pro to byl dostatek validních argumentů [45]. V nedávné době se pak objevilo několik studií, které prokázaly zlepšení přežití pacientů s traumatem vyžadujících masivní transfuze, kterým byla podána čerstvá plná krev. Z tohoto pohledu se prospěšnost transfuzní strategie s poměrem derivátů 1 : 1 : 1 ještě zvětšuje [13*, 54]. Jakkoli se tedy čerstvá plná krev zdá být optimální tekutinou k resuscitaci, patří její příprava a nutný screening

infekčních nemocí k hlavním překážkám v jejím používání mimo válečné podmínky.

Rekombinantní faktor VIIa

Faktor VIIa (rekombinantní aktivovaný faktor VII, NovoSeven®, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dánsko) je léčivo podávané ke zvládnutí tzv. chirurgického krvácení. Jeho účinek spočívá ve vazbě na tkáňový faktor uvolňovaný z obnažené poškozené tkáně. Jeho působením pak následně dochází k intenzivnější přeměně faktoru X na jeho aktivovanou formu – Xa. Faktor Xa podporuje tvorbu trombinu a aktivaci trombocytů, a tak významně napomáhá vzniku fibrinové sraženiny [55,56]. Výhoda jeho účinků spočívá především v tom, že lokálně aktivuje koagulační kaskádu, a to pouze v místě poranění, aniž by aktivoval systémovou koagulaci. Od doby, kdy bylo jeho použití poprvé popsáno u krvácejícího pacienta s traumatem [57], byly jeho účinky sledovány v několika studiích [58–64], a to jak u tupých, tak u penetrujících poranění.

Ve většině studií [58–64] došlo po podání faktoru VIIa k prokazatelnému snížení celkové spotřeby erymas. Kromě toho bylo kontrolním osobám podáno celkově větší množství erymas než pacientům, jimž byl podán faktor VIIa. Pouze jedna z těchto studií [62] však u všech pacientů podrobně uvádí celý předchozí postup zástavy krvácení před indikací k podání faktoru VIIa. Velikost dávek podání faktoru VIIa vykazovala značnou variabilitu a pohybovala se od 17 µg/kg do 400 µg/kg v porovnání s tradičním dávkováním 90 µg/kg schváleným pro léčbu hemofilie [65]. Míra výskytu tromboembolických komplikací po podání faktoru VIIa byla zanedbatelně nízká [58–64].

Randomizovaná kontrolovaná studie Boffarda a spol. [58] prokázala, že u pacientů, jimž byl podán faktor VIIa, byla v porovnání s kontrolními osobami, kterým toto léčivo podáno nebylo, nižší spotřeba krevních derivátů (> 20 TU erymasy), a to u poranění tupých (14 % oproti 33 %; $p = 0,03$) i penetrujících (7 % oproti 19 %; $p = 0,08$). Významné zlepšení přežití v souvislosti s podáním faktoru VIIa pak prokázala jediná studie [63]. Rizoli a spol. [63] využili ve své studii k identifikaci dalších prediktorů úmrtí v souvislosti s traumatem metodu logistické regresní analýzy. Výsledkem bylo lepší přežití pacientů, jimž byl faktor VIIa podán, během prvních 24 hodin v porovnání s těmi, kterým podán nebyl (OR: 3,4; 95% CI: 1,2–9,8). Přestože v této studii byl patrný trend k zlepšujícím se přežitím během hospitalizace, nebyl statisticky významný (OR: 2,5; 95% CI: 0,8–7,6).

Monitorování poruch koagulace v místě péče o pacienta – tromboelastografie

Nejvhodnější resuscitační postupy pro jednotlivé případy jsou nadále předmětem výzkumu, nicméně nové, rychle se rozvíjející technologie mohou rozšířit možnosti klinických lékařů, jak monitorovat reakci pacienta na podanou léčbu

a tak pomáhat usměrňovat a optimalizovat léčbu jednotlivými typy krevních derivátů. Tromboelastografie (TEG®; Hemoscope Corporation, Niles, Illinois, USA), rotační tromboelastometrie (ROTEM®; Pentapharm GmbH, Mnichov, Německo) a Sonoclot® (Sienco Inc., Arvada, Colorado, USA) jsou tři metody prováděné u lůžka pacienta, které vyhodnocují viskoelastické vlastnosti plné krve. Umožňují fyziologickou kvantitativní analýzu koagulačních procesů, včetně interakcí mezi jednotlivými složkami koagulačního systému [66**]. Tyto metody zachycují a odrážejí změny v tvorbě a rozpouštění krevní sraženiny.

Přínos vyšetření pomocí tromboelastografie u pacientů s těžkým traumatem spočívá v rychlosti a přímé dostupnosti výsledků, což v porovnání s běžnými laboratorními metodami poskytuje lékařům okamžité informace [67]. Tromboelastografie byla použita v prospektivní studii k vyhodnocování posttraumatických poruch koagulace. Výsledky tromboelastografického vyšetření korelovaly s celkovou spotřebou krevních derivátů a mortalitou. Na základě provedených tromboelastografických vyšetření u pacientů s penetrujícím poraněním [68*] bylo možné odhadovat požadavky a potřebu konkrétních krevních derivátů, což na základě standardně prováděných vyšetření protrombinového či parciálního tromboplastinového času ani mezinárodního normalizovaného poměru (international normalized ratio, INR) není možné. V jiné studii, kterou vypracovali Kashuk a spol. [43], bylo použití tromboelastografického vyšetření u traumat spojeno s vyšší účinností resuscitace a s mediánem poklesu koncentrací laktátu během prvních šesti hodin 2–44 % ($p = 0,07$) a s podstatným snížením mortality z 65 % na 29 % ($p = 0,004$) (Kashuk JF, Moore EE, Wohlauser M, *et al.*, nepublikovaná studie).

Závěr

Pacienti se závažným traumatem, jejichž stav vyžaduje masivní krevní převody, patří ke skupině nemocných s vysokým rizikem časného úmrtí, které však lze v některých případech odvrátit. Ačkoli se optimální resuscitační postupy neustále vyvíjejí, z dosavadních zkušeností je zřejmé, že zcela zásadní význam pro přežití pacienta má včasné rozpoznání posttraumatické poruchy koagulace. Všeobecně přibývají argumenty a důkazy svědčící ve prospěch postupů zahrnujících vyšší poměry jednotek podané plazmy a trombocytů k erymasu. Optimální poměr s prokázaným snížením mortality a celkovou nižší spotřebou krevních derivátů je 1 : 1 : 1. Důležitou úlohu v postupech „damage control“ resuscitace hrají i další produkty, například koagulační faktor VIIa. Jejich přesné indikace však nejsou zatím zcela definovány. Při rozhodování o individuálních potřebách podání jednotlivých složek krve a koagulačních faktorů lze s úspěchem použít tromboelastografické vyšetření.

Prohlášení

Nedošlo k žádnému střetu zájmů.

Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Committee on Injury Prevention and Control, Institute of Medicine. Reducing the burden of injury: advancing prevention and treatment. Washington, District of Columbia: National Academy Press; 1999.
 2. Krug EG, Sharma GK, Lozano R. The global burden of injuries. *Am J Public Health* 2000; 90:523–526.
 3. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, *et al.* Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38:185–193.
 4. Grounds RM, Seebach C, Knothe C, *et al.* Use of recombinant activated factor VII (NovoSeven) in trauma and surgery: analysis of outcomes reported to an international registry. *J Intensive Care Med* 2006; 21:27–39.
 5. Wudell JH, Morris JA Jr, Yates K, *et al.* Massive transfusion: outcome in blunt trauma patients. *J Trauma* 1991; 31:1–7.
 6. Ferrara A, MacArthur JD, Wright HK, *et al.* Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *Am J Surg* 1990; 160:515–518.
 7. Engstrom M, Schott U, Romner B, *et al.* Acidosis impairs the coagulation: a thromboelastographic study. *J Trauma* 2006; 61:624–628.
 8. Eastridge BJ, Owsley J, Sebesta J, *et al.* Admission physiology criteria after injury on the battlefield predict medical resource utilization and patient mortality. *J Trauma* 2006; 61:820–823.
 9. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, *et al.* Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. [Viz komentář.] *J Trauma* 1996; 41:769–774.
 10. Gentilello LM, Jurkovich GJ, Stark MS, *et al.* Is hypothermia in the victim of major trauma protective or harmful? A randomized, prospective study. *Ann Surg* 1997; 226:439–447; diskuse 447–449.
 11. Martin RS, Kilgo PD, Miller PR, *et al.* Injury-associated hypothermia: an analysis of the 2004 National Trauma Data Bank. *Shock* 2005; 24:114–118.
 12. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, *et al.* Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 2007; 62:307–310.
 13. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, *et al.* Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma* 2009; 66:S69–S76.
 - Retrospektivní přehled prokazující zlepšení 24hodinového a 30denního přežití u pacientů, kterým byla při masivních transfuzích ve válečném prostředí podána plná krev.
 14. Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am* 1997; 77:761–777.
 15. Schwab CW. Introduction: damage control at the start of 21st century. *Injury* 2004; 35:639–641.
 16. Holcomb JB, Helling TS, Hirshberg A. Military, civilian, and rural application of the damage control philosophy. *Mil Med* 2001; 166:490–493.
 17. Beekley AC, Beekley AC. Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit Care Med* 2008; 36:S267–S274.
 - Komplexní přehledový článek o „damage control“ resuscitaci.
 18. Hess JR, Holcomb JB, Hoyt DB, *et al.* Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma. *Transfusion* 2006; 46:685–686.
 19. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, *et al.* Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma* 1997; 42:857–861; diskuse 861–862.
 20. Hirshberg A, Dugas M, Banez EI, *et al.* Minimizing dilutional coagulopathy in exsanguinating hemorrhage: a computer simulation. *J Trauma* 2003; 54:454–463.
 21. Brummel-Ziedins K, Whelihan MF, Ziedins EG, *et al.* The resuscitative fluid you choose may potentiate bleeding. *J Trauma* 2006; 61:1350–1358.
 22. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, *et al.* The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008; 65:748–754.
 - Komplexní přehledový článek zaměřený na patofyziologii koagulopatie u traumat.
 23. Ganter MT, Cohen MJ, Brohi K, *et al.* Angiotensin-2, marker and mediator of endothelial activation with prognostic significance early after trauma? *Ann Surg* 2008; 247:320–326.
 24. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, *et al.* Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. [Viz komentář.] *J Trauma* 2008; 64:1211–1217; diskuse 1217.
 25. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999; 82:165–174.
 26. Kermodé JC, Zheng Q, Milner EP. Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human von Willebrand factor. *Blood* 1999; 94:199–207.
 27. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM 3rd, *et al.* The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003; 55:886–891.
 28. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, *et al.* Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion – modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007; 245:812–818.
 29. Simmons RL, Collins JA, Heisterkamp CA, *et al.* Coagulation disorders in combat casualties. I. Acute changes after wounding. II. Effects of massive transfusion. III. Postresuscitative changes. *Ann Surg* 1969; 169:455–482.

30. Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, *et al.* Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties. *J Trauma* 2008; 64:1459–1463; diskuse 1463–1465.
31. Malone DL, Hess JR, Fingerhut A, *et al.* Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol. *J Trauma* 2006; 60:S91–S96.
32. Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, *et al.* Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion* 2004; 44:809–813.
33. Hoyt DB, Dutton RP, Hauser CJ, *et al.* Management of coagulopathy in the patients with multiple injuries: results from an international survey of clinical practice. *J Trauma* 2008; 65:755–764; diskuse 764–755.
34. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, *et al.* Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008; 64:1177–1182; diskuse 1182–1183.
 - Dobře navržená retrospektivní studie prokazující snížení mortality a pokles spotřeby krevních derivátů po zavedení protokolů pro masivní krevní převody se zvýšeným poměrem plazmy a trombocytů k erymase.
35. Cotton BA, Au BK, Nunez TC, *et al.* Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma* 2009; 66:41–48; diskuse 48–49.
 - Dobře navržená retrospektivní studie prokazující snížení výskytu multiorganového selhání a závažné sepse po zavedení protokolů pro masivní krevní převody se zvýšeným poměrem plazmy a trombocytů k erymase.
36. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, *et al.* Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009; 66:1616–1624.
37. Ho AM, Karmakar MK, Dion PW, *et al.* Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? *Am J Surg* 2005; 190:479–484.
38. Hardaway RM, Hardaway RM. Wound shock: a history of its study and treatment by military surgeons. [Viz komentář.] *Mil Med* 2004; 169:265–269.
39. Williamson LM, Lowe S, Love EM, *et al.* Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. [Viz komentář.] *BMJ* 1999; 319:16–19.
40. Claridge JA, Sawyer RG, Schulman AM, *et al.* Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. *Am Surg* 2002; 68:566–572.
41. Vaslef SN, Knudsen NW, Neligan PJ, *et al.* Massive transfusion exceeding 50 units of blood products in trauma patients. *J Trauma* 2002; 53:291–295; diskuse 295–296.
42. Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, *et al.* Review of current blood transfusion strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *J Trauma* 2008; 65:272–276; diskuse 276–278.
43. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, *et al.* Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *J Trauma* 2008; 65:261–270; diskuse 270–271.
44. Duchesne JC, Islam TM, Stuke L, *et al.* Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced coagulopathy. *J Trauma* 2009; 67:33–37; diskuse 37–39.
45. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, *et al.* The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. [Viz komentář.] *J Trauma* 2007; 63:805–813.
46. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, *et al.* The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma* 2008; 64:S79–S85; diskuse S85.
47. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G Jr, *et al.* The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma* 2009; 66:358–362; diskuse 362–364.
 - Analýza poměru čerstvé zmražené plazmy k erymase jako časové proměnné prokazující vliv systematické chyby přežití na souvislost mezi snížením mortality a transfuzními poměry.
48. Sperry JL, Ochoa JB, Gunn SR, *et al.* An FFP:PRBC transfusion ratio $\geq 1:1.5$ is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion. *J Trauma* 2008; 65:986–993.
49. Gunter OL Jr, Au BK, Isbell JM, *et al.* Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. *J Trauma* 2008; 65:527–534.
50. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, *et al.* Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62:112–119.
51. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, *et al.* Effect of plasma and red blood cell transfusions on survival in patients with combat related traumatic injuries. *J Trauma* 2008; 64:S69–S77; diskuse S77–S78.
52. Teixeira PG, Inaba K, Shulman I, *et al.* Impact of plasma transfusion in massively transfused trauma patients. *J Trauma* 2009; 66:693–697.
53. Repine TB, Perkins JG, Kauvar DS, *et al.* The use of fresh whole blood in massive transfusion. *J Trauma* 2006; 60:S59–S69.
54. Kauvar DS, Holcomb JB, Norris GC, *et al.* Fresh whole blood transfusion: a controversial military practice. *J Trauma* 2006; 61:181–184.
55. Butenas S, Brummel KE, Brandt RF, *et al.* Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood. [Viz komentář.] *Blood* 2002; 99:923–930.
56. ten Cate H, Bauer KA, Levi M, *et al.* The activation of factor X and prothrombin by recombinant factor VIIa in vivo is mediated by tissue factor. *J Clin Invest* 1993; 92:1207–1212.
57. Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa. *Lancet* 1999; 354:1879.
58. Boffard KD, Riou B, Warren B, *et al.* Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. [Viz komentář.] *J Trauma* 2005; 59:8–15; diskuse 15–18.
59. Harrison TD, Laskosky J, Jazaeri O, *et al.* 'Low-dose' recombinant activated factor VII results in less blood and blood product use in traumatic hemorrhage. *J Trauma* 2005; 59:150–154.
60. Dutton RP, McCunn M, Hyder M, *et al.* Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004; 57:709–718; diskuse 718–719.
61. Martinowitz U, Kenet G, Lubetski A, *et al.* Possible role of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the control of hemorrhage associated with massive trauma. *Can J Anaesth* 2002; 49:S15–S20.
62. Geeraedts LM Jr, Kamphuisen PW, Kaasjager HA, *et al.* The role of recombinant factor VIIa in the treatment of life-threatening haemorrhage in blunt trauma. *Injury* 2005; 36:495–500.
63. Rizoli SB, Nascimento B Jr, Osman F, *et al.* Recombinant activated coagulation factor VII and bleeding trauma patients. *J Trauma* 2006; 61:1419–1425.
64. Perkins JG, Schreiber MA, Wade CE, *et al.* Early versus late recombinant factor VIIa in combat trauma patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62:1095–1099; diskuse 1099–1101.
65. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, *et al.* Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80:773–778.
66. Ganter MT, Hofer CK, Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008; 106:1366–1375.
 - Komplexní přehledový článek o metodách uplatňovaných v místě péče o pacienta, zahrnující měření proměnných a doporučené indikace.
67. Jeger V, Zimmermann H, Exadaktylos AK, *et al.* Can RapidTEG accelerate the search for coagulopathies in the patient with multiple injuries? [Viz komentář.] *J Trauma* 2009; 66:1253–1257.
68. Plotkin AJ, Wade CE, Jenkins DH, *et al.* A reduction in clot formation rate and strength assessed by thrombelastography is indicative of transfusion requirements in patients with penetrating injuries. *J Trauma* 2008; 64:S64–S68.
 - Retrospektivní studie prokazující prospěšnost tromboelastografie pro stanovení transfuzních požadavků.

