

# *Current Opinion in* **Anesthesiology**

ČESKÉ VYDÁNÍ

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

 Wolters Kluwer Health | Lippincott  
Williams & Wilkins

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

ČLEN  
SKUPINY



Süddeutscher Verlag

Vychází za podpory  
edukačního grantu




# Current Opinion in Anesthesiology

ČESKÉ VYDÁNÍ

---

- 25 Nitrolební monitorování u poranění mozku**  
Arash Farahvar, Jason H. Huang a Peter J. Papadacos
- 30 Tekutinová resuscitace pacientů s polytraumaty**  
Christian Ertmer, Tim Kampmeier, Sebastian Rehberg a Matthias Lange
- 37 Prevence perioperační hluboké žilní trombózy – co je a co není účinné a ovlivňuje to příznivě výsledný stav?**  
Charles Marc Samama a Anne Godier
- 42 Novinky v anesteziologické péči při ezofagektomii**  
Ju-Mei Ng

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

ČLEN SKUPINY  Süddeutscher Verlag

  
novo nordisk®

---

**Current Opinion in Anesthesiology**

© 2011 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; Klinika anesteziologie a resuscitace UK 2. LF a FN Motol, Praha

**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](mailto:lipovskak@tribune.cz), [www.tribune.cz](http://www.tribune.cz)

**Periodicita:** třikrát ročně

**Datum vydání:** červen 2011

**Redakce:** Mgr. Hana Kučerová

**Grafická úprava a zlom:** Blanka Filounková

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.

Požádání kopíí jakéhokolí článku nebo jeho částí 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 MEDICAL TRIBUNE CZ ani Novo Nordisk neodpovídají za jejich obsah.

MEDICAL TRIBUNE CZ neodpovídá za obsah reklamy.

© 2011 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1804-204X

Registrováno MK ČR pod č. j. E 19320

# Nitrolební monitorování u poranění mozku

Arash Farahvar<sup>a</sup>, Jason H. Huang<sup>a</sup> a Peter J. Papadakos<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurosurgery, <sup>b</sup> Department of Surgery a <sup>c</sup> Department of Anesthesiology, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, New York, USA

Adresa pro korespondenci: Arash Farahvar, MD, PhD, Department of Neurosurgery, University of Rochester Medical Center, 601 Elmwood Avenue, Box 670, Rochester, NY 14534, USA  
E-mail: Arash\_Farahvar@URMC.Rochester.edu

Intracranial monitoring in traumatic brain injury  
**Curr Opin Anaesthesiol** 2011; 24:209–213  
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Tento článek přináší přehled možností monitorování centrálního nervového systému a hodnotí jejich úlohu při stanovení diagnózy a léčby traumatického poranění mozku.

## Nové poznatky

Názory na prospěšnost jednotlivých typů nitrolebního monitorování a jejich vliv na výsledný klinický stav nemocných s traumatickým poraněním mozku stále nejsou jednotné. Nejnovější studie, které porovnávají různé způsoby monitorování v neurologické intenzivní péči, přinášejí nadějně výsledky.

## Souhrn

V neurologické intenzivní péči se u pacientů se závažným traumatickým poraněním mozku klade stále větší důraz na dodržování standardů a protokolárních postupů včetně využívání řady monitorovacích technologií. Tento přístup vede také k lepšímu pochopení patofyziologie pozadí a mechanismů tohoto poranění, které může ve svých důsledcích přispět ke zlepšení léčebných výsledků.

## Klíčová slova

monitorování mozku, neurologická intenzivní péče, nitrolební tlak, traumatické poranění mozku

## Úvod

Traumatické poranění mozku (traumatic brain injury, TBI) je celosvětově nejčastější příčinou úmrtí a trvalého postižení u mladých lidí. Jen v USA přibližně z 1,5 milionu lidí s TBI jich výsledně 50 000 zemřelo a dalších 500 000 má trvalé neurologické následky [1]. Tato čísla představují pro zdravotnický systém obrovskou ekonomickou zátěž s ročními náklady přesahujícími 64 miliard USD. Základem léčby závažných TBI je nitrolební monitorování. Jeho cílem je zjistit a ovlivnit výši nitrolebního tlaku a udržet dostatečné prokrvení a okysličení mozku. Názory na nutnost monitorování nitrolebního tlaku jako takového, ale i na invazivitu různých multimodálních způsobů monitorování, s ohledem na zlepšení výsledného klinického stavu pacientů se závažným TBI, stále nejsou jednotné. Tyto sporné otázky se týkají především typu monitorování nitrolebního tlaku, indikací a stanovení absolutních prahových hodnot pro dospělé i dětské pacienty. Jednota není ani v názorech na užitečnost doplňujících měření, mezi něž patří stanovení cerebrovaskulární reaktivity, průtoků krve mozkiem a míry okysličení mozkové tkáně.

## Metody měření nitrolebního tlaku

Jednou z otázek, na kterou kliničtí lékaři při léčbě TBI musí najít odpověď, je správná volba typu a místa pro zavedení čidla monitorování nitrolebního tlaku u konkrétního pacienta. V současné době máme k dispozici několik komerčně vyráběných systémů pro měření nitrolebního tlaku. Nejpreciznější

metodou je zevní komorová drenáž – sloupec tekutiny v systému přenáší tlak k příslušnému čidlu. Jde zároveň o nenákladnou a spolehlivou metodu, která byla i v doporučených postupech „Brain Trauma Foundation Guidelines“ stanovena jako zlatý standard v měření nitrolebního tlaku [2]. Zevní komorová drenáž neumožňuje pouze diagnostické měření nitrolebního tlaku, ale zároveň i derivuje mozkomíšní mok. Tím je umožněno bezprostřední ovlivnění nitrolební hypertenze. Jiné systémy postrádají výhodu ovlivnění vzrůstajícího nitrolebního tlaku derivací moku, ale mohou být využity v případech, kdy je zavedení zevní komorové drenáže technicky obtížné, například vzhledem k anatomii mozkových komor. Intraparenchymové monitorovací systémy se snadno zavádějí a pro nízké riziko komplikací se v současné době také často používají. Tyto fiberoptické systémy jsou však dražší, méně spolehlivé a po zavedení již není možné je překalibrovat. Mezi nejčastěji používaná zařízení tohoto typu patří systém Camino<sup>®</sup> (Integra Neurosciences, Plainsboro, New Jersey, USA), mikrosenzor Codman<sup>®</sup> (Codman, Raynham, Massachusetts, USA), senzor Spiegelberg ICP<sup>®</sup> a kompatibilní zařízení (Spiegelberg KG, Hamburg, Německo), senzor Raumedic ICP<sup>®</sup> nebo víceúčelová sonda (Raumedic AG, Helmbrechts, Německo). Subdurální a extradurální monitorovací zařízení se vzhledem ke své menší spolehlivosti oproti intraparenchymovému měření používají v současné době stále méně. Obecně lze říci, že moderní monitorovací metody se vyznačují nízkým rizikem vzniku různých komplikací: výskyt klinicky významného krvácení se pohybuje pod 1 % a k výskytu infekčních komplikací do-

chází v 0,3–1,8 % případů [3\*\*]. Krvácivé i infekční komplikace souvisejí s typem použitého zařízení, s technikou jeho zavedení a také s dobou trvání monitorování.