Postupy u poruch koagulace podmíněných masivní krevní ztrátou

Matthew J. Griffée^a, Thomas G. DeLoughery^b a Per A. Thorborg^a

^a Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine a ^b Department of Pathology and Pediatrics, Division of Hematology, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA

Adresa pro korespondenci: Matthew J. Griffée, MD, Assistant Professor, Oregon Health and Science University, Mailstop UHS-2, 3181 SW Sam Jackson Park Road, Portland, OR 97239, USA
E-mail: griffeem@ohsu.edu

Coagulation management in massive bleeding
Curr Opin Anaesthesiol 2010; 23:263–268
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Aktualizace současných poznatků a doporučení týkajících se léčby a přístupu ke koagulopatiím u pacientů s život ohrožujícím krvácením, s důrazem na nové léčebné možnosti, přehled probíhajících klinických studií a poukázání na některá sporná témata.

Nové poznatky

Na snížení mortality a nákladů na zdravotní péči se prokazatelně spolupodílejí protokoly pro masivní krevní převody, okamžitá dostupnost krevních derivátů a multidisciplinární spolupráce. Panuje všeobecná shoda v tom, že časnou mortalitu snižuje podání krevních derivátů v poměru 1 : 1 : 1 (plazma : trombocyty : erytrocyty). Za určitých okolností mohou být přínosem i lyofilizované a rekombinantní krevní deriváty.

Souhrn

Přístup k léčbě koagulopatií u masivních krevních ztrát standardizují protokoly pro masivní krevní převody, jejichž uplatňování vede k rychlému obnovení hemostázy a ke snižování časné mortality.

Klíčová slova

akutní posttraumatická koagulopatie, „damage control“ resuscitace, koncentrát protrombinového komplexu, protokol pro masivní krevní převody, rekombinantní faktor VIIa

Úvod

Hlavní příčinou úmrtí osob ve věku od jednoho roku do čtyřiceti pěti let je v USA trauma [1]. Je proto jasné, že v popředí zájmu současných studií a výzkumů léčby traumatu je rozpoznání pacientů, kterým by nejvíce pomohla tzv. hemostatická resuscitace. Tyto postupy léčby masivních krevních ztrát byly vyvinuty a zdokonalovány v polních nemocnicích během válečných konfliktů a zahrnují okamžité podání čerstvé zmražené plazmy a trombocytárních koncentrátů spolu s erymasou v přesně daném poměru 1 : 1 : 1 [1]. V případě zranění, která svým rozsahem způsobují hemoragický šok, se často zároveň rozvíjí závažná porucha koagulace [2]. Tato akutní posttraumatická koagulopatie je ověřitelná i v laboratorních podmínkách a významně zvyšuje mortalitu [3•]. Spouštěcím faktorem těchto poruch koagulace mohou být tradiční postupy resuscitace oběhu, založené především na podání krystaloidních roztoků a erymasy [4•,5,6]. Časová prodleva v podání krevních derivátů může významným způsobem zhoršit poruchu koagulace a prodloužit tak dobu krvácení – jednak ztrátou a naředěním koagulačních faktorů, jednak nastartováním a posílením fibrinolytických procesů. Zároveň s podáváním transfuzí musí být masivní objemové ztráty hrazeny také odpovídajícím množstvím roztoků. Tím dochází k přesunu intersticiální tekutiny a v důsledku toho

samořejmě narůstá pravděpodobnost rozvoje dalších komplikací. Z tohoto pohledu můžeme některé případy břišního kompartmentového syndromu či poresuscitačního akutního poškození plic považovat za iatrogenní [5]. Ve světle nových poznatků se tedy zdá, že doposud používané standardizované postupy pro případy masivních krevních ztrát by měly být revidovány.

Příčiny akutní posttraumatické koagulopatie

Možnými mechanismy vzniku posttraumatických poruch koagulace se v laboratorních i klinických podmínkách zabývali Brohi a spol. [3•,7]. Někteří z forem koagulopatie našli u 25 % pacientů s traumatem [8]. Spíše než narušení koagulační kaskády byla příčinou těchto koagulopatií zvýšená fibrinolýza a systémová antikoagulace [3•,7]. Porucha koagulace se vyskytovala výlučně u pacientů s hemoragickým šokem, přičemž stupeň fibrinolýzy a závažnost koagulopatie úzce souvisely s poruchou acidobazické rovnováhy, konkrétně s deficitem bází.

Hypoperfuze a rozsáhlé poškození tkání vede k rozvoji syndromu systémové zánětlivé odpovědi organismu (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) a ke zvýšení tvorby trombomodulinu v endotelu cév. Trombomodulin se váže do komplexů s trombinem, čímž snižuje množství vol-

ného trombinu potřebného k přeměně fibrinogenu na fibrin. Vzniklý komplex trombin/trombomodulin se účastní přeměny proteinu C na jeho aktivní formu – aktivovaný protein C (APC) (enzym antikoagulační serinové proteázy), který patrně hraje klíčovou úlohu v rozvoji posttraumatických koagulopatií. APC ovlivňuje koagulační procesy několika způsoby, například zvýšením koncentrace plazminu a posílením fibrinolýzy [7,8]. APC také inhibuje faktory Va a VIIa. Kromě toho vykazuje protizánětlivé a antiapoptotické účinky, čímž se naopak může podílet na ochraně tkání před sekundárním poškozením [9]. V konečném důsledku však antikoagulační účinky APC převažují nad účinky ochrannými. Vznik trombotických komplikací u posttraumatických koagulopatií je přičítán tkáňovému faktoru – prokoagulačnímu subendoteliálnímu proteinu, který se uvolňuje z poškozených tkání, především z tkáně mozkové.

„Damage control“ resuscitace

První komplexnější údaje, které vypovídají o pochopení a zvládnutí léčebných postupů u hemoragického šoku a masivního krvácení, čerpají ze zkušeností z první světové války. Už z tehdejších zpráv vyplývá, že prevencí časného úmrtí je jen rychlý a neodkladný zásah. Současně však jejich autoři připouštějí, že některé tehdy používané postupy mohly krvácení spíše zhoršovat [10]. „Damage control“ chirurgie neboli preventivní chirurgie u nestabilních pacientů s nezvladatelným krvácením je založena na laparotomickém přístupu a na chirurgické zástavě krvácení. Součástí tohoto postupu je i odložení neurgentních výkonů a vyšetření. Analogickým termínem je „damage control“ resuscitace, znamenající co nejučinnější úpravu koagulopatie, acidózy a hypotermie u pacientů s hemoragickým šokem. Nedílnou součástí je také snaha o co nejčasnější lokalizaci a kontrolu zdroje krvácení a minimalizaci vzniku iatrogenních komplikací [11].

K dispozici jsou také armádní údaje, které však informují pouze o jedné z podskupin civilních osob postížených závažným krvácením [1]. Navíc dochází k určitému zkreslení výsledků při posuzování a vyhodnocování údajů nejednotným nastavením jednotlivých studií [12*,13**,14**]. Pro všeobecné přijetí postupů „damage control“ resuscitace však přesto existují vážné argumenty. Mezi postupy, které jednoznačně zvyšují šanci na přežití, patří především včasné podání krevních transfuzí v poměru čerstvé zmražené plazmy k erymas 1 : 1 s tím, že zde platí přímá úměra mezi množstvím podaných derivátů a klinickou odpovědí (čím vyšší poměr podané čerstvé zmražené plazmy k erymas, tím nižší mortalita) [1].

Poměr čerstvé zmražené plazmy k erymas – zkušenosti z civilních traumatologických center

Na základě zkušeností a počtu přeživších vojáků, jimž byly krevní deriváty podány v poměru plazmy k erymas 1 : 1

(nebo s čerstvou plnou krví), byl i v civilních traumatologických centrech zkoumán vztah mezi poměrem podaných derivátů a výsledným přežitím pacientů s traumatem. Skupina amerického ústavu Army Institute of Surgical Research uvádí ve svých studiích 59% míru přežití pacientů, jimž byla podávána plazma k erymas v poměru 1 : 2 a vyšším, v porovnání s 40% mírou přežití ve skupině, v níž byl použit poměr nižší než 1 : 2 [15*]. Podobné výsledky předložila také společnost North Pacific Surgical Association. Autoři zde zdůraznili především skutečnost, že výsledná míra přežití pacientů v obou skupinách – ve skupině s vyšším poměrem plazmy k erymas a ve skupině s vyšším poměrem trombocytů k erymas – se v prvních šesti hodinách výrazně lišila od hodnoty ve skupině s nižším poměrem podaných derivátů [4*] (obr. 1 a 2) [16].

U pacientů, jejichž krevní ztráta byla hrazena větším množstvím plazmy a trombocytů, došlo ke zvládnutí i velmi rozsáhlého krvácení. Z toho lze vyvodit, že včasná razantní úprava poruchy koagulace snižuje velikost krevní ztráty a napomáhá rychlejšímu obnovení dostatečné tkáňové perfuze [15*]. Lze dále předpokládat, že podáním dostatečného množství krevních derivátů se vyhneme nežádoucím účinkům plynoucím z podání velkých objemů krystaloidních roztoků (hyperchloremické acidóze, systémové zánětlivé reakci, akutnímu poškození plic a progresi koagulopatie naředěním koagulačních faktorů) [17–19].

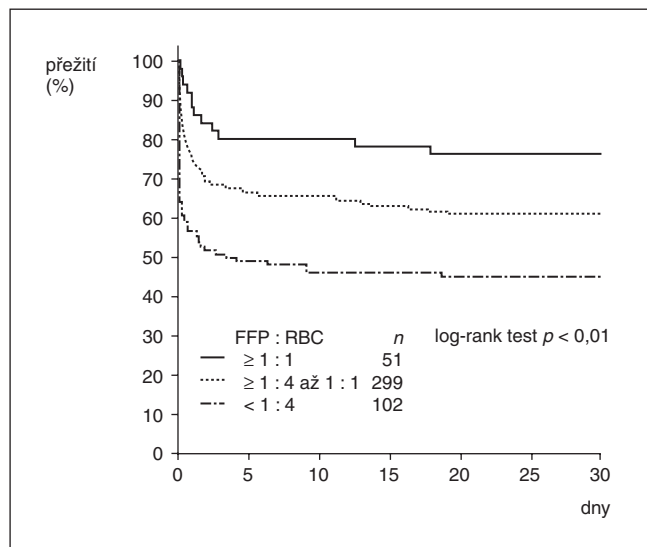
Také společnost German Society of Trauma Surgery, která se zabývala obdobnou problematikou u více než 700 pacientů, došla k závěrům svědčícím ve prospěch vyššího poměru podané plazmy k erymas [20*]. Obě studie – jak německá, tak severopacifická – upozornily na skutečnost, že vyšší poměr podané plazmy k erymas zlepšuje přežití [4*,20*]. Na základě výsledků těchto prospektivních studií s různými poměry podaných jednotek čerstvé zmražené plazmy a erymasy byla zformulována hypotéza o vztahu mezi počtem podaných krevních derivátů a léčebnými výsledky [1].

Kontroverzní studie a nežádoucí účinky čerstvé zmražené plazmy

Autoři registru German Trauma Registry ve své práci poukazují na vyšší počet dnů s nutnou umělou plicní ventilací a delší dobu hospitalizace na jednotce intenzivní péče (JIP) u pacientů, jimž bylo celkově podáno poměrně více jednotek čerstvé zmražené plazmy [20*]. Jedna multicentrická prospektivní studie prokázala, že s každou další podanou jednotkou čerstvé zmražené plazmy narůstá riziko vzniku multiorgánového selhání o 2,1 % a riziko syndromu akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS) o 2,5 % [21*]. Při stále častějším používání plazmy od mužských dárců se snad riziko vzniku těchto komplikací bude snižovat [22].

Někteří autoři neuvádějí ve svých studiích jednoznačně příznivý vliv včasného podávání většího množství jednotek čerstvé zmražené plamy. Výzkumní pracovníci z Cowley

Obrázek 1 Křivky přežití pro jednotlivé poměry podané čerstvé zmražené plazmy k erymasce



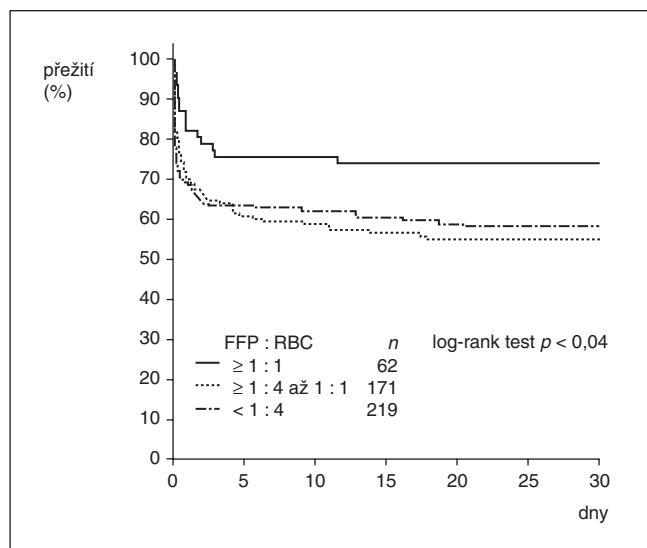
Nejnižší mortalita byla pozorována ve skupině pacientů, kterým byla podána čerstvá zmražená plazma v poměru k erymasce 1 : 1 či vyšším. Z průběhu křivky je patrné, že největší rozdíl v přežití pacientů jednotlivých skupin je v době bezprostředně po poranění.

FFP (fresh frozen plasma) – čerstvá zmražená plazma; RBC (red blood cells) – erymasa

Údaje převzaty z [16].

Shock Trauma Center zveřejnili prospektivní studii, do níž zařadili 806 pacientů se závažným traumatem, které si vyžádalo přijetí na JIP. U těchto pacientů nebyla nalezena žádná souvislost mezi poměrem podaných krevních derivátů a výslednou morbiditou či délkou hospitalizace [12*]. Mož-

Obrázek 2 Křivky přežití pro jednotlivé poměry podaných trombocytů k erymasce



Nejnižší mortalita byla pozorována ve skupině pacientů, kterým byly podány trombocyty v poměru k erymasce 1 : 1 či vyšším. I zde je nejvýraznější rozdíl v přežití pacientů v prvních hodinách po poranění.

FFP (fresh frozen plasma) – čerstvá zmražená plazma; RBC (red blood cells) – erymasa

né důvody, které by vysvětlily rozdíly mezi vojenskými a civilními údaji, lze najít jednak v rozdílném charakteru a závažnosti poranění, jednak v systematické chybě vyplývající z rozdílných selekčních kritérií uplatňovaných před přijetím pacientů na JIP. Někteří autoři uvažují i o možnosti, že včasné podání čerstvé zmražené plazmy je přínosnější u těch stavů, které vyžadují jednorázové neodkladné podání transfuze, na rozdíl od stavů, kdy jsou transfuze podávány v průběhu několika hodin [12*].

Podání čerstvé zmražené plazmy může zachránit život i pacientům, kteří již prakticky vykrváceli. Badatelé z University of Alabama-Birmingham sledovali v traumatologickém centru pacienty, jejichž zranění si vyžádalo masivní krevní převod [13**]. Porovnávali poměr podané čerstvé zmražené plazmy k erymasce u přeživších a nepřeživších pacientů v průběhu každé hodiny. Pacienty nedělili na skupiny podle poměru celkově podaných krevních derivátů. Zjistili, že pacienti, kteří přežili déle, měli více času dostat se ze skupiny s menším množstvím podané čerstvé zmražené plazmy do skupiny s větším podaným množstvím [13**]. Jinými slovy, poměr podané plazmy k erymasce je ovlivněn dobou přežití pacienta. Bez korekce časové závislosti poměru krevních derivátů na přežití vycházel optimální poměr podané čerstvé zmražené plazmy k erymasce nejméně 1 : 2. Počet pacientů s vysokým poměrem podané plazmy k erymasce narůstal s časem a po statistické korekci nebyla nalezena žádná souvislost mezi tímto poměrem a délkou přežití [13**].

V některých studiích byl u pacientů, kteří přežili, a těch, kteří zemřeli, zjištěn významný rozdíl v hodnotách mezinárodního normalizovaného poměru (international normalized ratio, INR). Tato skutečnost naznačuje, že lepší hodnoty přežití, přisuzované pouze vyššímu poměru podané plazmy k erymasce, může být dosaženo i jiným mechanismem než pouhou náhradou koagulačních faktorů. Jedno z teoretických vysvětlení by mohlo spočívat v tom, že podáním plazmy se doplní také inhibitory některých patogenních enzymů, například elastázy [23].

Souhrnně lze říci, že souvislost mezi lepším přežitím pacientů s velkou krevní ztrátou a podáním čerstvé zmražené plazmy a erymasy v poměru 1 : 1 prokázalo několik studií. Stále však zůstává nezodpovězeno několik otázek:

- Budou mít z hemostatické resuscitace stejný prospěch i pacienti starší a trpící přidruženými kardiopulmonálními onemocněními?
- Jaký je optimální poměr podávaných derivátů při masivních krevních převodech?
- Jakým mechanismem působí podání většího množství plazmy a/nebo trombocytů lepší přežití pacientů?
- Koreluje velikost krevní ztráty s větším prospěchem při podání plazmy ve vysokém poměru k erymasce?

Odpovědi na tyto otázky by měla přinést prospektivní multicentrická studie sponzorovaná americkým ústavem Army Institute of Surgical Research, jejímž cílem je zjištění přínosu resuscitace založené na uplatňování protokolu u kriticky

zraněných pacientů [www.uth.tmc.edu/cetir/PROMMTT (přístup 11. srpna 2009)].

Lepší léčebné výsledky spojené s uplatňováním protokolů pro masivní krevní převody

Autoři těchto protokolů uvádějí, že dodržování zásad aktivního multidisciplinárního přístupu je v léčbě závažného krvácení účinnější než postupy založené na úsudku a zkušenostech jednotlivce či na místních zvyklostech. Badatelé z University of Texas Southwestern Medical School se zaměřili na porovnání transfuzních postupů před zavedením protokolu pro masivní krevní převody do klinické praxe a po jeho zavedení. Jakkoli se údaje o mortalitě příliš nelišily, množství podaných krevních derivátů a náklady na ně významně poklesly [24]. Příčinou nižší spotřeby krevních derivátů může být rychlost jejich dodání a podání, což může přispět k rychlejšímu zvládnutí poruchy koagulace a zároveň i k nižší spotřebě krystaloidních roztoků [24]. Podobnou analýzu léčebných postupů a výsledků při uplatnění protokolu pro masivní krevní převody provedli v americké Atlantě Dente a spol. [25**]. Uplatnění protokolu pro masivní krevní převody vedlo ke snížení spotřeby krystaloidů, ke zvýšení poměru podávané čerstvé zmražené plazmy k erymase, k snížení celkové mortality a k snížení počtu časných úmrtí způsobených vykrváčením [25**]. Autoři stanfordské studie Riskin a spol. [14**] uvedli významné snížení mortality při uplatnění protokolu pro masivní krevní převody, ovšem nepozorovali žádnou změnu množstevního poměru podávaných derivátů.

Cílené podávání koagulačních faktorů v případech jejich nedostatku

Za předpokladu, že by k obnovení hemostázy stačilo doplnit příslušné koagulační faktory a že by měl současně pacient z této „miniobjemové resuscitace“ prospěch, bylo by dalším logickým krokem tyto koncentráty koagulačních faktorů používat k léčbě život ohrožujícího krvácení. K výhodám rekombinantních a lyofilizovaných koagulačních faktorů patří malý objem, rychlé podání a poměrně dobrá dostupnost [26]. Koncentrát protrombinového komplexu (prothrombin complex concentrate, PCC) je průmyslově vyráběný a běžně dostupný produkt, který obsahuje koagulační faktory závislé na vitamínu K, tj. faktory II, VII, IX a X, a dále antikoagulační faktory protein C a protein S [27*]. Původní indikací k podání PCC byla antagonizace účinků warfarinu a léčba krvácivých stavů při hemofilii. V současné době se PCC s úspěchem používá i v případech masivního krvácení po srdečních, cévních a dalších chirurgických operacích [28]. PCC podaný ke zvládnutí perioperačního krvácení refrakterního k podání čerstvé zmražené plazmy, trombocytů a kryoprecipitátu vede k úspěšnému nastolení hemostázy u 78 % pacientů a v konečném důsledku snižuje spotřebu krevních derivátů [28]. V současné době vyráběné PCC navíc vykazují méně trombotických účinků než jejich předchůdci [27*].

Koncentrát fibrinogenu má oproti kryoprecipitátu výhodu jednoduššího podávání. Rahe-Meyer a spol. [29*,30] ve své pilotní studii s podáním koncentráty fibrinogenu uvedli významné snížení spotřeby transfuzních přípravků a snížení krevních ztrát při operacích aneurysmatu aorty, při náhradách aortální chlopně a při rekonstrukčních cévních výkonech. V pokusech s koncentrátem fibrinogenu na prasečím modelu vykazuje tento přípravek vyšší účinnost než trombocytární koncentráty. Ukázalo se také, že koncentrát fibrinogenu je nadějný i pro použití v humánní medicíně, především pro případy posttraumatického krvácení, krvácení po ortopedických či neurochirurgických výkonech, po abrupci placenty, po transplantaci jater a po operacích kraniosynostóz [31–36]. Dosavadní poznatky naznačují, že optimální plazmatická koncentrace fibrinogenu by se u krvácejících pacientů s dysfunkcí trombocytů měla pohybovat okolo 1,5–2,0 g/l. Měla by tedy být vyšší, než je „klasická“ prahová hodnota pro podání kryoprecipitátu.

Rekombinantní faktor VIIa

V rámci použití „off-label“ (mimo oficiální schválenou indikaci) se podání rekombinantního faktoru VIIa (rFVIIa) doporučuje jak v armádních, tak v civilních protokolech pro masivní krevní převody [24,37**]. Podání rFVIIa je účinné při stavění nezvladatelného krvácení a vede k mírné úspoře množství podaných krevních derivátů u tupého poranění, nebyl však u něj prokázán vliv na zlepšení výsledků léčby [38]. Retrospektivní studie, která hodnotila používání rFVIIa při krvácení refrakterním k podání krevních derivátů, prokázala snížení spotřeby transfuzních přípravků a 56% míru přežití, což je srovnatelné s výsledky předchozích studií založených na kazuistikách [39]. Včasné podání rFVIIa v případech válečných zranění, která vyžadovala masivní krevní převody, vedlo ke snížení celkové spotřeby krevních derivátů, avšak nebyly pozorovány rozdíly v morbiditě ani v mortalitě [40]. I přes trombogenicitu rFVIIa (stejně jako i u dalších prokoagulačních produktů) se četnost trombotických komplikací při celostátním sledování odhaduje na 2,5–4 %. Do randomizované, placebem kontrolované, sponzorované studie s rFVIIa (CONTROL), zaměřené na léčbu těžkého krvácení u pacientů s traumatem, bylo zařazeno 576 pacientů z několika severoamerických center. V červnu 2008 však sponzor tuto studii ukončil. Vyhodnocení neúplných údajů naznačilo nižší mortalitu v kontrolní skupině, než se očekávalo. Celá studie byla považována za nedostatečně průkaznou [41**].

Účelná strategie a neodkladná léčba

Zlepšení stavu pacientů s masivní krevní ztrátou je komplikováno jednak krátkým časovým intervalem, který máme k zahájení účinného postupu, a také často navzájem si odporujícími cíli (zvýšení perfuzního tlaku oproti minimalizaci krvácení). Neodkladná intervence je také často zahajována navzdory nedostatečným anamnestickým údajům a dia-

gnostickým závěrům [41**]. Základem úspěšné resuscitace je včasné zvládnutí „smrtící triády“ – koagulopatie, hypotermie a acidózy. Zdrojem nových poznatků a postupů pomáhajících při zvládnutí akutní posttraumatické koagulopatie jsou novodobé válečné konflikty [37**]. Některé postupy využívané ve válečných podmínkách, jako například permissivní hypotenze či transfuze čerstvé teplé plné krve, nemohou být v civilních klinických podmínkách, i přes zjevný přínos pro zraněné, použity [37**,42]. Naproti tomu v randomizované zaslepené mezinárodní studii, kterou sponzoruje Světová zdravotnická organizace, se v současné době zkoumá antifibrinolytikum – kyselina tranexamová [43]. Antifibrinolytická léčba akutních koagulopatií u traumat je logicky založena na mechanismu, který popisují Brohi a spol. [3**,7]: poškození endotelu aktivuje hyperfibrinolýzu. Některé další léčebné postupy se v současné době zkoumají na zvířecích modelech [26,44,45].

Viskoelastické hemostatické testy (tromboelastografie, rotační tromboelastometrie)

Protrombinový test byl původně zamýšlen ke kontrole dávkování warfarinu; stanovení parciálního tromboplastinového času se pak využívá k úpravě dávek heparinu. Tyto plazmatické testy však nebyly nikdy zkoumány jako možné indikátory rozvoje poruch koagulace v případech masivních krevních ztrát [46]. Viskoelastické hemostatické testy poskytují informace o vzniku trombu v plné krvi v průběhu času a jsou pro vyhodnocení celkového stavu hemokoagulace u pacientů s masivním krvácením oproti tradičním testům výhodnější. Výsledek testů je znám dříve, testy jsou citlivější k detekci poruch hemostázy a především na jejich základě pravděpodobně dokážeme detekovat fibrinolýzu [46]. Uplatňování protokolů pro masivní krevní převody, které obsahují i provádění viskoelastických hemostatických testů, sice vedlo ke zvýšené spotřebě trombocytů a čerstvé zmražené plazmy, zároveň však přispělo ke snížení mortality. U stavů, při nichž hraje podstatnou úlohu fibrinolýza (např. porodnické krvácení, krvácení při aneurysmatu aorty, krvácení při kardiokirurgických výkonech a u traumat s velkou krevní ztrátou), může provedení viskoelastického hemostatického testu poskytovat zásadní informace pro další postup v hemostatické resuscitaci [29*,30,46–48].

Závěr

Odborné medicínské publikace podporují doporučení, aby každé zdravotnické zařízení vypracovalo multidisciplinární protokol pro léčbu masivního krvácení tak, aby odpovídal možnostem a dostupným zdrojům jednotlivých zařízení a potřebám dané populace. Týmy pečující o pacienty s masivní krevní ztrátou by měly být schopny předjímat vznik poruch koagulace, zaměřit se na co nejrychlejší dosažení hemostázy a účelně řešit další aspekty hemoragického šoku, jako jsou hypotermie, acidóza a fibrinolýza. Budoucí výzkum

by se měl zaměřit na objasnění možného významu kombinace koncentrátů faktorů a krevních derivátů pro přesnější a individualizovanou léčbu poruch koagulace.

Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Hess JR, Dutton RB, Holcomb JB, Scalea TM. Giving plasma at a 1:1 ratio with red cells in resuscitation: who might benefit? *Transfusion* 2008; 48:1763–1765.
 2. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54:1127–1130.
 3. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, *et al.* Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008; 64:1211–1217.
 - Výzkum objasňuje mechanismus vzniku akutní koagulopatie u traumatu u pacientů bez deficitu nebo dysfunkce koagulačních faktorů a poukazuje na nové léčebné cíle.
 4. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, *et al.* A high ratio of plasma and packed red blood cells in the first 6 h of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg* 2009; 197:565–570.
 - Analýza údajů z multicentrické databáze od 466 pacientů, jimž byla podána masivní krevní transfuze. Analýza prokázala rozdílné přežití v závislosti na poměrech podaných krevních derivátů.
 5. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, *et al.* Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008; 248:447–458.
 6. *Advanced trauma life support for doctors*. 2nd ed. Chicago, IL: American College of Surgeons; 1997.
 7. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, *et al.* Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007; 245:812–818.
 8. Lier H, Krep H, Schoecl H. Coagulation management in the treatment of multiple trauma. *Anesthetist* 2009; 58:1010–1026.
 9. Mosnier LO, Gale AJ, Yegneswaran S, Griffin JH. Activated protein C variants with normal cytoprotective but reduced anticoagulant activity. *Blood* 2004; 104:1740–1744.
 10. Cannon W, Frawley J, Cowell E. The preventive treatment of wound shock. *JAMA* 1918; 70:618–621.
 11. Beekley AC. Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit Care Med* 2008; 36 (Suppl):S267–S274.
 12. Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, *et al.* Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcomes in critically injured trauma patients. *Ann Surg* 2008; 248:578–584.
 - Rozbor možných příčin rozporuplných informací z civilních a vojenských zdrojů s ohledem na podávání krevních derivátů.
 13. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, *et al.* The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma* 2009; 66:358–364.
 - Studie prokázala důležitost správného posouzení toho, co je pro pacienta s masivní krevní ztrátou prospěšné. Všechny podobné studie musí obsahovat statistické korekce uvedené v této práci.
 14. Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, *et al.* Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg* 2009; 209:198–205.
 - Studie hodnotila přínos protokolu pro masivní krevní převody. Jeho zavedení zkrátilo dobu čekání na krevní převody a snížilo jejich celkový počet, čímž přispělo ke snížení mortality.
 15. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, *et al.* Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008; 248:447–458.
 - Studie přináší podrobnou diskusi o principech hemostatické resuscitace.
 16. KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, *et al.* A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 h of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg* 2009; 197:565–570.
 17. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, *et al.* The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock* 2006; 26:115–121.
 18. Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, *et al.* Resuscitation with normal saline vs. lactated ringers modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic swine model. *J Trauma* 2006; 61:57–65.
 19. Deb S, Sun L, Martin B, *et al.* Lactated ringer's solution and hetastarch but not plasma resuscitation after rat hemorrhagic shock is associated with immediate lung apoptosis by the up-regulation of the Bax protein. *J Trauma* 2000; 49:47–55.
 20. Maegele M, Lefering R, Paffrath T, *et al.* Red blood cell to plasma ratios transfused during massive transfusion are associated with mortality in severe multiply [sic] injury. *Vox Sang* 2008; 95:112–119.
 - Studie hodnotila 497 pacientů s využitím údajů z registru pacientů s traumatem v Německu.
 21. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, *et al.* Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009; 67:221–230.

- Článek se zabývá pacienty s tupými poraněními. Dokumentuje, že každá podaná jednotka čerstvé zmražené plazmy zvyšuje riziko rozvoje multiorganového selhání a akutního poškození plic, aniž by příznivě ovlivnila mortalitu. Poukazuje na nutnost definovat populaci pacientů, kteří mohou mít z hemostatické resuscitace prospěch.
- 22. Nakazawa H, Ohnishi H, Okazaki H, *et al.* Impact of fresh-frozen plasma from male-only donors versus mixed-sex donors on postoperative respiratory function in surgical patients: a prospective case-controlled study. *Transfusion* 2009; 49:2434–2441.
- 23. Goris RJ. Pathophysiology of shock in trauma. *Eur J Surg* 2000; 166: 100–111.
- 24. O'Keefe T, Refaai M, Tchorz K, *et al.* A massive transfusion protocol to decrease blood component use and costs. *Arch Surg* 2008; 143:686–691.
- 25. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, *et al.* Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma* 2009; 66:1616–1624.
- Studie poukázala na skutečnost, že zavedení resuscitačních protokolů vede ke snížení celkového objemu podaných krystaloidních roztoků, ke zvýšení množství podané čerstvé zmražené plazmy a k celkovému snížení mortality.
- 26. Shuja F, Shults C, Duggan M, *et al.* Development and testing of freeze-dried plasma for the treatment of trauma-associated coagulopathy. *J Trauma* 2008; 65:975–985.
- 27. Vigue B. Bench-to-bedside review: optimizing emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage – from theory to practice. *Crit Care* 2009; 13:209–218.
- Vynikající přehled výhod koncentrátů koagulačních faktorů oproti čerstvé zmražené plazmě.
- 28. Bruce D, Nokes TJC. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008; 12:R105 (doi:10.1186/cc6987).
- 29. Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, *et al.* Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:694–702.
- Pilotní studie zkoumající okamžitý přínos podání koncentráту fibrinogenu v obecné chirurgii s ohledem na menší krevní ztrátu v průběhu dalších 24 hodin.
- 30. Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, *et al.* Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth* 2009; 102:785–792.
- 31. Velik-Salchner C, Haas T, Innerhofer P, *et al.* The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1019–1025.
- 32. Heindl B, Delorenzo C, Spannagl M. High dose fibrinogen administration for acute therapy of coagulopathy during massive perioperative transfusion. *Anaesthetist* 2005; 54:787–790.
- 33. Weinkove R, Rangarajan S. Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemic states. *Transfus Med* 2008; 18:151–157.
- 34. Danes AF, Cuenca LG, Bueno SR, *et al.* Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang* 2008; 94:221–226.
- 35. Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, *et al.* Fibrinogen in craniostomosis surgery. *Anesth Analg* 2008; 106:725–731.
- 36. Mittermayr M, Streif W, Haas T, *et al.* Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007; 105:905–917.
- 37. Dawes R, Thomas GOR. Battlefield resuscitation. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15:527–535.
- Přehledový článek popisuje různé postupy v léčbě masivního krvácení u mladých a jinak zdravých pacientů se závažným poraněním. Řada zde uvedených postupů je předmětem zkoumání v probíhajících klinických studiích i na zvířecích modelech.
- 38. Duchesne JC, Mathew KA, Marr AB, *et al.* Current evidence based guidelines for factor VIIa use in trauma: the good, the bad, and the ugly. *Am Surg* 2008; 74:1159–1165.
- 39. Berkhof FF, Eikenboom JCJ. Efficacy of recombinant activated factor VII in patients with massive uncontrolled bleeding: a retrospective observational analysis. *Transfusion* 2009; 49:570–577.
- 40. Perkins JG, Schreiber MA, Wade CE, Holcomb JB. Early versus late recombinant factor VIIa in combat trauma patients requiring massive transfusion. *J Trauma* 2007; 62:1095–1099.
- 41. Dutton R, Hauser C, Boffard K, *et al.* Scientific and logistical challenges in designing the CONTROL trial: recombinant factor VIIa in severe trauma patients with refractory bleeding. *Clin Trials* 2009; 6:467–479.
- Důležitá analýza poukazující na obtížnost zkoumání populace pacientů se život ohrožujícím krvácením; může sloužit jako návod pro další studie.
- 42. Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries. *J Trauma* 2009; 66 (4 Suppl):S69–76.
- 43. Roberts I. The CRASH-2 trial of an antifibrinolytic agent in traumatic haemorrhage: an international collaboration. *Indian J Med Res* 2007; 125:5–7.
- 44. Alam HB, Bice LM, Butt MU, *et al.* Testing of blood products in a polytrauma model: results of a multiinstitutional randomized preclinical trial. *J Trauma* 2009; 67:856–864.
- 45. Yao L, Kuai J, Liu X. Pretreatment with fentanyl and propofol attenuates myocardial injury in rabbits with acute hemorrhagic shock. *J Surg Res* 2009; 155:25–31.
- 46. Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR. Thrombelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy of trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17:45.
- 47. Johansson PI, Stensballe J. Effect of hemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang* 2009; 96:111–118.
- 48. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, *et al.* Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *Br J Obstet Gynaecol* 2009; 116:1097–1102.