### Doporučení pro monitorování nitrolebního tlaku

V současné době existuje několik různých mezinárodně používaných standardů pro monitorování pacientů s TBI. Patří mezi ně i konsensus „European Neurointensive Care and Emergency Medicine“ pro monitorování neurologického stavu [4], doporučení „European Brain Injury Consortium“ [5], standardy italské společnosti „Società Italiana di Neurochirurgia“ [6] a „Brain Trauma Foundation Guidelines“ [7]. Nejrozšířenějšími a mezinárodně nejvíce uznávanými jsou standardy „Brain Trauma Foundation Guidelines“ z roku 2007, které byly přeloženy do 14 jazyků. Přes schválení a uznání těchto doporučených postupů společnými výbory pro neurotraumata a neurologickou intenzivní péči americkou akademií American Academy of Neurosurgeons (AANS) a Kongresem neurochirurgů (Congress of Neurosurgeons) však stále existuje řada místních a institucionálních rozdílů v uplatňování těchto standardů v léčbě závažných poranění mozku u konkrétních skupin pacientů [8,9]. Hesdorffer a Ghajar [10] zjistili výzkumem ve 413 traumacentrech v USA, že počet rutinních sledování nitrolebního tlaku vzrostl z 32,4 % případů v roce 1991 na 50,8 % v roce 2000 a na 77,4 % v roce 2007.

Doporučení monitorování nitrolebního tlaku založená na důkazech jsou u dospělých definována lépe než u dětských pacientů. Tuto skutečnost lze vysvětlit jednak poměrně menším počtem dětských pacientů, jednak velkými rozdíly ve věkovém rozložení a víceméně i samotnou definicí „dětského pacienta“. Je všeobecně známo, že u dětí s poraněním mozku jsou významné rozdíly v patofyziologii, intrakraniální dynamice i ve fyziologických hodnotách nitrolebního tlaku a mozkového perfuzního tlaku [11\*]. V současnosti je definováno pouze jediné doporučení pro péči o dětské pacienty se závažným TBI [12]. Indikace a volba místa pro zavedení čidel k monitorování nitrolebního tlaku u dětí se na různých pracovištích liší. Frekvence monitorování nitrolebního tlaku u velmi malých dětí je nízká [13], se silnou tendencí k léčbě nitrolební hypertenze „naslepo“, bez zavedení čidla. Prospektivní studie u mladších pacientů s poraněním hlavy zaměřené na stanovení prahových a cílových hodnot mozkového perfuzního tlaku a dalších funkčních parametrů neurologického monitorování, jako jsou index reaktivity, neinvazivní monitorování průtoku krve mozkem a okysličení mozku [16\*,17\*,18,19], byly zveřejněny teprve nedávno [14\*,15].

### Monitorování nitrolebního tlaku při traumatickém poranění mozku – kdy k němu přistupujeme?

I přes řadu důkazů a doporučení, která podporují přínos monitorování nitrolebního tlaku u závažného TBI, stále přibývá

### Klíčové body

- Monitorování nitrolebního tlaku stále zůstává nejlepší metodou, jak předvídat vývoj a volit léčbu pacientů se závažným TBI.
- Monitorování nitrolebního tlaku lze doplnit a rozšířit o vlnovou spektrální analýzu a další kontinuální digitální metody, které umožní přesnější monitorování a diagnostiku onemocnění.
- Určitou úlohu v péči o pacienty s poraněním mozku mohou časem hrát i novější technologie, které monitorují i další fyziologické parametry (místní okysličení mozku, mozkové autoregulační mechanismy, mozkové metabolické a biochemické procesy) – tyto metody jsou zatím ve fázi experimentů.
- Budoucí rozvoj neurologické intenzivní péče by s sebou mohl nést i minimalizaci neurologického postižení pacientů se závažným TBI.

sdělení, která smysl sledování nitrolebního tlaku zpochybňují [20–23]. Zatímco někteří autoři dokazují, že mortalita u nemonitorovaných pacientů je v porovnání s mortalitou v případech monitorování nitrolebního tlaku vyšší [24,25], jiní soudí, že monitorování nitrolebního tlaku naopak přežití pacientů zhoršuje [26]. Ve studii, která porovnávala výsledky léčby v zařízeních, v nichž se používá monitorování nitrolebního tlaku, s výsledky zařízení, kde je léčba řízena empiricky, nebyl shledán žádný rozdíl mezi nemocniční mortalitou a délkou pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP) u monitorovaných a nemonitorovaných pacientů [27]. V této studii však nebyla zajištěna správná randomizace pacientů, u nichž se monitoroval nitrolební tlak, a měli patrně podle klinického a rentgenologického hodnocení poranění závažnějšího typu. Kromě toho byly již při přijetí následně monitorovaných pacientů zjištěny nižší hodnoty hematokritu a dvakrát častější výskyt hypotenze – tedy hodnoty, které již primárně předurčují výsledný stav pacientů s TBI [28]. Jednotlivé nemocnice také vykazovaly velké rozdíly v léčebných a farmakologických postupech zacílených na zvládnutí edému mozku (použití hyperventilace a barbiturátů bylo v jednom zařízení častější) a v antipyretické terapii [29]. Pokud by byli do uvedené studie zařazeni všichni tito pacienti, pak by skupina s měřeným nitrolebním tlakem vykazovala falešně nižší mortalitu než skupina pacientů, u nichž se nitrolební tlak neměřil [30].

Problémem všech výše zmíněných studií je, že zpracovávaly retrospektivní údaje z jednoho pracoviště; registr pacientů navíc ani nebývá primárně určen ke sledování pacientů s poraněním hlavy a postrádá statistickou věrohodnost k podpoře předložených závěrů. Často také chybí údaje o mnoha důležitých prognostických parametrech, jako jsou CT-diagnostika, hodnocení zornic a údaje o časně hypotenzi. Kromě toho bývají tyto studie také často postavené na chybném předpokladu, že již samotné měření nitrolební hypertenze má vliv na výsledky léčby, a často

se nezabývají ani vlivem výše nitrolebního tlaku a následné terapie.

Naproti tomu Farahvar a spol. [31] publikovali soubor prospektivních údajů získaných zpracováním rozsáhlé celostátní databáze vytvořené organizací Brain Trauma Foundation ke zkoumání pacientů s TBI. Z výsledků studie vyplývá, že účinnost léčby a přežití závisí především na zvládnutí nitrolební hypertenze a že měření nitrolebního tlaku zlepšuje výsledný stav pacientů se závažným TBI. Na rozdíl od předchozích studií obsahuje tato práce také přesně stanovené a hodnocené údaje o prognostických parametrech, které mají významný nezávislý vliv na výsledné přežití pacientů. Vyhodnocením těchto prognostických proměnných došli autoři k závěru, že monitorování nitrolebního tlaku významně přispívá ke snížení mortality. K podobným závěrům došli i autoři dalších studií, v nichž byla léčba vedena v souladu se standardy pro měření nitrolebního tlaku. Přestože monitorování nitrolebního tlaku u pacientů s poraněním mozku zůstává stále předmětem diskusí, je pravděpodobné, že rostoucí tlak na praktické začlenění a dodržování standardizovaných postupů v léčbě závažných TBI, včetně měření nitrolebního tlaku v indikovaných případech, povede ke zlepšení výsledného stavu těchto pacientů.

### Multimodální monitorování mozku při jeho poranění

Několik studií z poslední doby potvrzuje, že léčba pacientů se závažným TBI podle standardů vypracovaných společností American College of Surgeons zlepšuje jejich přežití [32\*]. Navíc péče o tyto pacienty na neurologických JIP vedených školenými specialisty v tomto oboru má vliv i na lepší neurologické výsledky u těchto pacientů. Vliv samotného intenzivnějšího monitorování mozku na výsledky léčby však potvrzuje jen málo studií [33\*\*]. Moderní JIP disponují celou řadou miniinvasivních monitorovacích metod, které měření nitrolebního tlaku doplňují. Některé z nich umožňují na základě vývoje nitrolebního tlaku stanovit i účinnost mozkové autoregulace. Další využívají ke zjištění téhož jiné neinvazivní postupy, k nimž patří měření oxylisčení mozkové tkáně, spektroskopie v oblasti blízké infračervenému světlu (near infrared spectroscopy, NIS) nebo transkraniální dopplerometrie. Cílem všech těchto metod je rychlé rozpoznání a včasná prevence vzniku sekundárního poranění mozku a následná optimalizace léčby, zacílená proti rozvoji edému nebo ischemizace mozku. Hlavní nevýhodou praktického využívání těchto monitorovacích metod stále zůstává jejich vysoká cena a nejasný přínos s ohledem na výsledky léčby.

### Monitorování nitrolebního tlaku pomocí spektrální analýzy

Dynamika vzoru a tvarů pulsových křivek proměnlivého nitrolebního tlaku je velmi složitá a většina klinických lékařů jí dostatečně nerozumí. Vyhodnocení je velmi obtížné a vyžaduje použití složitých přístrojů. Podrobná analýza

za vývoje a průběhu pulsových křivek je však pro pochopení patologických mechanismů vzniku a trvání nitrolební hypertenze a stavu vědomí zcela zásadní. Podobně je tomu i u cerebrovaskulárních změn, které jsou za tvar a průběh těchto křivek odpovědné [34\*]. Podoba křivky nitrolebního tlaku je ovlivněna třemi složkami: srdeční frekvencí, dechovou vlnou a pomalými vazogenními vlnami. Díky bioinženýrství a rychlému rozvoji informačních technologií můžeme u pacientů se závažným TBI častěji využívat stále složitější analýzy křivek nitrolebního tlaku. Dosavadní zkušenosti naznačují, že tyto informace příznivě ovlivňují nejen léčbu, ale i prognózu pacientů. Nedávno byl navržen algoritmus pro sledování tvaru pulsové křivky nitrolebního tlaku – tzv. morfologické seskupování a analýza pulsů nitrolebního tlaku. Na základě tvarové specifičnosti mohou být rozpoznány pomalé vlny a detekován nízký průtok krve mozkem a snížená mozková perfuze u různých neurologických onemocnění [35]. Experimentální studie ukázaly, že pulsová amplituda nitrolebního tlaku je závislá na hodnotě středního nitrolebního tlaku a na pulsové amplitudě mozkového krevního objemu. Pulsová amplituda této vlny je poměrně přesným prediktorem klinické závažnosti a prognózy výsledků léčby u TBI i jiných patofyziologických změn, které způsobují zvýšení nitrolebního tlaku [36,37\*\*]. Rozbor záznamů o velikosti a délce trvání nadprahových hodnot nitrolebního tlaku a mozkového perfuzního tlaku [38\*] spolu se změnami srdeční frekvence, pulsního tlaku a nitrolebního tlaku nám umožní předvídat hrozící rozvoj nitrolební hypertenze, hypoperfuze mozku a tím i výslednou mortalitu [39].

### Cerebrovaskulární autoregulace a index tlakové reaktivity

Pro účely standardního monitorování nitrolebního tlaku bylo navrženo i doplňkové sledování cerebrovaskulární autoregulace. Tímto způsobem lze nejlépe objasnit etiologii nitrolební hypertenze a také získat důležité prognostické informace. Údaje získané kontinuálním měřením a porovnáváním hodnot nitrolebního tlaku s hodnotami arteriálního krevního tlaku mohou být použity ke stanovení schopnosti mozkové autoregulace. Tento odvozený parametr se nazývá index tlakové reaktivity (pressure reactivity index, PRx). PRx využívá kontinuálně měřených hodnot nitrolebního a arteriálního tlaku k výpočtu srovnávacího koeficientu mezi pomalým kolísáním těchto dvou signálů v nízkofrekvenčním pásmu. K vyhodnocení míry mozkové autoregulace u poranění mozku se používají různé neinvazivní nebo minimálně invazivní metody. V nedávno publikovaných studiích byla k průběžnému vyhodnocování úrovně mozkové autoregulace použita spektroskopie v oblasti blízké infračervenému světlu (NIS) kombinovaná s měřením nitrolebního tlaku. Dalším parametrem pro vyjádření míry mozkové autoregulace je index Mx, který se stanovuje na základě výpočtů měření mozkového perfuzního tlaku a hodnot středního průtoku krve mozkem měřených transkraniální dopplerometrií. Další monitorovací metodou je kontinuální sledování lokálního průtoku krve mozkem pomocí termofuzní sondy

Hemedex<sup>®</sup>, která umožňuje měřit zároveň rezistenci mozkových cév, vazoreaktivitu a mozkovou autoregulaci [40]. Sledování dynamiky autoregulačních mechanismů je výhodné především při posuzování metabolických a některých hemodynamických mozkových procesů u perifokálního edému [41], subarachnoidálního krvácení [42\*] i závažného TBI. Tento postup umožňuje získat představu o mechanismech způsobujících vzestup dynamického autoregulačního tlaku, o důsledcích dalších léčebných zásahů, k nimž patří hyperoxie a hyperventilace [43\*], a také o fyziologickém podkladu dalších léčebných postupů používaných k optimalizaci hodnot mozkového perfuzního tlaku.