Výsledky perioperační péče

Jean Mantz^{a,b}, Souhayl Dahmani^b a Catherine Paugam-Burtz^a

^a Oddělení anesteziologie a intenzivní péče, Nemocnice Beaujon, Université Paris Diderot – Paris 7, Clichy, Francie; ^b Oddělení anesteziologie a intenzivní péče, Fakultní nemocnice Roberta Debrého, Université Paris Diderot – Paris 7, Paříž, Francie

Adresa pro korespondenci: Prof Jean Mantz, MD, PhD, Chef, Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Beaujon, 100 boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France
E-mail: jean.mantz@bjn.aphp.fr

Outcomes in perioperative care
Curr Opin Anaesthesiol 2010; 23:201–208
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Tento přehled se zaměřuje na trendy a sporné otázky týkající se vlivu vedení perioperační péče na výsledný stav pacientů, kteří podstoupili anestezii a chirurgický výkon.

Nové poznatky

Studie z poslední doby naznačují, že průběh anestezie a celkové vedení perioperační péče mohou mít podstatný vliv na dlouhodobou pooperační mortalitu a na výskyt závažných chirurgických komplikací. Zavedením kontrolního listu (předoperační bezpečnostní procedury) do operační praxe se pooperační mortalita snížila. Stalo se tak v důsledku eliminace chyb jednotlivců. V neposlední řadě se tím také usnadnila komunikace mezi anesteziology, operatéry a lékaři intenzivní péče. U pacientů s koronárními či cévními okluzními onemocněními, kteří jsou připravováni k elektivním výkonům, platí, že protidestičková léčba by neměla být standardně přerušována. Rutinní podávání beta-blokátorů k potlačení stresové reakce na operační výkon vykazuje dlouhodobý kardioprotektivní účinek, nicméně může v pooperačním období zvyšovat výskyt cévních mozkových příhod. Dlouhodobý vliv těsné kontroly glykémie a včasná perioperační optimalizace hemodynamiky jsou i nadále předmětem výzkumu.

Souhrn

Využívání chirurgického kontrolního listu v praxi může u operovaných pacientů snižovat výslednou mortalitu a výskyt řady pooperačních komplikací. Optimální načasování a dávkování perioperačně podávaných beta-blokátorů by podle zkušeností mělo snížit pravděpodobnost vzniku cévních mozkových příhod v pooperačním období. Stále však není objasněn dlouhodobý vztah mezi rizikem a přínosem při podávání beta-blokátorů s ohledem na snížení perioperační stresové odpovědi organismu. V některých případech zůstává nutností transfuze erymasy, přestože její podání může být někdy spojeno s vyšším výskytem chirurgických komplikací. Budoucí výzkum by se tedy měl zaměřit na vyhodnocení optimálního vztahu mezi anesteziologickými postupy a chirurgickým řešením perioperačních stavů. Tento přístup by pak mohl prosadit anesteziologa do role lékaře perioperační péče.

Klíčová slova

anestezie, beta-blokátory, léčebné výsledky, perioperační péče, starší pacienti

Úvod

Přestože v posledních 20 letech významně klesl celkový počet úmrtí v souvislosti s podstoupenou anestézií, pooperační mortalita stále setrvává na úrovni až 5 %. Z toho logicky vyplývá otázka, nakolik může samotná anestezie a celková perioperační péče ovlivnit výsledný pooperační stav nemocných. Dostupné zdroje prokazují, že náležitý včasný intenzivní, byť krátkodobý léčebný zásah v perioperačním období může u operovaných pacientů významně příznivě ovlivnit dlouhodobý průběh nemoci. Nesporný přínos pro zlepšení střednědobých i dlouhodobých léčebných výsled-

ků u nemocných spočívá ve vyšetřování a sledování dynamiky biomarkerů. Příkladem mohou být koncentrace kardiomarkerů jako indikátorů perioperační ischemie myokardu. Přestože v diagnostických a léčebných postupech došlo k významnému pokroku, což může v řadě případů zabránit možným komplikacím v časném perioperačním období, dopady těchto postupů nejsou jednoznačné nebo se o nich neví. Další nezodpovězenou a nedořešenou otázkou zůstává, zda trendy zvyšující se kvality a rozsahu monitorovaných funkcí v perioperačním období zlepšují také výsledný stav pacientů. Tento přehledový článek si klade za cíl vyhodnotit aktuálně dostupné informace z několika klíčových

oblastí běžné anesteziologické praxe, které se týkají krátkodobých opatření a jejich vlivu na dlouhodobý průběh nemoci u operovaných pacientů. Dále zde také uvádíme některé sporné postupy a situace týkající se optimalizace vedení celkové perioperační péče.

Zavedení chirurgického kontrolního listu (předoperační bezpečnostní procedury) na operační sál

Autory jedné ze základních a prvních prací zabývajících se možnostmi zlepšení perioperační chirurgické péče jsou Haynes a spol. [1**]. Ve své práci uvedli, že chirurgickým komplikacím, které vznikly na základě chyby anesteziologa či rozvojem infekce, lze vhodnými postupy a pečlivou přípravou předejít [2]. Významnou úlohu při snižování výskytu nežádoucích anesteziologických i chirurgických komplikací má samozřejmě i souhra celého operačního týmu [3]. Do prospektivní monocentrické studie bylo zařazeno 302 pacientů připravovaných k elektivnímu výkonu; studie byla navržena tak, aby mohla posoudit průběh hospitalizace před daným výkonem a po něm. Její součástí bylo i praktické předoperační společné procházení chirurgického kontrolního listu (tj. provedení předoperační bezpečnostní procedury) za přítomnosti chirurgů, anesteziologů a sester. Primárním sledovaným parametrem byl celkový počet případů komunikačního selhání na jeden chirurgický výkon. Tato nedorozumění zaznamenával zkušený pozorovatel pomocí platné observační stupnice. Sekundárním sledovaným parametrem byl počet prokázaných zásahů, které odvrátily chybný postup. Počet případů komunikačního selhání na jeden operační výkon klesl z $3,95 \pm 3,20$ před zavedením kontrol na $1,31 \pm 1,53$ po jejich zavedení ($p < 0,01$). Ukázalo se, že 34 % společných kontrolních zásahů pomohlo odvrátit chybu v rozpoznání hrozících komplikací, v rozhodování o dalším postupu a v dalším sledování. Přestože tyto předběžné údaje byly velmi zajímavé, studie již dále nezkoumala jejich dopad na pooperační mortalitu. Haynes a spol. se proto zaměřili na otázku, zda zavedení 19bodového chirurgického kontrolního listu (tab. 1), který zohledňoval také kulturní odlišnosti pacientů, příznivě ovlivní mortalitu a četnost výskytu pooperačních a/nebo anesteziologických komplikací; jejich studie sledovala výsledky před určitým výkonem a po něm. Kontrola podle listu byla prováděna ve třech důležitých okamžicích pobytu pacienta na operačním sále: před úvodem do anestezie, před kožní incizí a před odjezdem pacienta z operačního sálu. Této studii se zúčastnilo osm nemocnic v osmi městech s různou ekonomickou situací a etnickým složením pacientů. Do studie nebyly zahrnuty kardiochirurgické výkony. Primárním sledovaným parametrem byla jakákoli závažná komplikace, k níž došlo do 30 dnů po výkonu, včetně úmrtí. Bylo zjištěno, že zavedení kontrolního listu vedlo k poklesu výskytu pooperačních komplikací a ke snížení počtu úmrtí v perioperačním období (četnost úmrtí: 0,8 % oproti 1,5 %; $p = 0,003$; četnost komplikací: 7 % oproti 11 %; $p < 0,001$). Z těchto přesvěd-

Tabulka 1 Chirurgický kontrolní list (předoperační bezpečnostní procedura)

Vstupní kontrola	Před zahájením operace	Výstupní kontrola
Před úvodem do anestezie členové týmu (minimálně sestra a anesteziolog) ústně potvrdí, že	Před incizí kůže celý tým (sestry, operatři, anesteziologové a další osoby podílející se na péči o pacienta) ústně	Před odjezdem pacienta z operačního sálu
<ul style="list-style-type: none"> pacient prokázal svou totožnost, byl seznámen s místem a povahou operace a formálně s ní vyslovil souhlas místo operace je označeno nebo není nutné jej značit pulsní oxymetr je připojen k pacientovi a je funkční všichni členové týmu si jsou vědomi, na co má pacient alergii byla vyhodnocena rizika zajištění dýchacích cest a možnosti aspirace, jsou k dispozici příslušné a vhodné pomůcky a je dostupná pomoc je zajištěn a dostupný dostatečný objem náhradních roztoků v případě, že existuje riziko krevní ztráty přesahující 500 ml (u dětí 7 ml/kg tělesné hmotnosti) 	<ul style="list-style-type: none"> potvrdí, že všichni členové byli představeni jménem a funkcí potvrdí pacientovu totožnost, místo a typ operace přezkoumají možné kritické okamžiky operace: <ul style="list-style-type: none"> operatér připomene kritické a možné neočekávané události, délku trvání operace a očekávanou krevní ztrátu anesteziologický tým zhodnotí specifika konkrétního pacienta sálové sestry opakovaně potvrdí sterilitu, nástrojové vybavení a další možné body zájmu potvrdí, že profylaktická dávka antibiotik byla podána < 60 minut před incizí kůže nebo že podání antibiotik není indikováno potvrdí, že na operačním sále jsou viditelně umístěny výsledky zobrazovacích metod 	<ul style="list-style-type: none"> sestra zkontroluje nahlas společně s týmem: <ul style="list-style-type: none"> název a typ operace tak, jak byla zaznamenána úplnost počtu jehel, čtverců a nástrojů (nebo kontrola není nutná) správné označení (případného) histologického(-ých) vzorku(-ů), včetně jména pacienta potřebu řešení dalšího vybavení (obvazy, drény apod.) poté operatér, sestry a anesteziolog nahlas proberou klíčové body rekonvalescence a pooperační péče o pacienta

Data from [1**]

čivých údajů vyplývá, že organizační či komunikační nedostatky pracovních týmů mohou být zdrojem potenciálně odvrátitelných perioperačních komplikací a nepochybně mají vliv na následný pooperační stav pacientů. Nelze samozřejmě definovat všechny faktory, jimiž zavedení chirurgického kontrolního listu přispělo ke snížení mortality, lze však předpokládat kombinaci mnoha různých hledisek. Za velmi důležitý okamžik můžeme považovat období formální přestávky vyžadované protokolem, během které si členové týmu vyměňují informace a skutečnosti a plánují operační strategii. V některých nemocnicích se v rámci zavedení kontrolních listů zlepšilo i dodržování metodických pokynů týkajících se předoperační antibiotické léčby. Ve Francii je tento kontrolní list od 1. ledna 2010 povinnou součástí provozu na operačních sálech.

Úloha biomarkerů u kardiovaskulárních komplikací

V současné době je v popředí zájmu snaha o snižování mortality pacientů s vysokým rizikem pooperačních kardiovaskulárních komplikací. Proto se velké úsilí věnuje hledání spolehlivé prognostické metody ke sledování dynamiky kardioprotektivních biomarkerů [4*]. Studie publikované nedávno v odborné anesteziologické literatuře se zabývaly prognostickým významem koncentrace mozkového natriuretického peptidu (brain natriuretic peptide, BNP – hormon s natriuretickými a vazodilatačními vlastnostmi, syntetizovaný kardiomyocyty jako odpověď na zvýšenou zátěž stěny srdeční komory nebo na ischemii) a jeho neaktivního prekursoru (N-terminal proBNP, NT-proBNP). Následně byla provedena metaanalýza 15 prospektivních studií (se 4 856 pacienty), které sledovaly dynamiku hodnot NT-proBNP nebo BNP v souvislosti s výskytem závažných pooperačních srdečních příhod a s mortalitou po jiných než srdečních operacích. Vysvětlení této souvislosti nebylo předmětem metaanalýzy. V případech, kdy koncentrace BNP dosahovaly patologických hodnot již před operací, byla shledána příčinná souvislost s vyšším rizikem výskytu závažných pooperačních kardiovaskulárních příhod se zvýšenou mortalitou a vyšší pravděpodobností úmrtí na srdeční komplikace [5*]. Nedostatkem této studie bylo nepřesné stanovení rozmezí koncentrací BNP/NT-proBNP, které jsou již alarmující. Nezodpovězena zůstala i otázka, zda má toto vyšetření takovou výpovědní hodnotu, že je možné jej zahrnout mezi standardizovanou předoperační vyšetření a mezi indikátory operačních rizik. Pro klinickou praxi však bezpochyby platí, že stanovení plazmatických koncentrací BNP/NT-proBNP pomáhá identifikovat pacienty s rizikem závažných srdečních komplikací a zaměřit se na optimální stabilizaci jejich stavu před plánovanými chirurgickými výkony. Zároveň může toto vyšetření usnadnit rozhodování zohledňující poměr rizika a přínosu zvažovaného chirurgického výkonu u konkrétního pacienta. Dalším biomarkerem vypovídajícím o míře poškození kardiomyocytů je srdeční troponin I, který je uvolňován z buňky do krve při jakémkoli poškoze-

ní myokardu bez ohledu na jeho mechanismus. Krátkodobý prognostický význam tohoto biomarkeru je dobře znám a využíván u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon [6]. Zajímavé je, že jeho negativita může vylepšit skóre vstupních předoperačních rizik, nicméně jeho výpovědní hodnota ohledně míry pooperační mortality je slabá. Také dlouhodobý prognostický význam srdečního troponinu I zůstává nadále nejasný. Fallahi a spol. [7*] nedávno prokázali, že současné sledování srdečního troponinu I, BNP a C-reaktivního proteinu u pacientů podstupujících kardiochirurgický výkon zvyšuje přesnost vyhodnocení dlouhodobých výsledných ukazatelů pooperačního stavu srdce.