### Přímé monitorování parciálního tlaku kyslíku v mozku

Poslední a nejvíce diskutovanou metodou, která byla v rámci multimodálního monitorování mozku zkoušena, je přímé sledování parciálního tlaku kyslíku ( $pO_2$ ) v mozku a jeho vztah k nitrolebnímu tlaku, mozkové perfuzi a celkovým výsledkům léčby po neurologickém inzultu. Dříve se okysličení mozku zjišťovalo nepřímo pomocí jugulární oxymetrie. Měření  $pO_2$  v mozkovém parenchymu zavedli do klinické praxe Meixensberger a spol. [44]. Od té doby byla zveřejněna řada studií, které prokázaly, že sledování  $pO_2$  v mozku (parciálního tlaku  $O_2$  v mozkové tkáni –  $pbO_2$ ) je bezpečnou, citlivou a spolehlivou diagnostickou metodou doplňující měření nitrolebního tlaku. V současnosti jsou na trhu dva typy monitorovacích systémů pro přímé měření  $pbO_2$  v neurologické intenzivní péči: Licox<sup>®</sup> (Integra Neuroscience, Plainsboro, New Jersey, USA) a Neurotrend<sup>®</sup> (Diametrics Medical, St. Paul, Minnesota, USA). Monitor Licox<sup>®</sup> je typ modifikované Clarkovy elektrody, která měří přímo množství kyslíku, zatímco Neurotrend<sup>®</sup> má multifunkční senzor, využívající optické fluorescence ke stanovení kyslíku, parciálního tlaku oxidu uhličitého a pH v mozkové tkáni. Předpokládá se, že místní zlepšení hodnot  $pbO_2$ , kterého lze dosáhnout především některou z ventilačních strategií, povede k lepšímu výslednému stavu pacientů s poraněním mozku. Jedním z přetrvávajících problémů spojených s monitorováním okysličení mozku je jen nepřesná představa o tom, co vlastně měříme [45\*\*]. Nedávno bylo zjištěno, že k největším změnám v okysličení mozku u pacientů s TBI dochází během všech větších intervenčních postupů, včetně hypotermie [46], tekutinové resuscitace [47] a podání dexmedetomidinu [48], během transportu pacienta k provedení zobrazovacího vyšetření [49] a po provedení dekompresní hemikraniectomie [50].

### Další perspektivní technologie

Rozšíření kontinuálního digitálního monitorování EEG s uživatelsky jednodušší kvantitativní analýzou získaných údajů vedlo k výraznému zlepšení detekce kortikálně se šířících depolarizačních vln, které se u TBI často vyskytují [51]. Tato forma subklinických záchvatů má zatím nejasný význam s dopadem na osud pacienta, nicméně je často spojena s výskytem vazospasmů. Bispektrální analýza je vhod-

ná při léčbě pacienta barbituráty k hodnocení stupně sedace a k odhadu prognózy [52\*]. Cerebrální mikrodialýza může poskytnout informace o biochemických procesech spuštěných během rozvoje sekundárního poranění mozku po primárním inzultu. Novější práce ukázaly, že pomocí proteomické analýzy mikrodialyzátu lze předvídat vznik nitrolební hypertenze a také odhadovat výsledný stav pacientů s TBI [53,54]. Jako nadějně se v současnosti jeví rovněž výzkum se specifickými biomarkery neuronů a glií a výzkum specifických genetických biomarkerů séra a mozkomíšního moku, a to nejen z hlediska rychlosti stanovení diagnózy poranění mozku, ale i z hlediska následné léčby a vedení neurologických intervenčních postupů, prognózy a odhadu výsledného stavu takto postižených pacientů [55,56].

### Závěr

Je zřejmé, že vývoj intracerebrálních monitorovacích technologií postupuje daleko rychleji než naše schopnosti porozumět jejich diagnostické hodnotě. Budoucnost neurologické intenzivní péče o pacienty s poraněním mozku spočívá v racionálním vytrídění tohoto spektra diagnostických a technologických možností, ve stanovení doporučených postupů založených na důkazech, které bude možno použít v rámci léčebných protokolů na JIP a docílit tak lepšího výsledného stavu pacientů této často opomíjené skupiny.

### Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Sample PL, Johns N, Gabella B, Langlois J. Can traumatic brain injury surveillance systems be used to link individuals with TBI to services? *Brain Inj* 2004; 18:1177–1189.
2. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, *et al.* Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VII. Intracranial pressure monitoring technology. *J Neurotrauma* 2007; 24 (Suppl. 1):S45–S54.
3. Padayachy LC, Figaji AA, Bullock MR. Intracranial pressure monitoring for traumatic brain injury in the modern era. *Childs Nerv Syst* 2010; 26:441–452.
- Vynikající přehled technologií monitorování nitrolebního tlaku; obsahuje také podrobný popis jejich indikací a omezení.
4. Andrews PJ, Citerio G, Longhi L, *et al.* NICEM consensus on neurological monitoring in acute neurological disease. *Intensive Care Med* 2008; 34:1362–1370.
5. Maas AI, Dearden M, Teasdale GM, *et al.* EBIC-guidelines for management of severe head injury in adults. *European Brain Injury Consortium. Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139:286–294.
6. Procaccio F, Stocchetti N, Citerio G, *et al.* Guidelines for the treatment of adults with severe head trauma (part I). Initial assessment; evaluation and prehospital treatment; current criteria for hospital admission; systemic and cerebral monitoring. *J Neurosurg Sci* 2000; 44:1–10.
7. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, *et al.* Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XV. Steroids. *J Neurotrauma* 2007; 24 (Suppl. 1): S91–S95.
8. Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Farace E, *et al.* Regional differences in patient characteristics, case management, and outcomes in traumatic brain injury: experience from the tirilazad trials. *J Neurosurg* 2002; 97:549–557.
9. Lane JL, Gottlieb RP. Structured clinical observations: a method to teach clinical skills with limited time and financial resources. *Pediatrics* 2000; 105(4 Pt 2):973–977.
10. Hesdorffer DC, Ghajar J. Marked improvement in adherence to traumatic brain injury guidelines in United States trauma centers. *J Trauma* 2007; 63:841–847; diskuse 7–8.
11. Madikians A, Giza CC. Treatment of traumatic brain injury in pediatrics. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11:393–404.
  - Přehled shrnující současné standardy pro monitorování u dětí se závažným TBI.
12. Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, *et al.* Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and