Potlačení perioperační stresové reakce podáním beta-blokátorů a/nebo statinů

Přínos potlačení perioperační stresové reakce podáním beta-blokátorů u pacientů podstupujících jiný než kardiochirurgický výkon s ohledem na vyšší střednědobého až dlouhodobého kardiovaskulárního rizika patří stále mezi sporná témata. Zajímavé souhrnné přehledy mnoha prací věnovaných tomuto tématu byly nedávno zveřejněny ve dvou úvodních časopisu *Anesthesiology* [8*,9*]. Dlouhodobý přínos perioperačního podávání beta-blokátorů prokázala doposud pouze jediná klinická studie, která však měla některé metodologické nedostatky (nezaslepenost studie, předčasné ukončení v důsledku nečekaného účinku léčby). Naopak další čtyři prospektivní studie, které hodnotily účinnost podávání beta-blokátorů, tuto skutečnost neprokázaly. Ve studii POISE [10**], která zkoumala účinky perioperačně podávaného metoprololu, se sice podařilo prokázat nižší incidenci závažných pooperačních srdečních komplikací, ovšem za cenu zvýšení celkové mortality a rizika výskytu cévních mozkových příhod. Nedávno zveřejněná metaanalýza tyto výsledky potvrzuje [11]. Zvýšený výskyt cévních mozkových příhod u pacientů, kteří byli perioperačně léčeni beta-blokátory, lze částečně vysvětlit nevhodným načasováním podání těchto léčiv, jejich nesprávným dávkováním, ale také rozdíly v akutně zahájené a chronické léčbě beta-blokátory v rámci perioperační péče [12]. Autoři doporučených postupů upřednostňují spíše nepřerušování chronické léčby beta-blokátory, zatímco akutní podávání beta-blokátorů v časném perioperačním období u pacientů bez dosavadní léčby všeobecně nedoporučují. Další nové poznatky o dlouhodobém přínosu podávání beta-blokátorů v perioperačním období u pacientů podstupujících jiný než kardiochirurgický výkon by měla letos přinést jeden rok trvající sledovací studie navazující na studii POISE. Po zveřejnění výsledků předchozích studií s beta-blokátory se novým a oblíbenějším trendem v léčebných postupech perioperační medicíny stalo podávání statinů. Bylo prokázáno, že kombinace beta-blokátorů a statinů má významně vyšší kardioprotektivní účinek [67% snížení relativního rizika (RR)]. Četnost výskytu cévních mozkových příhod však byla u pacientů léčených beta-blokátory 0,8 % (v porovnání s 0,6 % u pacientů, jimž beta-blokátory podávány nebyly) [13**]. U kardiochi-

urgických výkonů byl navíc v souvislosti s podáváním statinů zaznamenán také nižší výskyt delirantních stavů. Jedna z prospektivních studií, do níž bylo zařazeno 1 059 pacientů podstupujících kardiokirurgický výkon s kardiopulmonálním bypasseem, prokázala, že podávání statinů snižuje pravděpodobnost výskytu delirantních stavů o 46 % [14]. Tyto protektivní účinky statinů je možné částečně vysvětlit jejich známým antitrombotickým, protizánětlivým a imunomodulačním působením. Vzhledem k dosavadním výsledkům a zkušenostem lze předpokládat, že kombinace beta-blokátorů a statinů bude předmětem zkoumání mnoha dalších studií. Tato strategie může znamenat významný pokrok v hledání rovnováhy mezi účinností a bezpečností léčby pacientů s kardiovaskulárními komplikacemi v perioperačním období.

Vedení perioperační protidestičkové léčby

Nalézt nejhodnější anesteziologický postup u pacienta se zavedeným koronárním stentem a s kombinovanou protidestičkovou léčbou (kyselina acetylsalicylová a clopidogrel) nemusí být vždy snadné. V současné době ještě nejsou k dispozici výsledky žádné z dosud probíhajících randomizovaných kontrolovaných studií, které porovnávají různé strategie podávání protidestičkové léčby v perioperačním období. Výsledky alespoň některých z nich by měly být zveřejněny již v průběhu letošního roku. Je známo, že velké chirurgické výkony jsou spojeny s vyšším rizikem rozvoje syndromu systémové zánětlivé odpovědi organismu a s vyšší pravděpodobností vzniku tromboembolických komplikací. Z dosavadních zkušeností víme, že přerušení protidestičkové léčby u pacientů se zavedeným koronárním stentem je spojeno s vyšším rizikem vzniku trombu ve stentu. V aktualizovaných doporučeních American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) z roku 2007, která posuzují kardiovaskulární riziko v perioperační péči u jiných než kardiokirurgických výkonů, je v souladu s upozorněním American Society of Anesthesiologists zdůrazněna nutnost individuálního posuzování pravděpodobnosti vzniku trombotických komplikací v případě přerušení protidestičkové léčby a rizika krvácení při jejím ponechání [15^{**},16]. V doporučených postupech je uvedeno, že u pacienta, jemuž byla nasazena kombinovaná protidestičková léčba v důsledku zavedení lékového stentu, by měl být elektivní operační výkon odložen optimálně o jeden rok, u pacientů se zavedenými metalickými stenty pak o 4–6 týdnů. Je-li pacient léčen thiofenopyridinem a chirurgický výkon není možné odložit, doporučuje se převést pacienta v bezprostředním perioperačním období na kyselinu acetylsalicylovou a obnovit léčbu thiofenopyridinem co nejdříve, jak to pooperační průběh dovolí. Tyto postupy jsou ve shodě s výsledky další retrospektivní studie, do níž bylo zařazeno 899 pacientů, kterým byl implantován metalický stent a kteří podstoupili elektivní nekardiokirurgický výkon. Studie prokázala, že odložením výkonu o 90 dnů od provedení perkutánní angioplastiky se výrazně snížilo riziko závažných pooperačních sr-

dečních komplikací [17]. Obdobně bylo snížení výskytu závažných pooperačních kardiovaskulárních příhod prokázáno také při dodržení jednoletého odkladu elektivního výkonu po implantaci lékového stentu [18]. V současné době probíhající observační studie však naznačují, že mortalita pacientů se zavedeným lékovým stentem závisí nejen na délce časového odstupu mezi koronární revaskularizací a chirurgickým výkonem, ale také na tom, zda byla před operačním výkonem vysazena protidestičková léčba [19]. Dále se ukazuje, že kombinovaná protidestičková léčba – možný rizikový faktor vyšších perioperačních krevních ztrát – většinou nebývá příčinou vyšší četnosti chirurgických komplikací ani zvýšené mortality. Výjimku tvoří případy, kdy dojde ke krvácení do anatomicky uzavřeného prostoru (intrakraniálně, do míšního kanálu nebo do zadní oční komory), a případy, kdy je výkon primárně komplikován masivním krvácením a jeho obtížným zvládnutím [20].

Nedávno přitáhl pozornost odborné veřejnosti výzkum, jehož předmětem byla odlišná intenzita odpovědi na protidestičkovou léčbu na podkladě genetické variability. U nositelů alely CYP2C19 byly v porovnání s pacienty, kteří tuto alelu nemají, naměřeny znatelně nižší koncentrace aktivního metabolitu clopidogrelu a snížená inhibice destiček a byl u nich prokázán častější výskyt závažných srdečních komplikací, včetně trombózy ve stentu [21^{*},22^{*}]. Prokázalo se také, že u pacientů s kombinovanou protidestičkovou léčbou, jimž byl clopidogrel před operací vysazen, dokázalo podávání samotné kyseliny acetylsalicylové významně snížit riziko trombotické příhody vzniklé časně po operačním výkonu [23^{*}]. Tento postup je proto považován za přijatelný kompromis. Optimální doba pro opětovné zahájení kombinované protidestičkové léčby zatím nebyla jednoznačně stanovena. Převládá však rozumný názor, že kombinovaná protidestičková léčba se má znovu zahájit až v době, kdy je riziko závažného pooperačního krvácení minimální. V současné době již řada důkazů svědčí proti paušálnímu vysazování protidestičkové léčby před většinou výkonů obecné chirurgie. U pacientů se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních trombotických komplikací je však nutné optimální a všeobecně doporučitelné postupy vedení perioperační protidestičkové léčby ještě dotvořit a ověřit v praxi.

Hemodynamické monitorování během operačního výkonu

Bez ohledu na chirurgický výkon by mělo být snahou každého anesteziologa udržet optimální intravaskulární objem, který zajistí dostatečnou tkáňovou perfuzi a buněčnou oxygenaci. Tento požadavek platí zvláště u transplantace jater, především pro zajištění perfuze a oxygenace jaterní tkáně. Správný postup zahrnuje podání takového množství tekutin, které zajistí požadavky fyziologického oběhu, jež lze monitorovat a na jejichž změny lze reagovat již na operačním sále. Otázkou však stále zůstává, jaké hodnoty hemodynamických parametrů lze považovat za optimální. Na jedné straně je požadavek na dostatečnou objemovou náplň,

úpravu hypovolémie a tím dostatečnou tkáňovou perfuzi, na straně druhé je nutné předcházet oběhovému přetížení tekutinami s následným rizikem rozvoje plicního a periferního edému. V běžné praxi u rozsáhlých operací s očekávatelnou velkou krevní ztrátou by byla vhodná metoda monitorování, která by byla spolehlivým ukazatelem tepového objemu levé komory a reakce na objemové zatížení. To by usnadnilo rozhodování o podání objemové nálože a racionalizovalo nasazení vazopresorů. Jednou z metod, které významně ovlivňují pooperační morbiditu a mortalitu pacientů podstupujících operační výkon v celkové anestezii, je hemodynamické monitorování (např. přístrojem VigileoFloTrac® nebo transezofageální echokardiografií) s následnou náležitou objemovou léčbou a racionálním využitím účinků jednotlivých vazopresorů. Tyto postupy je však ještě třeba důkladněji prověřit, především s ohledem na to, do jaké míry ovlivňují výslednou pooperační mortalitu a výskyt závažných komplikací. Nedávné studie ukazují, že sledováním dynamiky analýzou pulsního tlaku a kolísání tepového objemu lze do jisté míry odhadnout reakci oběhu na objemovou zátěž u pacientů napojených na umělou ventilaci. Cannesson a spol. [24] sledovali hemodynamické parametry u skupiny 25 pacientů, kteří podstoupili aortokoronární bypass. Zjistili, že kolísání pulsního tlaku o více než 10 % může pomoci předpovědět, jak bude oběh pacienta reagovat na objemovou zátěž, a to se senzitivitou 88 % a specificitou 87 %. Naopak měření a sledování centrálního žilního tlaku a tlaku v plicnici v zaklínění nejsou považována za vhodné prediktory reakce oběhu na objemové zatížení. Ke stejným výsledkům dospěli i autoři dalších dvou studií, do nichž byli zařazeni pacienti po transplantaci jater. První studie hodnotila kolísání pulsního tlaku a změny tepového objemu peroperačně [25], druhá pak v pooperačním období [26]. Ukazuje se tedy, že monitorování hemodynamiky (např. sledováním kolísání pulsního tlaku a velikosti tepového objemu) má při rozsáhlých chirurgických výkonech, při kterých dochází k významným oběhovým změnám, z fyziologického hlediska své opodstatnění. Hemodynamická měření a jejich přínos pro klinickou praxi ve vztahu k vynaloženým nákladům budou předmětem dalšího výzkumu. Stále však zůstává otázkou, do jaké míry se výsledky hemodynamického měření promítnou do následných léčebných zásahů. Jak bylo uvedeno v jednom nedávno publikovaném úvodníku, vlastní léčebné zásahy a následná úprava peroperačně sledovaných hodnot životních a dalších funkcí (srdeční frekvence, krevní tlak, centrální žilní tlak atd.) nemusí ve svých důsledcích vždy vést ke zlepšení pooperační morbidit a mortality [27]. Definování optimálních peroperačně měřených hodnot a odpovídající reakce na ně tak zůstává velkou výzvou pro aktéry dalšího anesteziologického výzkumu.

Transfuze erytrocytů

Jedním ze základních léčebných postupů perioperační péče stále zůstává hrazení krevních ztrát podáním erymasy. V souladu s obecnými anesteziologickými doporučeními je třeba

zdůraznit, že při podávání krevních derivátů je vždy nutné mít na paměti možné nedostatečné hrazení krevní ztráty, které zhoršuje časnou pooperační mortalitu, nebo neopodstatněně nadměrné transfuze erymasy, spojené s rizikem imunosupresivních a septických komplikací. Existuje řada důkazů o tom, že každé neindikované podání transfuze je spojeno s horšími pooperačními výsledky a s celkově vyššími náklady na perioperační péči. Některé studie, do nichž byli zařazeni pacienti po operaci koronárního bypassu, jimž byly podávány transfuze, prokázaly zvýšenou mortalitu a výskyt závažných srdečních i jiných komplikací [28,29]. Transfuze může být v jistém smyslu použita jako prediktor mortality, a to u rozličných perioperačních stavů: v intenzivní péči, u traumat a popálenin, při transplantacích jater i u akutního koronárního syndromu [30]. Transfuze alogenních erytrocytů, čerstvé zmražené plazmy a trombocytů vedou k vyššímu výskytu pooperačních septických komplikací [31*,32]. Transfuze erymasy však přesto zůstává v mnoha případech nezvladatelného perioperačního krvácení nevyhnutelným a jediným možným léčebným postupem. V případech masivních krevních převodů by byla výhodná identifikace pacientů s potenciálním rizikem – jednak z pohledu informování samotných nemocných o možném přínosu i riziku podání transfuze, jednak s ohledem na optimální rychlost zajištění a okamžitou reálnou dostupnost vhodných krevních derivátů, popřípadě i mobilizaci vhodných dárců.

Pro specifické operace míchy byl nedávno navržen a prospektivně ověřen jeden z takových prediktivních transfuzních modelů. Tento model vychází výhradně z údajů zjistitelných před operací, jakými jsou věk pacienta, předoperační koncentrace hemoglobinu, druh operačního výkonu a jeho rozsah. V klinické praxi je nepochybně užitečná a přínosná identifikace pacientů s rizikem, u kterých výkon na páteři zvyšuje pravděpodobnost výskytu krvácivých komplikací [33*]. Nicméně výsledky této monocentrické studie není možné uznat za všeobecně platné. Dalším rizikovým faktorem zkoumaným v souvislosti s podáváním derivátů červené krevní řady je možná souvislost s podporou růstu nádorových buněk v plicích. V jedné z experimentálních studií byla totiž transfuze starších autologních nebo alogenních erytrocytů odpovědná za zvýšený výskyt nádorových buněk v plicích [34*]. Uvedený výskyt nádorových buněk byl pozorován pouze v souvislosti s podáváním erytrocytů; v případě použití leukocytů a dalších plazmatických faktorů nebyl tento vliv pozorován. Zdá se, že erytrocyty nějakým způsobem zasahují do dějů buněčné imunity, konkrétně že mohou ovlivňovat funkci tzv. přirozených zabíječů (natural killers, NK) a tak snižovat jejich schopnost ničit nádorové buňky. Některé nedávno publikované studie však v souvislosti s podáním transfuzí přinesly nejednoznačné údaje o kratší [35] nebo nezměněné [36] době přežití pacientů, kteří prodělali koronární bypass. Pozdní podání krevních derivátů v důsledku podcenění velikosti a závažnosti krevní ztráty je jednou z jasných příčin významného zvýšení časné pooperační mortality v průběhu prvních 24 hodin [37*,38]. Stále existuje řada klinických situací, v nichž je podání erymasy

jediným možným a dostupným způsobem náhrady krevní ztráty; podání transfuze lze v tomto smyslu chápat jako život zachraňující výkon. Ještě přijatelnou koncentrací hemoglobinu během operačního výkonu je rozmezí 70–100 g/l, samozřejmě s ohledem na aktuální stav pacienta, jeho přidružená onemocnění a míru chirurgické kontroly krvácení. Vždy by mělo být podáno jen nezbytně nutné množství erymasy. Jak podané malé množství krevních převodů (jedna nebo dvě jednotky erymasy peroperačně) ovlivňuje dlouhodobé přežití a jak přesněji určit optimální koncentraci hemoglobinu v rozmezí 70–100 g/l u konkrétních pacientů a jednotlivých typů výkonů, bude nepochybně ještě předmětem dalšího zkoumání.

Perioperační kontrola glykémie

Během posledních sedmi let je těsná kontrola glykémie předmětem intenzivního zkoumání. Velké množství nedávno zveřejněných prací ukazuje, že zvýšená glykémie je u hospitalizovaných pacientů spojena s nepříznivými léčebnými výsledky [39]. Nicméně to, zda těsná kontrola glykémie snižuje mortalitu po pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo po chirurgickém výkonu, zůstává i nadále nejednoznačné. Několik zdrojů uvádí, že tato strategie má příznivý dopad na výsledky specifických subpopulací pacientů, jako jsou pacienti podstupující kardiochirurgický výkon a neoperovaní či dětští pacienti hospitalizovaní na JIP. V nedávné době byla publikována rozsáhlá studie Nice-Sugar [40**], do níž bylo zařazeno více než 6 000 pacientů hospitalizovaných na JIP. Cílem této prospektivní, randomizované, multicentrické, nezaslepené studie bylo zkoumat vliv těsné kontroly glykémie oproti kontrole konvenční na výsledky léčby pacientů přijatých na JIP. Primárním sledovaným parametrem byla četnost úmrtí z jakékoli příčiny během 90 dnů po randomizaci. Cílová hodnota glykémie byla udržována ve skupině s těsnou kontrolou v rozmezí 81–108 mg/ml a ve skupině s kontrolou konvenční < 180 mg/ml. Sekundárním sledovaným parametrem pak byla doba přežití během prvních 90 dnů, úmrtnost podle příčiny, délka umělé plicní ventilace, nutnost zahájit dialyzační léčbu, délka pobytu na JIP a celková doba hospitalizace v nemocnici. Pacienti obou skupin (s těsnou kontrolou: $n = 3\,054$; s konvenční kontrolou: $n = 3\,050$) měli podobné výchozí charakteristiky. U pacientů obou skupin byl zřetelný rozdíl ve středních hodnotách glykémie (29 mg/dl). Na rozdíl od některých nedávno publikovaných studií byla míra 90denní mortality ve skupině s těsnou kontrolou glykémie vyšší než ve skupině s kontrolou konvenční (27,5 % oproti 24,9 %; $p = 0,02$). Bezprostřední příčina úmrtí byla v obou skupinách podobná ($p = 0,12$). Pozorovaná četnost úmrtí z kardiovaskulárních příčin byla ve skupině s těsnou kontrolou glykémie vyšší než ve skupině s kontrolou konvenční (41,6 % oproti 35,8 %; $p = 0,02$). Není bez zajímavosti, že ve skupině s těsnou kontrolou glykémie byl počet epizod závažné hypoglykémie (koncentrace glukózy v krvi < 40 mg/dl) vyšší než ve skupině s kontrolou konvenční (6,8 % oproti 0,5 %; $p < 0,001$). Mediány délky pobytu

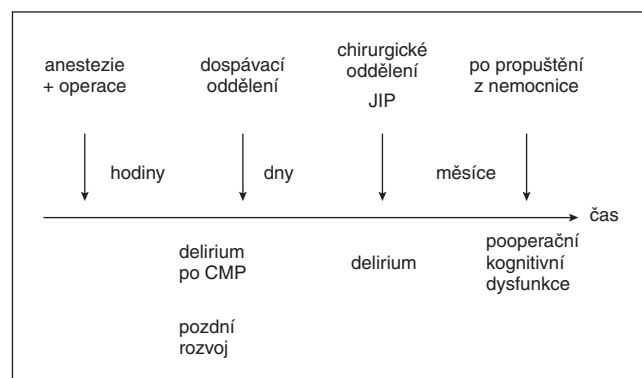
na JIP a doby celkové hospitalizace, počtu dní umělé plicní ventilace a četnosti potřeby zahájit dialyzační léčbu byly v obou skupinách pacientů podobné. Mezi neoperovanými a operovanými pacienty hospitalizovanými na JIP nebyl pozorován žádný rozdíl v mortalitě. Tyto údaje jsou v příkrém rozporu s nedávno zveřejněnými údaji, které prokázaly těsnou kontrolu glykémie u pacientů na JIP jako výhodnou. Některé rozdíly mezi touto studií a předchozími studiemi lze vysvětlit několika faktory: multicentrickým charakterem studií oproti monocentrickému charakteru, parenterální výživou oproti enterální výživě, rozdíly v léčbě steroidy, hodnotami glykémie ve skupině s konvenční kontrolou a jen mírným zlepšením výsledků ve skupině s těsnou kontrolou glykémie. Studie Nice-Sugar naznačila, že těsná kontrola glykémie nemusí poskytovat žádnou další výhodu kromě udržování koncentrace glukózy v krvi v rozmezí 140–180 mg/dl u pacientů na JIP napojených na umělou ventilaci.

Ovlivnila studie Nice-Sugar nějakým způsobem perioperační období? Podobně jako autor úvodníku zveřejněného v časopise *Anesthesiology* došli i řešitelé této studie k racionálnímu závěru, že ačkoli je prevence hyperglykémie jednoznačně prospěšná, těsná kontrola glykémie je účelná pouze u některých subpopulací pacientů [41*,42]. Jinými slovy, s ohledem na možná rizika hypoglykémie je předčasné obhajovat těsnou kontrolu glykémie na operačním sále u všech pacientů podstupujících chirurgický výkon.

Pooperační kognitivní dysfunkce u starších pacientů

Věk a počet pacientů podstupujících chirurgické výkony a celkovou anestezii neustále narůstá. Řada důkazů svědčí o tom, že pacienti starší 70 let jsou v časném pooperačním období více náchylní k rozvoji deliria a v měsících následujících po chirurgickém výkonu pak k pooperační kognitivní dysfunkci (obr. 1). U pacientů podstupujících jiný než kardiochirurgický výkon jsou prediktory věk vyšší než 60 let, cévní mozková příhoda v anamnéze, pooperační kognitivní dysfunkce v době propuštění z nemocnice a nižší vzdělání [43]. Pooperační kognitivní dysfunkce vede k závažné

Obrázek 1 Časový průběh rozvoje perioperační cerebrální dysfunkce u starších operovaných pacientů



CMP – cévní mozková příhoda

mu narušení způsobu života, ke zvýšené mortalitě v průběhu osmi let a k menší schopnosti zapojit se do pracovního procesu [44*,45]. Ačkoli pooperační kognitivní dysfunkce po kardiologických výkonech je nepochybně spojována s existencí peroperační embolické příhody, není příliš jasné, jakými mechanismy k ní dochází při jiných než kardiologických výkonech. Na této diagnóze se mohou spolupodílet stárnoucí mozek a ischemické a zánětlivé mechanismy spouštěné chirurgickým výkonem. U starších pacientů s hypertenzí podstupujících operaci míchy byl pozorován vztah mezi peroperačním minimálním středním arteriálním tlakem a pooperační dysfunkcí [46]. Zda anestezie jako taková způsobuje pooperační kognitivní dysfunkci, je stále předmětem diskusí. Ačkoli některé experimentální údaje naznačují, že některá anestetika mohou mít neurotoxické účinky (např. podporu apoptózy nebo expresi β -amyloidu – hlavní součásti biologického podkladu Alzheimerovy nemoci), neexistují v současnosti jasné klinické důkazy potvrzující neurotoxicitu anestetik [47–49]. Je nutné prozkoumat, do jaké míry se již existující onemocnění nebo samotný chirurgický výkon spolupodílí na poklesu kognitivních funkcí [50]. Je též nutné vyhodnotit podíl poruch spánku. V několika dnech následujících po anestezii propofolem použité při kolonoskopii byla totiž prokázána asynchronie v cirkadiánním rytmu klidu a aktivity [51*].

Závěr

Stále jsme jen na počátku výzkumu, jehož předběžné výsledky prozatím podporují hypotézu, že celková anestezie má vliv na dlouhodobé léčebné výsledky. Tím je zdůrazněna úloha anesteziologa jako lékaře perioperační medicíny. V době, kdy přibývá pacientů vyššího věku s řadou závažných komorbidit, kteří podstupují chirurgické výkony, tato skutečnost jen nabývá na významu.

Prohlášení

Nedošlo k žádnému střetu zájmů. Tato práce byla podpořena výhradně z nemocničních zdrojů.

Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, *et al.* A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med* 2009; 360:491–499.
- Klíčová studie, která prokázala příznivý dopad zavedení chirurgického kontrolního listu na operačním sále na přežití pacientů. Tento postup by měl mít celosvětově zásadní vliv na anesteziologickou a chirurgickou praxi.
2. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, *et al.* The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326:281–286.
3. Lingard L, Regehr G, Orser B, *et al.* Evaluation of a preoperative checklist and team briefing among surgeons, nurses and anesthesiologists to reduce failure in communication. *Arch Surg* 2008; 143:12–18.
4. Longrois D, Agavrioloia M, Devaux Y, Mertes M. Comments on methodological problems related to the use of biomarkers in clinical practice and research. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28:473–481.

- Zajímavý komentář týkající se významu a nevýhod používání biomarkerů vztahujících se na perioperační výsledky (ve francouzštině; anglický souhrn).
- 5. Ryding ADS, Kumar S, Worthington AM, Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery. A meta-analysis. *Anesthesiology* 2009; 111:311–319.
- V metaanalýze předoperační stanovení plazmatické koncentrace BNP předpovídá mortalitu a závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody po jiném než kardiologickém výkonu.
- 6. Lasocki S, Provenchère S, Benessiano J, *et al.* Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:405–411.
- 7. Fellahi JL, Hanouz JL, le Manach Y, *et al.* Simultaneous measurement of cardiac troponin I, B-natriuretic peptide, and C-reactive protein for the prediction of long term cardiac outcome after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2009; 111:250–257.
- Studie prokazuje, že současné stanovení pooperačních koncentrací srdečního troponinu I, BNP a C-reaktivního proteinu zlepšuje posuzování rizika dlouhodobých nežádoucích následků kardiologických výkonů.
- 8. Devereaux PJ. Can attenuation of the perioperative stress response prevent intermediate or long-term cardiovascular outcomes among patients undergoing noncardiac surgery? *Anesthesiology* 2009; 111:223–226.
- Zajímavý komentář hlavního autora studie POISE k využití beta-blokátorů v perioperačním období.
- 9. Poldermans D, Schouten O, van Lier F, *et al.* Perioperative stroke and β -blockade. *Anesthesiology* 2009; 111:940–945.
- Zajímavý přehled současných poznatků a hypotéz vztahujících se k perioperační léčbě beta-blokátory u pacientů se zvýšeným rizikem pooperační srdeční příhody.
- 10. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, *et al.* Effects of extended release metoprolol succinate in patients undergoing noncardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1839–1847.
- Největší prospektivní randomizovaná studie, která zkoumala účinnost a bezpečnost perioperačního podávání beta-blokátorů pacientům s aterosklerózou, kteří podstoupili jiný než kardiologický výkon. Metoprolol jim byl podáván 2–4 hodiny před výkonem a s podáváním se pokračovalo po dobu následujících 30 dnů. Pacienti, kteří metoprolol užívali, měli méně pooperačních závažných srdečních příhod. Naopak celková mortalita a četnost cévních mozkových příhod byla v této skupině vyšší.
- 11. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesth S, *et al.* Perioperative beta-blockers in patients having noncardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372:1962–1976.
- 12. Van Klei WA, Bryson GL, Yang H, Forster AJ. Effect of beta-blocker prescription on the incidence of postoperative myocardial infarction after hip and knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2009; 111:717–724.
- 13. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, *et al.* Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2009; 249:941–946.
- Randomizovaná kontrolovaná studie prokazuje, že předoperační podání statinů spolu s beta-blokátory snižuje četnost závažných kardiovaskulárních komplikací a cévních mozkových příhod u jiných než kardiologických výkonů. Je těžké si představit jakoukoli další podobnou studii s pacienty, jimž není statin podáván perioperačně.
- 14. Katznelson R, Djaiani GN, Borger MA, *et al.* Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2009; 110:67–73.
- 15. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary. *Anesth Analg* 2008; 106:685–712.
- Aktualizace perioperačního kardiovaskulárního hodnocení před nekardiologickým výkonem.
- 16. Caplan RA, Connis RT, Nickinovich DG, *et al.* Practice alert for the perioperative management of patients with coronary stents. *Anesthesiology* 2009; 110:22–23.
- 17. Nutall GA, Brown MJ, Stombaugh JW, *et al.* Time and cardiac risk of surgery after bare-metal stent percutaneous coronary intervention. *Anesthesiology* 2008; 109:588–595.
- 18. Rabbitts JA, Nutall GA, Brown MJ, *et al.* Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008; 109:596–604.
- 19. Rhee SJ, Yun KH, Lee SR, *et al.* Drug-eluting stents thrombosis during perioperative period. *Int Heart J* 2008; 49:135–142.
- 20. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007; 99:316–328.
- 21. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, *et al.* Cytochrome P450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360:354–362.
- Studie prokazuje úlohu genetické variability v odpovědi jednotlivců na podání clopidogrelu.
- 22. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, *et al.* Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360:363–375.
- Studie prokazuje úlohu genetické variability v odpovědi jednotlivců na podání clopidogrelu.
- 23. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009; 119:1634–1642.
- Metaanalýza prokazuje, že pokud je pacientům s kombinovanou protidesičkovou léčbou předoperačně vysazen clopidogrel a pokračuje se v podávání kyseliny acetylsalicylové, významně se snižuje riziko časně pooperační tromboembolické příhody.
- 24. Cannesson M, Musard H, Desebbe O, *et al.* The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/Flotrac system to monitor fluid re-

- sponsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2009; 108:513–517.
25. Biais M, Nouette-Gaulain K, Quinart A, *et al.* Uncalibrated stroke volume variations are able to predict the hemodynamic effects of positive end expiratory pressure in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome after liver transplantation. *Anesthesiology* 2009; 111:855–862.
 26. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, *et al.* Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 2008; 101:761–768.
 27. Sanders RD, Maze M. Does correcting the numbers improve long-term outcome? *Anesthesiology* 2009; 111:475–477.
 - Zajímavý, místy diskutabilní úvodník týkající se klinického využití parametrů získaných z multimodálního monitorování na operačním sále.
 28. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, *et al.* Increased mortality, postoperative morbidity and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116:2544–2552.
 29. Kulier A, Levin J, Moser R, *et al.* Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116:471–479.
 30. Spahn D, Moch H, Hofmann A, Isbister JP. Patient blood management. The pragmatic solution for the problems with blood transfusion. *Anesthesiology* 2008; 109:951–953.
 31. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008; 36:2667–2674.
 - Zajímavý přehled nežádoucích účinků krevní transfuze podané pacientům na JIP.
 32. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, *et al.* Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 2008; 36:1114–1118.
 33. Lenoir B, Merckx P, Paugam-Burtz C, *et al.* Individual probability of allogeneic erythrocyte transfusion in elective spine surgery. *Anesthesiology* 2009; 110:1050–1060.
 - Odvození a ověření modelu, který předpovídá potřebu transfuze erytrocytů při operacích míchy. Detailní popis postupu, který odvozuje a ověřuje klinické skórování.
 34. Atzil S, Asral M, Glasner A, *et al.* Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes. *Anesthesiology* 2008; 109:989–997.
 - Elegantní experimentální studie, v níž je prokázán vliv stáří erytrocytů (nikoli trombocytů či leukocytů) na vznik nádoru plic. Doplnuje údaje o nežádoucích účincích alogenní nebo autologní transfuze erytrocytů.
 35. Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, *et al.* The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2009; 108:1741–1746.
 36. Weightmann WM, Gibbs NM, Sheminant MR, *et al.* Moderate exposure to allogeneic blood products is not associated with reduced long-term survival after surgery for coronary artery disease. *Anesthesiology* 2009; 111:327–333.
 37. De Saint Maurice G, Pequignot F, Auroy Y, *et al.* Patient blood management and transfusion. *Anesthesiology* 2009; 111:444–445.
 - Odpověď na úvodník Spahna a spol. (odkaz [30]), v němž je zdůrazněno riziko podhodnocení a nedostatečné léčby krvácení v perioperačním období.
 38. Lienhart A, Auroy Y, Pequignot F, *et al.* Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology* 2006; 105:1087–1097.
 39. Blasi-Ibanez A, Hirose R, Feiner J, *et al.* Predictors associated with terminal renal function in deceased organ donors in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2009; 110:333–341.
 40. Finfer S, Chittock DR, Su SY, *et al.*; the Nice-Sugar study investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297.
 - Největší randomizovaná multicentrická studie hodnotící těsnou a volnější kontrolu glykémie u více než 6 000 pacientů hospitalizovaných na JIP. Těsná kontrola glykémie infuzí inzulinu v porovnání s volnější kontrolou glykémie neovlivňuje celkovou mortalitu. Studie prokazuje, že těsná kontrola glykémie u pacientů na JIP napojených na umělou ventilaci nemusí kromě udržování koncentrace glukózy v krvi v rozmezí 140–180 mg/dl přinášet žádný další užitek.
 41. Lipshutz AK, Gropper MA. Perioperative glycemic control. An evidence-based review. *Anesthesiology* 2009; 110:408–421.
 - Zajímavý a srozumitelný přehled týkající se přísné kontroly glykémie v perioperační péči.
 42. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Perioperative glucose control: what is enough? *Anesthesiology* 2009; 110:204–206.
 43. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, *et al.* Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108:18–30.
 44. Price CC, Gravan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108:8–17.
 - Zajímavý popis možných omezení u pooperační kognitivní dysfunkce starších pacientů.
 45. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, *et al.* Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110:548–555.
 46. Yocum GT, Gaudet JG, Teverbaugh LA, *et al.* Neurocognitive performances in hypertensive patients after spine surgery. *Anesthesiology* 2009; 110:254–261.
 47. Zhen Y, Dong Y, Wu X, *et al.* Nitrous oxide plus isoflurane induces apoptosis and increases β -amyloid protein levels. *Anesthesiology* 2009; 111:741–752.
 48. Pasternak JJ, McGregor DG, Lanier WL, *et al.* Effects of nitrous oxide use on long-term neurologic outcome in patients who received temporary proximal artery occlusion during cerebral aneurysm clipping surgery. *Anesthesiology* 2009; 110:563–573.
 49. Höcker T, Stapelfeldt C, Leiendecker J, *et al.* Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery. A double-blind, randomized, controlled, pilot study. *Anesthesiology* 2009; 110:1068–1076.
 50. Avidan MS, Searlman AC, Martha S, *et al.* Long-term cognitive dysfunction decline in older subjects was not attributable to noncardiac surgery or major illness. *Anesthesiology* 2009; 111:964–970.
 51. Dypersyn G, Touitou Y, Coste O, *et al.* Desynchronization of daily rest-activity rhythm in the days following light propofol anesthesia for colonoscopy. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85:51–55.
 - První jednoznačný důkaz o tom, že anestezie propofolem může způsobit u pacientů po celkové anestezii závažné změny v rytmu klidu a aktivity.