- adolescents. Chapter 3. Prehospital airway management. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (3 Suppl.):S9–S11.
13. Keenan HT, Nocera M, Bratton SL. Frequency of intracranial pressure monitoring in infants and young toddlers with traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:537–541.
  14. Mehta A, Kochanek PM, Tyler-Kabara E, *et al.* Relationship of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure with outcome in young children after severe traumatic brain injury. *Dev Neurosci* 2010; 32:413–419.
    - Jedna z prvních studií, která se pokouší porovnat výsledky péče o dětské pacienty vedené na základě měření nitrolebního tlaku s výsledky dosaženými při měření mozkového perfuzního tlaku.
  15. Exo J, Kochanek PM, Adelson PD, *et al.* Intracranial pressure-monitoring systems in children with traumatic brain injury: combining therapeutic and diagnostic tools. *Pediatr Crit Care Med* 2010 [publikace elektronicky verze před tiskem].
  16. Brady KM, Shaffner DH, Lee JK, *et al.* Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity after traumatic brain injury in children. *Pediatrics* 2009; 124:e1205–e1212.
    - Studie pokoušející se aplikovat účinnost měření indexů tlakové reaktivity a mozkové autoregulace v péči o dětské pacienty.
  17. Figaji AA, Zwane E, Graham Fieggen A, *et al.* The effect of increased inspired fraction of oxygen on brain tissue oxygen tension in children with severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2010; 12:430–437.
    - První série publikací, které se u dětských pacientů s poraněním mozku zabývaly hodnocením významu a účelnosti měření  $pO_2$ .
  18. Zuluaga MT, Esch ME, Cvijanovich NZ, *et al.* Diagnosis influences response of cerebral near infrared spectroscopy to intracranial hypertension in children. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:514–522.
  19. Guerguerian AM, Lo TY, Hutchison JS. Clinical management and functional neuromonitoring in traumatic brain injury in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:737–744.
  20. Geeraerts T, Menon DK. Does intracranial pressure monitoring improve outcome after severe traumatic brain injury? *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29:e171–e175.
  21. Griesdale DE, McEwen J, Kurth T, Chittock DR. External ventricular drains and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Can J Neurol Sci* 2010; 37:43–48.
  22. Firsching RJ, Voelger B. Evidence-based indications for ICP recording after head injury. A review. *Cen Eur Neurosurg* 2010; 71:134–137.
  23. Liew BS, Johari SA, Nasser AW, Abdullah J. Severe traumatic brain injury: outcome in patients with diffuse axonal injury managed conservatively in Hospital Sultanah Aminah, Johor Bahru – an observational study. *Med J Malaysia* 2009; 64:280–288.
  24. Stuart GG, Merry GS, Smith JA, Yelland JD. Severe head injury managed without intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg* 1983; 59:601–605.
  25. Akopian G, Gaspard DJ, Alexander M. Outcomes of blunt head trauma without intracranial pressure monitoring. *Am Surg* 2007; 73:447–450.
  26. Shafi S, Diaz-Arastia R, Madden C, Gentilello L. Intracranial pressure monitoring in brain-injured patients is associated with worsening of survival. *J Trauma* 2008; 64:335–340.
  27. Cremer OL, van Dijk GW, van Wensen E, *et al.* Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 2005; 33:2207–2213.
  28. Stover JF, Steiger P, Stocker R. Need for intracranial pressure monitoring following severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006; 34:1582–1583; author reply 3–4.
  29. Citerio G, Stocchetti N. Intracranial pressure and outcome in severe traumatic brain injury: the quest for evidence continues. *Intensive Care Med* 2008; 34:1173–1174.
  30. Maas AI, Schouten JW, Stocchetti N, *et al.* Questioning the value of intracranial pressure (ICP) monitoring in patients with brain injuries. *J Trauma* 2008; 65:966–967.
  31. Farahvar A, Gerber LM, Chiu Y-L, *et al.* Response to intracranial hypertension treatment as a predictor of death in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2011; 114:1471–1478.
  32. Brown JB, Stassen NA, Cheng JD, *et al.* Trauma center designation correlates with functional independence after severe but not moderate traumatic brain injury. *J Trauma* 2010; 69:263–269.
    - Jedna z nej důležitějších studií z poslední doby, která uvádí rozdílné výsledky léčby pacientů léčených podle doporučení American College of Surgeons v různých traumacentrech. Je zde vyslovena pochybnost týkající se podmínek a pravidel transportu pacientů se závažným TBI.
  33. Diedler J, Czosnyka M. Merits and pitfalls of multimodality brain monitoring. *Neurocrit Care* 2010; 12:313–316.
    - Vynikající přehled týkající se různých technologií intrakraniálního monitorování a jejich možných komplikací.
  34. Stocchetti N. Intracranial pressure, brain vessels, and consciousness recovery in traumatic brain injury. *Anesth Analg* 2009; 109:1726–1727.
    - Zajímavý článek, který se pokouší vyhodnotit význam monitorování centrálního nervového systému pro další odhad a předvídaní vývoje kómatu, uzdravení a stavu vědomí u sedovaných pacientů.
  35. Hu X, Glenn T, Scalzo F, *et al.* Intracranial pressure pulse morphological features improved detection of decreased cerebral blood flow. *Physiol Meas* 2010; 31:679–695.
  36. Hu X, Xu P, Asgari S, *et al.* Forecasting ICP elevation based on prescient changes of intracranial pressure waveform morphology. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010; 57:1070–1078.
  37. Carrera E, Kim DJ, Castellani G, *et al.* What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *J Neurotrauma* 2010; 27:317–324.
    - Přehled údajů.
  38. Kahraman S, Dutton RP, Hu P, *et al.* Automated measurement of 'pressure times time dose' of intracranial hypertension best predicts outcome after severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2010; 69:110–118.
    - Využití digitálního monitorování centrálního nervového systému a možnosti odvození různých indexů, které mohou být důležité pro odhad prognózy výsledného stavu pacientů se závažným TBI.
  39. Kahraman S, Dutton RP, Hu P, *et al.* Heart rate and pulse pressure variability are associated with intractable intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22:296–302.
  40. Rosenthal G, Sanchez-Mejia RO, Phan N, *et al.* Incorporating a parenchymal thermal diffusion cerebral blood flow probe in bedside assessment of cerebral autoregulation and vasoreactivity in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2011; 114:62–70.
  41. Diedler J, Karpel-Massler G, Sykora M, *et al.* Autoregulation and brain metabolism in the perihematomal region of spontaneous intracerebral hemorrhage: an observational pilot study. *J Neurol Sci* 2010; 295:16–22.
  42. Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, *et al.* Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010; 41:1963–1968.
    - Spektroskopie v oblasti blízké infračervenému světlu (NIS), běžně používaná při sledování pacientů s cévní mozkovou příhodou a subarachnoidálním krvácením, se jeví jako slibná metoda neinvazivního monitorování u pacientů s TBI.
  43. Rangel-Castilla L, Lara LR, Gopinath S, *et al.* Cerebral hemodynamic effects of acute hyperoxia and hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2010; 27:1853–1863.
    - Několik posledních sdělení zabývajících se běžnými intervenčními postupy v léčbě zvýšeného nitrolebního tlaku spolu s použitím měření  $pO_2$  v mozku.
  44. Meixensberger J, Dings J, Kuhnigk H, Roosen K. Studies of tissue  $PO_2$  in normal and pathological human brain cortex. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993; 59:58–63.
  45. Maloney-Wilensky E, Le Roux P. The physiology behind direct brain oxygen monitors and practical aspects of their use. *Childs Nerv Syst* 2010; 26:419–430.
    - Vynikající, nicméně poněkud zkrácený přehled zabývající se fyziologickým pozadím monitorování oxykličení mozkové tkáně.
  46. Oddo M, Frangos S, Maloney-Wilensky E, *et al.* Effect of shivering on brain tissue oxygenation during induced normothermia in patients with severe brain injury. *Neurocrit Care* 2010; 12:10–16.
  47. Fletcher JJ, Bergman K, Blostein PA, Kramer AH. Fluid balance, complications, and brain tissue oxygen tension monitoring following severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2010; 13:47–56.
  48. Drummond JC, Sturaitis MK. Brain tissue oxygenation during dexmedetomidine administration in surgical patients with neurovascular injuries. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22:336–341.
  49. Swanson EW, Mascitelli J, Stiefel M, *et al.* Patient transport and brain oxygen in comatose patients. *Neurosurgery* 2010; 66:925–931; diskuse 31–32.
  50. Weiner GM, Lacey MR, Mackenzie L, *et al.* Decompressive craniectomy for elevated intracranial pressure and its effect on the cumulative ischemic burden and therapeutic intensity levels after severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2010; 66:1111–1118; diskuse 8–9.
  51. Hartings JA, Strong AJ, Fabricius M, *et al.* Spreading depolarizations and late secondary insults after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2009; 26:1857–1866.
  52. Marshall GT, James RF, Landman MP, *et al.* Pentobarbital coma for refractory intra-cranial hypertension after severe traumatic brain injury: mortality predictions and one-year outcomes in 55 patients. *J Trauma* 2010; 69:275–283.
    - Článek revidující přístup k použití barbiturátů v léčbě refrakterní nitrolební hypertenze.
  53. Chamoun R, Suki D, Gopinath SP, *et al.* Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2010; 113:564–570.
  54. Lakshmanan R, Loo JA, Drake T, *et al.* Metabolic crisis after traumatic brain injury is associated with a novel microdialysis proteome. *Neurocrit Care* 2010; 12:324–336.
  55. Olivecrona M, Wildemyr Z, Koskinen LO. The apolipoprotein E epsilon4 allele and outcome in severe traumatic brain injury treated by an intracranial pressure-targeted therapy. *J Neurosurg* 2010; 112:1113–1119.
  56. Papa L, Akinyi L, Liu MC, *et al.* Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2010; 38:138–144.