Umělá plicní ventilace u traumat

Peter J. Papadakos^a, Marcin Karcz^b a Burkhard Lachmann^c

^a Department of Anesthesiology, Surgery and Neurosurgery a ^b Department of Anesthesiology, University of Rochester, Rochester, New York, USA; ^c Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Humboldt-Universität, Berlin, Německo

Adresa pro korespondenci: Peter J. Papadakos, MD, FCCM, Director, Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology, Surgery and Neurosurgery, University of Rochester, Rochester, NY 14642, USA
E-mail: Peter_Papadakos@URMC.Rochester.edu

Mechanical ventilation in trauma

Curr Opin Anaesthesiol 2010; 23:228–232

© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Účelem tohoto přehledu je posoudit nové pojetí umělé plicní ventilace u traumat. Začneme přehledem fyziologie, po němž pojednáme o několika nových režimech umělé ventilace; nejdříve budeme diskutovat o použití neinvazivní ventilace jako způsobu prevence intubace a pak přejdeme k režimu ventilace s uvolněním tlaku v dýchacích cestách (APRV), k vysokofrekvenční oscilační ventilaci a k ventilaci řízené počítačem ve zpětnovazební smyčce.

Nové poznatky

Důvodem k zavedení několika nových režimů umělé ventilace je důležitost prevence dalšího poškození plic při umělé ventilaci. Byly vytvořeny nové ventilační režimy umožňující otevřít plíce a stabilizovat alveoly při nejnižším možném tlaku.

Souhrn

U pacientů po traumatu byly do klinické praxe aktivně zavedeny staré režimy trvalého přetlaku v dýchacích cestách (CPAP) a dvojúrovňového (bifázického) přetlaku v dýchacích cestách (BiPAP). Při jejich použití v kombinaci s vhodnými protokoly léčby bolesti došlo u pacientů s tupými poraněními hrudníku k poklesu četnosti intubací. Svě místo v léčbě poranění hrudníku si získává i režim APRV, jenž může vést k nižší incidenci fyziologického traumatu u pacientů napojených na umělou ventilaci. Ukázalo se, že při péči o pacienty po traumatu i pacienty se syndromem akutní dechové tísně (ARDS) je účinná vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV), která je schopná otevřít plíce a udržet ji otevřenou, ale nemusí mít význam u pacientů s inhalačním poraněním. Ventilace ve zpětnovazební smyčce je technologií, která může lépe řídit hlavní plicní parametry a může vést k rychlejšímu převedení pacienta z umělé ventilace na spontánní dýchání.

Klíčová slova

atelektáza, trauma plic, umělá ventilace, ventilace s uvolněním tlaku v dýchacích cestách, ventilace ve zpětnovazební smyčce, vysokofrekvenční oscilační ventilace

Úvod

Díky vývoji záchranných služeb po celém světě se stále více pacientů po rozsáhlém traumatu hrudníku dostává na operační sál a jednotku intenzivní péče. Většina z nich je mladých a tudíž v nejproduktivnějších letech [1]. Za hlavní faktor přispívající ke ztrátě produktivity se nyní považuje plicní dysfunkce [2*].

Plicní dysfunkce u pacientů po traumatu je multifaktoriální a může být způsobena přímým zhmožděním plicní tkáně, poraněním plic zlomenými žebry, ztrátou funkce hrudní stěny, tukovou embolií do plic ze zlomenin dlouhých kostí, aspirací krve nebo žaludečního obsahu a důsledky aktivace syndromu systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) šokem, reperfuzí a transfúzní léčbou [3,4]. K těmto stresorům se přidávají iatrogenní účinky intubace a vlivy umělé ventilace, k nimž patří ba-

rotrauma, biotrauma a syndrom ventilátorové pneumonie. Z výzkumu vyplynula důležitá úvaha – jak umělá ventilace moduluje různé fyziologické odpovědi.

Účelem této práce je poskytnout přehled a upozornit na některé nové příspěvky v oblasti umělé ventilace, jako jsou otevření (recruitment) plic, využívání zpětnovazební smyčky a fyziologické principy poškození plic v souvislosti s umělou ventilací u pacientů po traumatu. Kliničtí lékaři mohou významně zkvalitnit péči o své pacienty, pokud pochopí, jak se vzájemně ovlivňují a jak společně působí prvotní poranění a základní podpora poskytovaná umělou ventilací a jak mohou ovlivnit konečný výsledek. Do péče o pacienty po traumatu se právě zavádí nová technologie – ventilace řízená počítačem ve zpětnovazební smyčce. Dlouhodobou péči u těchto pacientů ovlivňuje syndrom posttraumatické pneumonie spojené s ventilací a rozvoj nových syndromů, jako je poventilační emfyzém při závažném poranění plic.

Fyziologie umělé plicní ventilace

Poškození způsobené umělou ventilací se historicky přičítá nadměrnému tlaku, barotraumatům [5,6] nebo volumotraumatu [7], které působí na parenchym plic. V průběhu několika posledních let se zjistilo, že umělá ventilace vytváří střídavé síly na rozhraní mezi otevřenými a zavřenými oblastmi plic, tj. atelekotrauma [8[•],9,10], vznikající opakovaným otevíráním a zavíráním alveolů, a aktivaci buněčné zánětlivé odpovědi, tj. biotrauma [11].

Poranění plic významně ovlivňuje síly nesoucí strukturu, kterou představuje kostra tvořená vláknitou sítí elastických a kolagenních vláken, zakotvených v mimobuněčné hmotě. Existují dva systémy vláken, které se spojují v úrovni plicních sklípků: jeden vychází z plicního hilu a druhý z viscerální pleury na periférii [12]. Plicní kontuze s krvácením mezi alveoly ovlivňuje tento systém vláken a může způsobit rupturu kostry a generalizovaný zánět plic [13]. Rozpad struktury vede rovněž k atelektáze, která nemusí reagovat na otevírací a stabilizační manévry [14].

U pacientů se syndromem akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS) se nyní obvykle považuje za standardní postup používání fyziologických dechových objemů v rozmezí 6–8 ml/kg a omezování inspiračních tlaků ve fázi inspirační prodlevy [15,16^{••}]. Toto snížení dechového objemu může vést k uzávěru (kolapsu) alveolů (derecruitment), není-li k jeho prevenci použit přetlak na konci výdechu (positive end-expiratory pressure, PEEP) v dostatečné výši. Použití vysokých hodnot PEEP ke kompenzaci tohoto uzávěru může být spojeno s nadměrnou zátěží plicního parenchymu tlakem (stress) a napětím (strain) [17], což může ovlivnit většinu těžce poškozené plicce po traumatickém poranění plic. To vedlo výzkumníky k hledání optimálních otevíracích manévru [18[•]] a ke zkoumání, jak tyto manévry ovlivňují oxygenaci, jak modulují poškození epitelu a endotelu a jak jsou tím ovlivněny distální vzdálené orgány.

Stále není jasné, jaký je optimální otevírací manévr, jeho periodicitu, trvání a optimální inspirační tlak, zvláště u pacientů s poraněním plic v důsledku traumatu.

Hodnota PEEP používaná ke stabilizaci alveolů byla zkoumána v systematickém přehledu a v metaanalýze [19^{••}], v níž se hodnotilo, jak může být tento standardní léčebný postup nezávislou proměnnou, která může mít dopad na mortalitu. Strategie s vysokými hodnotami PEEP může mít klinicky významný nezávislý přínos pro snížení mortality. Přes možný vzestup biotraumatu se zdá, že přínosy zdaleka převyšují případná rizika. U pacientů se závažným poraněním plic mohou být užitečné hodnoty PEEP v rozmezí 14–16 cm H₂O. Toto zjištění podporuje pozorování uskutečněná v naší populaci traumat [20] i jinými skupinami [21], v nichž se prokázaly příznivé účinky postupné titrace PEEP do vyšších hodnot.

Použití otevíracího manévru a PEEP může hrát zvláštní úlohu u pacientů po polytraumatu s poraněním mozku, u nichž dojde k neurogennímu edému plic [22[•],23]. Použití PEEP k navození otevření plic může u většiny těchto pa-

cientů vyvolávat jen málo nežádoucích účinků na nitrolební tlak, ale může způsobovat nežádoucí účinky u jiných pacientů bez závažného poranění. Toto působení PEEP se musí zvažovat spolu s oxygenací a hemodynamickou situací [24[•]]. V této vybrané populaci pacientů může hrát zvláštní úlohu vysokofrekvenční ventilace [25].

Další nové důležité zjištění v problematice umělé ventilace spočívá v tom, že i krátká období běžné umělé ventilace mohou ovlivnit fyzikální strukturu bránice [26^{••}]. Úplná nečinnost bránice a použití umělé ventilace trvajících 18–69 hodin vedly v této studii k výrazné atrofii svalových vláken lidské bránice. Tato skutečnost má zřetelné důsledky u pacientů s mnohočetným poraněním několika orgánových systémů, kteří jsou v důsledku povahy svého poranění napojeni delší dobu na umělou ventilaci. V prospektivní mezinárodní studii bylo zjištěno, že 39 % pacientů na jednotkách intenzivní péče je napojeno na umělou ventilaci o délce trvání s mediánem sedmi dnů [27].

Tato současná pojetí svědčí o tom, že atrofie bránice, která se zjišťuje u pacientů se SIRS, sepsí, barotraumatem nebo volumotraumatem, by měla souviset s infiltrací zánětlivými buňkami nebo se zvýšením koncentrace prozánětlivých cytokinů. Ve vlákních bránice zkoumaných v uvedené studii však nebyl prokázán žádný z těchto nálezu; zúčastnění pacienti v ní vykázali snížení plochy průřezu pomalých a rychlých vláken, sníženou koncentraci glutathionu, 100% nárůst exprese aktivní kaspázy 3 a o 200 % vyšší poměr transkriptů mRNA pro astrogin 1 k MBD4 (provozní „housekeeping“ gen).

Režimy umělé ventilace

Na jednotkách intenzivní péče po celém světě došlo v dostupnosti režimů umělé ventilace k prudkému nárůstu. Většina pacientů po traumatu je léčena tlakově řízenými režimy, které jsou základem léčby závažného poranění plic od roku 1960, kdy byly poprvé popsány na University of Rochester [28].

Jako důvod k použití tlakově řízené ventilace slouží základní fyziologie [29]. U pacientů po traumatu se běžně používá i několik nových režimů, k nimž patří neinvazivní ventilace, ventilace s uvolněním tlaku v dýchacích cestách (airway pressure release ventilation, APRV) a vysokofrekvenční oscilace.

Neinvazivní ventilace může snížit potřebu intubace pacientů s hypoxémií související s poraněním hrudníku [30^{••}]. Je dobře známo, že u pacientů s tupým poraněním hrudníku existuje zvýšené riziko rozvoje hypoxemického respiračního selhání, které může nebo nemusí být spojeno s hyperkapnií. Příčinou hypoxémie u těchto pacientů je nepoměr ventilace a perfuze a pravolevý zkrat v důsledku kontuze plic, atelektázy, neschopnosti odstranit sekrety z dýchacích cest a pneumothoraxu a/nebo hemothoraxu, které se u pacientů po traumatu často vyskytují. Po využití analgezie, která je při léčbě nejdůležitější, je cílem zabránit intubaci. S cílem vyhnout se komplikacím spojeným s intubací trachey, především ventilátorové pneumonii, se u těchto pacientů zkou-

šel stálý přetlak v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure, CPAP), aplikovaný buď obličejovou maskou, nebo helmou, nebo nazální maskou [31,32]. Je proto důležité, aby se při tupém poranění hrudníku použila časně k prevenci akutního respiračního selhání neinvazivní ventilace, jejíž bezpečnost byla prokázána. K nalezení optimálních parametrů k titraci neinvazivní ventilace k prevenci atelektáz jsou potřebné další výzkumy.

APRV je tlakem omezený, časem cyklovaný ventilační režim, jenž se objevil na traumatologickém operačním sále během několika posledních let [33**,34]. Umožňuje neomezené spontánní dýchání v jakékoli fázi dechového cyklu. Stupeň ventilační podpory v tomto režimu je určen trváním obou úrovní CPAP a uměle podávaným dechovým objemem (V_T) [35]. Dechový objem závisí zejména na respirační poddajnosti a na rozdílu mezi úrovněmi CPAP. Změny ventilační potřeby pacienta v principu nemění úroveň ventilační podpory v tomto režimu. Pokud pacient spontánně nedýchá, pak režim APRV připomíná obvyklou tlakově řízenou, časem cyklovanou umělou ventilaci. Ventilační režim APRV disponuje schopností dosáhnout otevření atelektatické plic, která je u tupého poranění hrudníku častým problémem, a zlepšit oxygenaci při současném udržování přijatelného maximálního tlaku v dýchacích cestách. V jedné z prvních studií traumat tento režim významně zlepšil oxygenaci u různých pacientů po traumatu [36]. Dosáhl toho díky své schopnosti snížit maximální tlaky v dýchacích cestách a tím zabránit barotraumatu.

Vysokofrekvenční oscilační ventilace (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV) je ventilační režim, jímž lze teoreticky dosáhnout všech cílů klasické ochrany plic uvedených ve studii ARDS Net [37]. HFOV využívá konstantního středního tlaku v dýchacích cestách, na který jsou superponovány malé dechové objemy s vysokou dechovou frekvencí [38]. Zajištění konstantního středního tlaku v dýchacích cestách umožňuje udržet alveoly otevřené při nižších maximálních tlacích v dýchacích cestách (tj. omezit barotrauma) a zabránit nízkému tlaku na konci výdechu (tj. vyhnout se kolapsu alveolů). Pacienti se závažnými plicními kontuzemi dobře snášeli časné použití HFOV, které vedlo k rychlému zlepšení oxygenačního indexu a poměru PaO_2 (parciální arteriální tlak kyslíku) k FiO_2 (frakce kyslíku ve vdechované směsi plynu) [39**]. Režim HFOV má své místo v léčbě ARDS a závažného akutního poškození plic, které jsou u pacientů po traumatu časté. Indikace HFOV se rozšířily ze záchranného režimu do „hlavního proudu“ léčby, což má význam pro vedení léčby traumat [40**].

Režim HFOV stále hraje hlavní úlohu v léčbě inhalačního poranění při popáleninách [41**]. Inhalační poranění kouřem, které je často spojeno s popáleninovým traumatem, představuje jedinečný soubor možných problémů volajících po zavedení HFOV, k nimž patří přítomnost difuzního zúžení dýchacích cest a zvýšení jejich rezistence, hyperkapnie, hojná tvorba sekretů, potřeba častého provádění bronchoskopie a podávání různých nebulizovaných inhalačních látek, jako jsou heparin, *N*-acetylcystein a bronchodilatancia.

Nové údaje svědčí o tom, že u pacientů s ARDS, kteří mají inhalační poranění kouřem, HFOV nemusí být optimálním záchranným ventilačním režimem.

Umělá ventilace ve zpětnovazební smyčce

Se zaváděním složitých počítačových senzorů a analýzy údajů ve ventilátorech v současné době vstupují do klinické praxe systémy, které umožňují zpětnovazební řízení umělé ventilace [42**]. Technologie zpětné vazby se nyní používá k titraci oxygenace i k usnadnění odpojení od ventilátoru nebo ke stupňování intenzity léčby k usnadnění minutové ventilace (V_E) [43,44]. Do léčby pacientů po traumatu bylo zavedeno zpětnovazební řízení vdechované frakce kyslíku [45*,46]. Byly navrženy systémy pro oxygenaci monitorující saturaci hemoglobinu kyslíkem prostřednictvím pulsní oxymetrie (SpO_2) a upravující FiO_2 při současném udržování fyziologické saturace kyslíkem (SpO_2) v rozmezí $94 \pm 2 \%$ [45*]. Výsledky této studie prokázaly účinnost systému při udržování cílové saturace. To může být klinicky využito v nemocnici při snižování FiO_2 pod 0,40 % a při snižování hyperoxémie. Jinou velkou výhodou tohoto systému je prevence hypoxémie během transportu, k níž často dochází u pacientů po traumatu, kteří mohou v prvních dnech po přijetí vyžadovat různá diagnostická zobrazovací vyšetření.