# Tekutinová resuscitace pacientů s polytraumaty

Christian Ertmer, Tim Kampmeier, Sebastian Rehberg a Matthias Lange

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum  
Münster, Münster, Německo

Adresa pro korespondenci:  
Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lange, Klinik  
und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative  
Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster,  
Albert-Schweitzer-Str. 33, Münster D-48129,  
Deutschland  
E-mail: lange-m@anit.uni-muenster.de

Fluid resuscitation in multiple trauma patients  
*Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24:202–208  
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams  
& Wilkins

## Účel přehledu

Názory na tekutinovou resuscitaci zraněných pacientů s hemoragickým šokem nejsou v publikovaných pracích jednotné. Léčba těchto pacientů bývá často komplikována paralelním poraněním mozku. Tento článek shrnuje současné znalosti o bezkrevné tekutinové resuscitaci a o výběru vhodné tekutinové náhrady u nemocných s polytraumaty.

## Nové poznatky

U hemoragického šoku bez aktivního krvácení potvrzují současné zkušenosti účinnost tekutinové léčby. Z experimentálních i klinických údajů však vyplývá, že razantní objemová nálož je v případech nekontrolovaného krvácení nejen neúčinná, ale může být i škodlivá. Podání velkých objemů izotonických krystaloidů může vyvolat hypotermii, acidózu a zánětlivou reakci organismu. U pacientů s traumatickým poraněním mozku lze sice podáním hypertonických roztoků ovlivnit zánětlivou reakci i výši nitrolebního tlaku, avšak neovlivní se tím neurologické výsledné ukazatele ani mortalita.

## Souhrn

Prozatím nebyly provedeny žádné rozsáhlé studie, které by podpořily nebo odmítly používání bezkrevné tekutinové resuscitace u zraněných pacientů s hemoragickým šokem. Stále není jasné, jaký druh tekutinové náhrady je nejvhodnější, nicméně současné zkušenosti svědčí ve prospěch podávání hypertonických roztoků před krystaloidy. V léčbě pacientů s hemoragickým šokem také stále ještě nebyla dostatečně prokázána účinnost moderních izoonkotických koloidů. U pacientů se současným poraněním mozku je třeba zabránit hypotenzii. Podávání hypotonických roztoků se považuje za překonané. Podávání hypertonických roztoků naopak vykazuje kromě hemodynamické stabilizace i další příznivé účinky.

## Klíčová slova

hemoragický šok, permisivní hypotenze, tekutinová léčba, traumatické poranění mozku

## Úvod

Polytraumata představují celosvětově nejčastější příčinu úmrtí a invalidity dětí a mladých lidí. V roce 1990 zemřelo na tento typ poranění 5 milionů lidí a v průběhu dalších deseti let se očekává nárůst počtu zemřelých na 8 milionů každý rok [1]. Příčinou časného úmrtí během prvních 24 hodin po úrazu bývá u 50 % pacientů krvácení neovlivnitelné léčbou; dalším příčinám dominuje fatální poranění mozku [2]. Až v 56 % případech dochází k vykrvácení ještě v přednemocničním období. Za nejvyšší mortalitu během prvních 24 hodin odpovídá společný výskyt závažného krvácení a traumatického poranění mozku (traumatic brain injury, TBI) [2]. K pozdějšímu úmrtí pak dochází především v důsledku rozvoje sekundárního poranění mozku, sepse nebo multiorgánového selhání [3]. Oběhová

podpora a tekutinová léčba mají významný vliv na časně i na pozdní výsledky léčby zraněných pacientů. V závislosti na klinických podmínkách lze zvažovat různé léčebné postupy. V tomto článku se snažíme shrnout současné znalosti strategie tekutinové resuscitace pacientů s polytraumaty v časném a přednemocničním období. Léčebné postupy vycházejí z patofyziologických souvislostí, ale i z výsledků experimentálních studií a jsou založeny na klinických důkazech. Vzhledem k tomu, že v přednemocniční fázi nebývají krevní deriváty dostupné, zaměřujeme se pouze na bezkrevnou tekutinovou léčbu. Pro úplnost jsou pak zmíněny i doporučené postupy pro léčbu pacientů s polytraumaty včetně transfuzních protokolů, doporučené postupy pro rozšířenou neodkladnou resuscitaci (Advanced Trauma Life Support, ATLS) [4] a řada dalších literárních údajů na toto téma [5,6\*].



## Patofyziologie a další souvislosti tekutinové léčby v časně fázi onemocnění

Mnohočetná poranění (polytraumata) ohrožující život bývají většinou kombinací TBI či poranění míchy, zlomenin velkých kostí, ruptury břišních či hrudních orgánů nebo rozsáhlých poranění měkkých tkání. K rozvoji hemoragického šoku dochází nejčastěji u zlomeniny pánve nebo stehenní kosti, při ruptuře jater, sleziny či ledvin nebo také v důsledku rozsáhlých poranění velkých hrudních a břišních cév. V období bezprostředně po inzultu, zatím ještě v normovolemických podmínkách, může dojít ke zvýšení srdečního výdeje a krevního průtoku v důsledku bolesti, neklidu a uvolnění endogenních katecholaminů. Tato reakce organismu umocní ve svých důsledcích velikost výsledné krevní ztráty [7]. S rozvojem hypovolémie dochází vlivem uvolněných endogenních vazokonstrikčních látek k redistribuci krve z periferie a z místa krvácení směrem k životně důležitým orgánům, k nimž patří srdce, plíce a mozek, což může přispět ke zmírnění celkové ztráty krve [8]. Tento mechanismus na jedné straně zabraňuje časněmu vykrvácení již na místě nehody, na straně druhé ovšem může hypoperfuzi periferních tkání v pozdějším období spustit kaskádu reakcí, které vedou až k projevům multiorganového selhání [9].

Hlavním cílem péče o pacienty s polytraumaty je – vzhledem k fatálním následkům nekontrolovaného krvácení – dosažení časně hemostázy [5\*,6\*]. Krvácení z otevřených ran a diafyzárních zlomenin je možné ovlivnit přímou kompresí, znehybněním nebo naložením turniketu. Kompresi nepřístupné zlomeniny pánve a ruptury břišních nebo hrudních orgánů však často vedou k rozvoji nekontrolovaného hemoragického šoku [6\*]. Je důležité si uvědomit, že účelnost tekutinové léčby v časně fázi závisí také na možnostech zajištění účinné hemostázy. Je třeba zdůraznit, že tekutinová léčba může v časně fázi přechodně zlepšit objemovou náplň řečiště, nicméně sama o sobě krvácení neovlivní. Z tohoto důvodu nebylo možné jednoznačně uznat přínos tekutinové resuscitace u nemocných s polytraumaty [10–12]. Protože krevní deriváty nebývají obvykle bezprostředně po úrazu k dispozici, dochází v průběhu přednemocniční tekutinové léčby k významné diluci krevních elementů, trombocytů a koagulačních faktorů. Tím se potenciálně zvyšuje riziko dalšího krvácení. Kromě toho se během masivní tekutinové resuscitace zvyšuje hydrostatický tlak na vznikající krevní koagulum, což může způsobit obnovení krvácení. V závislosti na množství a typu podaných tekutin dochází k rozvoji a zhoršování metabolické acidózy z důvodu nedostatku bikarbonátu [13]. Podání velkého množství roztoků skladovaných při pokojové teplotě jen dále prohlubuje již existující hypotermii [14]. Všechny tyto nežádoucí účinky tekutinové léčby mohou významně přispívat k rozvoji smrtelné triády – hypotermie, acidózy a koagulopatie. Stav může být ještě zhoršován hypokalcémií, hemodilucí a hyperchlorémií, které se rozvíjejí v závislosti na typu podané tekutiny [14].

## Klíčové body

- Stále nejsou k dispozici důkazy, které by podpořily podávání bezkrevných přípravků k objemové resuscitaci v případě nekontrolovaného hemoragického šoku.
- Hypotonické či izotonické krystaloidy podané při hemoragickém šoku mohou mít kromě hemodilučního účinku i další nežádoucí účinky.
- Hypertonické roztoky mohou být přínosné nejen z hlediska oběhové stabilizace, ale také z hlediska zánettlivé a imunologické odpovědi organismu na poranění.
- Některé studie sice naznačují, že podání hypertonic- kých roztoků je prospěšné zejména pro pacienty s TBI, avšak současné klinické zkušenosti nespědí pro zlepšení neurologických výsledků.

Péče o pacienty s polytraumaty je často komplikována současně přítomným TBI; to sice většinou nebývá spojeno s velkou krevní ztrátou, významně však ovlivňuje prognózu pacienta rozsahem poškození mozkové tkáně, jeho hypoperfuzi a nedostatečnou dostupností kyslíku. Nitrolební krvácení a časně se rozvíjející otok mozku zvyšují nitrolební tlak, což vede ke kritickému poklesu mozkového perfuzního tlaku [15]. Ve velmi časně fázi po inzultu může mozek fungovat normálně. Avšak již počínající hypovolémie nebo rozvoj mozkového otoku mohou vést k somnolenci a poruše dýchání. Omezená mozková perfuze a snížená dodávka kyslíku vedou k rozvoji hypoxie, hyperkapnie a systémové arteriální hypotenze. Ztráta vědomí, nedostatečná ventilace a tím další pokles mozkové perfuze vytvářejí „začarovaný kruh“, který v konečné fázi může vést až k úmrtí jedince již na místě nehody [16,17]. Z tohoto důvodu je tedy u pacientů s TBI zcela zásadní podmínkou udržení arteriální normotenze. K udržení dostatečného mozkového perfuzního tlaku během pokračujícího krvácení bývá nevyhnutelné podání objemové náhrady. Vzhledem k tomuto možnému rozporu mezi potřebou doplnění oběhu tekutinami k udržení dostatečného mozkového perfuzního tlaku a potřebou omezení tekutin ke zmenšení krevních ztrát je péče o pacienty s TBI a nekontrolovaným krvácením obzvláště složitá a náročná.

## Preklinické a klinické údaje o tekutinové a farmakologické léčbě pacientů s masivním krvácením

Účinnost masivní tekutinové léčby byla na zvířecích modelech zkoumána výhradně v podmínkách kontrolované krevní ztráty, například odběrem definovaného množství krve, které se projevilo určitým poklesem arteriálního tlaku [18–20]. V podmínkách nekontrolovaného hemoragického šoku však razantní tekutinová léčba vždy způsobí diluci krevních komponent a zvýšení srdečního výdeje, což ve svých důsledcích zvětší celkovou krevní ztrátu. Výsled-

ky řady studií penetrujícího břišního poranění nebo poranění velkých cév s následným nekontrolovaným hemoragickým šokem na zvířecích modelech ukazují, že razantní tekutinová léčba vede v porovnání s minimální intervencí s ohledem na přežití a následnou definitivní chirurgickou léčbu ke stejnému či spíše horšímu výsledku [21–28]. Výsledky rozsáhlé observační studie, do níž bylo zařazeno 6 855 zraněných pacientů, sice naznačily, že počáteční arteriální hypotenze představuje jeden z nezávislých rizikových faktorů mortality, avšak tekutinová léčba zaměřená na zvýšení krevního tlaku nemá na celkové výsledky léčby žádný vliv, a to bez ohledu na výchozí skóre závažnosti poranění (Injury Severity Score, ISS) [10]. U 598 pacientů s penetrujícím poraněním hrudníku bylo okamžité podání tekutinové náhrady v porovnání se skupinou pacientů, u nichž byla tekutinová léčba zahájena až během chirurgického výkonu, spojeno s vyšší mortalitou během hospitalizace a s vyšší četností následných komplikací [29]. Tato zjištění byla zvláště patrná u pacientů s penetrujícím poraněním hrudníku.