Ventilace ve zpětnovazební smyčce získává velký význam a najde své využití v doporučeních pro odpojování pacientů od ventilátoru podložených vyšetřováním jejich způsobilosti k odpojení a prováděním každodenních zkoušek spontánního dýchání [47]. Metodou umožňující automatické odpojování je rovněž režim adaptivní podpurné ventilace (adaptive support ventilation, ASV) [48,49]. V něm lze zvolit počáteční nastavení ventilátoru, a pokud není dosaženo cíle ventilace, zvýšit ventilační podporu. Používá se při tom cílová hodnota V_E , která vychází z předpověděné tělesné hmotnosti a z procenta předpověděné hodnoty V_E nastaveného klinikem. Technologie tohoto režimu je založena na algoritmu minimální dechové práce, který poprvé popsali Otis a spol. [50]. Použití ASV u pacientů po operaci v režimu „rychlé cesty“ (fast track) zkrátilo dobu do extubace [51]. Úloha ASV se nyní zkoumá u pacientů po traumatu, kteří mohou splňovat požadavky pro začlenění do protokolů odpojování.

Závěr

Umělá ventilace a pochopení fyziologie tupého poranění hrudníku hrají významnou úlohu ve vedení léčby komplikovaného polytraumatu. Je třeba dostatečně zdůraznit důležitost otevření a stabilizace alveolů. Obvyklým nálezem při kontuzi plic je atelektáza, což může ovlivnit funkci surfaktantu a imunity u poškozených plic a vést k ventilátorové pneumonii.

V léčbě pacientů neinvazivní ventilací se stále více uplatňují ventilační režimy založené na otevíracím manévru, jako jsou CPAP a dvojúrovňový (bifázický) přetlak v dýchacích cestách (bilevel positive airway pressure, BiPAP), napomá-

hající otevření alveolů u spontánně dýchajících pacientů. Do léčby mnoha akutních i chronických interních nemocí se začlenila neinvazivní podpora, která může být spolu s integrovanými protokoly léčby bolesti výborným doplňkem k prevenci intubace u pacientů s poraněním hrudníku. Vyhnutím se intubaci u těchto pacientů můžeme zkrátit délku jejich pobytu na jednotce intenzivní péče a rovněž bránit respiračním komplikacím.

Do péče o pacienty s komplikovaným poraněním hrudníku a s respiračním selháním bylo zavedeno několik nových ventilačních režimů, jako jsou APRV a HFOV. Cílem těchto režimů je chránit plíce, které řídí dechové objemy a interalveolární tlaky. Tyto režimy mohou získat své místo v prevenci poškození plic navozeného ventilátorem u pacientů vyžadujících prodlouženou ventilační podporu v důsledku závažného polytraumatu. HFOV má spolu se selektivní ventilací plic dlouhou historii v léčbě bronchopleurálních píštělí a masivních úniků vzduchu při pronikajícím poranění hrudníku [4]. Anesteziologie s dlouhou historií používání biluminálních rourek a selektivní ventilace plic u traumat je optimálním startovacím bodem k používání těchto režimů u pacientů s komplikovaným traumatem.

Všechny zmiňované režimy vycházejí z fyziologických principů otevření alveolů, přičemž APRV je skutečný pulmoprotektivní režim založený na omezení maximálních tlaků v dýchacích cestách. Musíme si být vědomi důležitosti účinků umělé ventilace nejen na oxygenaci, ale i na fyziologickou odpověď. Následkem specifického přímého poranění plic tupým poraněním skeletu plic můžeme zabránit dlouhodobé plicní neschopnosti u mladých pacientů. Pokračující výzkumy pulmoprotektivních ventilačních režimů mají tedy své opodstatnění.

Poslední novou technologií v péči o plicní funkce u pacientů po traumatu může být zavedení ventilace ve zpětnovazební smyčce, při níž počítač řídí úroveň ventilační podpory přístrojem a vdechovanou koncentraci kyslíku. Tyto nové režimy nemusí být důležité při snižování dysfunkce a slábnutí bránice, což bylo nedávno popsáno.

Snažíme se používat fyziologicky podložené technologie umělé plicní ventilace, přičemž stále musíme držet krok s rychle postupujícím výzkumem a vývojem.

Prohlášení

Nedošlo k žádnému střetu zájmů. Žádný autor neobdržel pro napsání tohoto článku vnější finanční podporu.

Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Fingerhut LA, Warner M. Health, United States, 1996–97 and Injury Chartbook. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics; 1997.
2. Leone M, Brégeon F, Antonini F, *et al.* Long term outcome in chest trauma. *Anesthesiology* 2008; 109:864–871.

- Vynikající podkladový článek o přirozeném průběhu a komplikacích poranění hrudníku.
- 3. Dutton RP, McCunn M, Grisson TE. Anesthesia for trauma. Miller's anesthesia. 7th ed. In: Miller RD, editor. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2009. pp. 2277–2312.
- 4. Rico FG, Gestring M, Piotrowski ES, *et al.* Mechanical ventilation strategies in massive trauma. *Crit Care Clin* 2007; 23:229–315.
- 5. Kumar A, Falke KJ, Geffin B, *et al.* Continuous, positive-pressure ventilation in acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1970; 283:1430–1436.
- 6. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:556–565.
- 7. Dreyfuss D, Solar P, Basset G, *et al.* High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1159–1164.
- 8. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, *et al.* Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 2008; 178:344–346.
- Vynikající pojednání o tom, jak umělá ventilace ovlivňuje plicní stres (transpulmonální tlak) a napětí (strain; tj. poměr objemu k funkční reziduální kapacitě).
- 9. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28:596–608.
- 10. Haitsma JJ, Lachmann B. Lung protective ventilation in ARDS: the open lung maneuver. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72:117–132.
- 11. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, *et al.* Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos M-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99:944–952.
- 12. Weibel ER. The pathway for oxygen: structure and function in the mammalian respiratory system. Cambridge MA: Harvard University Press; 1984.
- 13. Valhakis NE, Schroeder MA, Pagano RE, *et al.* Deformation-induced lipid trafficking in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280:L938–L946.
- 14. Papadakos PJ, Lachmann B. The open lung concept of mechanical ventilation: the role of recruitment and stabilization. *Crit Care Clin* 2007; 33:241–250.
- 15. Amato MD, Barbas CS, Medeiros DM, *et al.* Effect of protective-ventilation strategy on mortality in acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354.
- 16. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, *et al.* Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: randomized control trial. *JAMA* 2008; 299:637–645.
- Konstruktivní článek, který nabízí přehled několika otevíracích manévrů a použití PEEP u ARDS.
- 17. Imai Y, Paroda J, Kajikawa O, *et al.* Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress. *JAMA* 2003; 289:2104–2112.
- 18. Steimback PW, Oliveira G, Rzezinski AF, *et al.* Effects of frequency and inspiratory plateau pressure during recruitment maneuvers on lung and distal organs in acute lung injury. *Intensive Care Med* 2009; 35:1120–1128.
- Pojednání o různých otevíracích manévrech a jejich účinku na oxygenaci a ventilaci a několik fyziologických parametrů.
- 19. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, *et al.* Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? *Anesthesiology* 2009; 110:1098–1105.
- Systematický přehled a metaanalýza, která podporuje použití vyšších hodnot PEEP.
- 20. Haitsma JJ, Bartels K, Papadakos PJ. Opening up to lung recruitment pulmonary contusion and derecruitment: the role of inflammation. *Crit Care Shock* 2006; 9:9–15.
- 21. Barbas CSV, Matos GFJ, Pincelli MP, *et al.* Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high volume positive end-expiratory pressure are necessary. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:18–28.
- 22. Mascia L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model. *Neurocrit Care* 2009; 11:417–426.
- Vynikající přehledový článek o plicní dysfunkci po poranění mozku.
- 23. Bahloul M, Chaari AN, Kallel H, *et al.* Neurogenic pulmonary edema due to traumatic brain injury: evidence of cardiac dysfunction. *Am J Crit Care* 2006; 15:462–470.
- 24. Lapinsky SE, Posadac-Calleja JG, McCullagh I. Clinical review: ventilatory strategies for obstetric, brain-injured and obese patients. *Crit Care* 2009; 13:206–212.
- Přehled ventilačních režimů v několika skupinách specifických populací pacientů.
- 25. Salim A, Miller K, Danglebin D, *et al.* High-frequency percussive ventilation: an alternative mode of ventilation for head-injured patients with adult respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2004; 57:542–546.
- 26. Levine S, Nguyen T, Taylor N, *et al.* Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008; 358:1327–1335.
- Velmi důležitý článek, který může otevřít nové cesty výzkumu v patologii a fyziologické odpovědi na umělou ventilaci.
- 27. Esteban A, Anzueto A, Alia I, *et al.* How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1450–1458.
- 28. Colgan FJ, Jorgensen SC, Lawrence RM. Maintenance of respiration in neonatal respiratory distress syndrome. *JAMA* 1960; 173:115–117.
- 29. Papadakos PJ, Lachmann B, Bohm S. Pressure-controlled ventilation: review and new horizons. *Clin Pulm Med* 1999; 5:120–123.
- 30. Hernandez G, Fernandez R, Lopez-Reina P, *et al.* Noninvasive ventilation reduces intubation in chest-trauma-related hypoxemia. A randomized clinical trial. *Chest* 2009 [publikace elektronické verze před tiskem].
- Vynikající randomizovaná studie, která podporuje použití neinvazivní ventilace u traumat.

31. Xirouchak N, Kondoudaki E, Anastasaki M, *et al.* Noninvasive bilevel positive pressure ventilation in patients with blunt thoracic trauma. *Respiration* 2005; 72:517–522.
32. Hurst JM, DeHaven CB, Branson RD. Use of CPAP mask as the sole mode on ventilatory support in trauma patients with mild to moderate respiratory insufficiency. *J Trauma* 1985; 25:1065–1068.
33. Putensen C. Airway pressure release ventilation in mechanical ventilation, clinical applications, and pathophysiology. In: Papadakos PJ, Lachmann B, editors. Philadelphia, PA: Saunders; 2008. pp. 266–275.
 - Vynikající přehled principů APRV.
34. Oud L. From DaNang lung to combat trauma-associated acute lung injury: closing the loop. *South Med J* 2009; 102:567–568.
35. Stock MC, Downs JB, Frolicher DA. Airway pressure release ventilation. *Crit Care Med* 1987; 15:462–466.
36. Dart BW, Maxwell RA, Richart CM. Preliminary experience with airway pressure release ventilation in a trauma/surgical intensive care unit. *J Trauma* 2005; 59:71–76.
37. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The acute respiratory distress syndrome network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308.
38. Pillow JJ. High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med* 2005; 33:S135–S141.
39. Funk DJ, Lujan E, Moretti EW, *et al.* A brief report: the use of high-frequency oscillatory ventilation for severe pulmonary contusion. *J Trauma* 2008; 65:390–395.
 - Časné použití HFOV zlepšuje oxygenaci u závažného traumatu.
40. Siau C, Stewart TE. Current role of high-frequency oscillatory ventilation and airway pressure release ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2008; 29:265–275.
 - Vynikající přehled HFOV u ARDS a pojednání o fyziologii tohoto režimu.
41. Cartotto R, Walia G, Ellis S, *et al.* Oscillation after inhalation: high frequency oscillatory ventilation in burn patients with acute respiratory distress syndrome and co-existing smoke inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009; 30:119–127.
 - Článek, který vyjadřuje klíčový negativní výsledek a může změnit praxi.
42. Branson R, Johannigman JA. Innovations in mechanical ventilation. *Respir Care* 2009; 54:933–947.
 - Úplný přehled několika nových technologií vstupujících do klinické praxe.
43. Branson RD, Campbell RS, Davis K, *et al.* Closed loop ventilation. *Respir Care* 2002; 47:427–453.
44. Lellouche F, Mancebo J, Joliet P, *et al.* A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:893–900.
45. Johannigman JA, Branson R, Lecroyd D, *et al.* Autonomous control of inspired oxygen concentration during mechanical ventilation of critically injured trauma patients. *J Trauma* 2009; 66:386–392.
 - Pojednání o novém systému řízení koncentrace kyslíku v léčbě pacientů s válečným poraněním.
46. Johannigman JA, Branson RD, Edwards MG. Closed loop control of inspired oxygen concentration in trauma patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208:763–769.
47. MacIntyre NR, Cook DI, Ely EW, *et al.* Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians: the American Association for Respiratory Care, and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001; 120 (6 Suppl):S375–S395.
48. Laubscher TP, Frutiger A, Franconi S, *et al.* The automatic selection of ventilation parameters during the initial phase of mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1996; 22:199–207.
49. Wysocki M, Brunner JX. Closed-loop ventilation: an emerging standard of care? *Crit Care Clin* 2008; 23:223–240.
50. Otis AB, Fenn WO, Rahn H. Mechanics of breathing in mass. *J App Physiol* 1950; 2:592–607.
51. Potter AH, Chioléro RL, Cassina T, *et al.* Automatic 'respirator/weaning' with adaptive support ventilation: the effect of duration of endotracheal intubation and patient management. *Anesth Analg* 2003; 97:1743–1750.

NovoSeven®

Rekombinantní aktivovaný koagulační faktor VII



N7_42/09

Cílená kontrola krvácení

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU NOVOSEVEN® 1,2 mg (60 KIU); 2,4 mg (120 KIU); 4,8 mg (240 KIU): **Složení:** Eptacogum alfa (activatum) 1,2 mg (60 KIU), 2,4 mg (120 KIU) nebo 4,8 mg (240 KIU) v prášku pro přípravu injekčního roztoku v 1 injekční lahvičce. **PL:** chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, glycylglycin, polysorbát 80, mannitol. **Rozpouštědlo:** Voda na inj. **DI:** rekombinantní biosyntetický aktivovaný koagulační faktor VII. **PP:** bílý lyofilizát, čirý, bezbarvý roztok. **Indikační skupina:** Koagulační faktor. **Indikace:** Léčba krvácivých příhod a pro prevenci krvácení při operacích nebo invazivních procedurách u následujících skupin pacientů: s vrozenou hemofilií s inhibitory koagulačních faktorů VIII nebo IX > 5 BU, s vrozenou hemofilií, u kterých se očekává vysoká anamnestická odpověď na faktor VIII nebo IX, u pacientů se získaným inhibítorem, s vrozeným nedostatkem faktoru VII a u pacientů s Glanzmannovou trombastenií s protilátkami proti GP IIb-IIIa a/nebo HLA a s předchozí nebo přítomnou refrakteritou k transfuzi krevních destiček. **Kontraindikace:** Známá přecitlivělost na aktivní látku, pomocné látky nebo na myši, křeččí nebo hovězí proteiny. **Dávka:** Podává se pouze jako i.v. bolus okamžitě po začátku krvácivé příhody a to 90 µg na kilogram tělesné hmotnosti. Následné injekce mohou být opakovány ve stejné dávce jako počáteční dávka přípravku NovoSeven®. Trvání léčby a interval mezi injkcemi může být četný podle závažnosti krvácení nebo invazivních procedur nebo chirurgických operací. V případě mírných až středně závažných krvácivých příhod (včetně domácí léčby) u pacientů s hemofilií A nebo B s inhibitory je rovněž možno podat jednu jednorázovou injekci o dávce 270 µg na kilogram tělesné hmotnosti. **Nežádoucí účinky:** informaci poskytne podrobný souhrn údajů o přípravku. **Balení:** injekční lahvička s bílým práškem pro roztok pro injekce, injekční lahvička s rozpouštědlem k naředění, sterilní adaptér injekční lahvičky k naředění, sterilní injekční stříkačka k naředění a aplikaci, sterilní infuzní souprava, 2 alkoholové tampony, příbalová informace. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po rozpuštění 24 hodin při teplotě 2-8 °C. **Uchování:** Při teplotě 2-8 °C, chránit před mrazem a přímým slunečním světlem. **Datum schválení/Prodloužení:** 23.2.2006/23.2.2006 **Datum poslední revize textu** 06/2009. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko REGISTRAČNÍ ČÍSLO: EU/1/96/006/001, EU/1/96/006/002, EU/1/96/006/003. **ZPŮSOB HRAZENÍ:** Přípravek je hrazen z prostředků všeobecného zdravotního pojištění, jako B/P. **ADRESA OBCHODNÍHO ZASTOUPENÍ:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, Praha 6, 160 00.

Novo Nordisk s. r. o.
Evropská 33c, 160 00 Praha 6
tel: +420 233 089 611, fax: +420 233 089 613
e-mail: infoline@novonordisk.com
www.novonordisk.cz



Cílená kontrola krvácení

NovoSeven®
rekombinantní faktor VIIa