Ke zmírnění nežádoucích účinků tekutinové léčby při masivním krvácení je možné použít koncepci permisivní hypotenze, která je založena na omezení přívodu tekutin a při níž je v případě hypotenze ohrožující život k dosažení dostatečného arteriálního tlaku využito vazokonstrikčních látek. Optimální hodnota krevního tlaku nebyla doposud definována [27,30,31] a je nepochybně závislá na charakteru poranění a na přítomných komorbiditách daného pacienta. V této souvislosti se objevují důkazy o příznivém účinku podání arginin-vazopresinu a o jeho vlivu na zvýšení krevního tlaku i v případě refrakterního hemoragického šoku, kdy pacient nereaguje na objemovou léčbu ani na podání katecholaminů. Příznivý účinek arginin-vazopresinu zřejmě spočívá v jeho působení na distribuci krevního proudu směrem od místa poranění. Na prasečím modelu s penetrujícím poraněním jater podání arginin-vazopresinu významně zlepšilo přežití v porovnání s placebem a tekutinovou léčbou [22,23]. V souladu s výsledky těchto experimentů byl pozorován příznivý účinek arginin-vazopresinu i u pacientů s hemoragickým šokem ohrožujícím život a s oběhovým selháním, kteří nereagovali na objemovou a katecholaminovou podporu [32–34]. V současné době probíhá mezinárodní multicentrická studie, která hodnotí vliv podání arginin-vazopresinu (10 IU) v porovnání s placebem (až tři injekce fyziologického roztoku intravenózně podané po pěti minutách) u pacientů s traumatickým hemoragickým šokem ihned po přijetí do nemocnice (studie VITRIS – [www.vitris.at](http://www.vitris.at); [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov): NCT00379522).

## Roztoky používané k objemové resuscitaci

Dostupné roztoky používané k objemové resuscitaci se dělí na krystaloidy a koloidy. Krystaloidy dále dělíme na roztoky hypotonické, izotonické a hypertonické, koloidy pak na endogenní/přirozené (lidský albumin) a syn-

tetické (dextran, želatina, hydroxyetylskrob). Syntetické koloidy existují ve formě starších hyperonkotických roztoků [např. 10% hydroxyetylskrob (HES) 200/0,5 nebo 10% dextran 40], ale i modernějších izoonkotických přípravků (např. 6% HES 130/0,4 nebo 130/0,42). Jednotlivé přípravky se samozřejmě mohou významně lišit, co se týče účinnosti i bezpečnosti.

## Izotonické krystaloidy

Izotonické solné roztoky nebo dnes spíše izotonické vyvážené („balancované“) krystaloidní roztoky představují základní volbu v objemové resuscitační léčbě pacientů s polytraumaty [35]. Celá řada studií však opakovaně prokázala, že izotonické krystaloidy mají množství nežádoucích účinků.

Podáním velkého množství krystaloidů rychlou infuzí během léčby hypovolemického hemoragického šoku se sice přechodně dosáhne zvýšení krevního tlaku, avšak vzhledem k povaze krystaloidů jich větší část (u zdravých dobrovolníků až téměř 80 %) již během prvních minut po infuzi unikne do extracelulárního prostoru [36]. Únik tekutiny z intravaskulárního prostoru může být ještě podpořen dysfunkcí cévního endotelu, zvýšenou propustností cévní stěny (kapilární „leak“) a narůstajícím extracelulárním edémem, tedy mechanismy, které se v šokových stavech běžně uplatňují [37]. Lze tedy říci, že čím je poranění závažnější, tím je podání krystaloidů méně účinné.

Přechodný hemodynamický přínos izotonických krystaloidů je však do jisté míry anulován dilucí buněčných i nebuněčných krevních komponent. Pravděpodobně nejdůležitější nežádoucí účinek krystaloidů ale spočívá v tom, že přechodným zvýšením systémového i mikrovaskulárního průtoku dochází k určitému stupni reperfuze poškození, které je v důsledku krátkého poločasu krystaloidů rychle opět vystřídáno ischemií [38]. Podání krystaloidů také prohlubuje již existující metabolickou acidózu v důsledku nedostatku bikarbonátu [13]. Přestože je tento účinek nejvýraznější u izotonického fyziologického roztoku, i moderní vyvážené roztoky potřebují určitý čas k nitrobuněčné přeměně aniontů (např. laktátu, acetátu nebo malátu) na bikarbonát. I v tomto případě pak platí, že čím je poranění závažnější, tím zásadněji je narušen buněčný metabolismus. I podání infuze krystaloidu tedy bude mít za následek další prohloubení acidózy. Acidóza navíc sama o sobě zhoršuje buněčný metabolismus a představuje jeden z hlavních faktorů vzniku traumatem navozené koagulopatie [39]. Velké objemy studených krystaloidních roztoků také zásadně ovlivňují teplotu tělesného jádra, čímž významně přispívají k rozvoji koagulopatie, která pak nepříznivě ovlivňuje výsledný stav pacienta [40\*].

Výše uvedené nežádoucí účinky krystaloidů ve svých důsledcích přispívají k rozvoji orgánové dysfunkce, týkající se především plicního parenchymu. V tomto ohledu míra pozitivní bilance tekutin koreluje s výskytem a závažností akutního syndromu dechové tísně, včetně celkové mortality

ty [41,42]. I otok a prosáknutí tkání, k nimž po podání velkých objemů krystaloidů nevyhnutelně dochází, nepříznivě ovlivňují funkce a propustnost střevní sliznice, funkce ledvin, ale také hojení ran [43,44].

### Izoonkotické koloidy

Mezi izoonkotické koloidy patří především 6% roztoky HES, 6% roztoky dextransu, 3–4% roztoky želatiny a také 4–6% roztoky lidského albuminu. Každodenní používání albuminu je však limitováno jeho vysokou cenou, omezenou trvanlivostí, ale i nedostatkem klinických údajů, které by prokázaly jeho přednosti oproti jiným koloidům. Ve studii SAFE (Saline Albumin Fluid Evaluation) bylo navíc podání albuminu pacientům s TBI spojeno s horším výsledným stavem [35]. I proto jsou roztoky lidského albuminu pro účely tekutinové resuscitace mimo nemocniční podmínky používány jen vzácně. I další syntetické koloidy – dextransy – mají nežádoucí účinky na koagulační systém a funkce ledvin. Používání roztoků želatiny je limitováno i jejich nedostatečným objemovým účinkem a také vysokým rizikem rozvoje anafylaktické reakce [45\*]. V současné době jsou celoevropsky nejpoužívanějšími syntetickými koloidy moderní izoonkotické roztoky HES [46]. Roztoky první generace na bázi hydroxyetylškrobu (např. 6% HES 600/0,75; Hespan® či Hextend®) byly pro lékařské účely v přednemocniční úrazové péči navrhovány již před 20 lety v doporučeních „Tactical Combat Casualty Care“ (TCCC; <http://www.itstactical.com/medcom/tccc-medcom/2010-tccc-tactical-combat-casualty-care-guidelines>). Výhody koloidních roztoků oproti izotonickým krystaloidům spočívají ve větším objemovém účinku, který se blíží 100 % [45\*] a který umožňuje rychlejší náhradu objemu plazmy menším objemem, a dále v menším zatížení resuscitačních batohů. Ačkoliv výrazně delší poločas roztoků HES oproti krystaloidům je při příjmových časech do 15 minut [10] v běžné civilní péči nepodstatný, při několikahodinových transpotech z místa nehody může být tato skutečnost významná. Řada studií také prokázala, že roztoky HES představují bezpečnou a účinnou alternativu tekutinové resuscitace, kterou lze doporučit ke zvládnutí hemoragického šoku [47,48].

Je však nutné počítat s tím, že zvýšením objemu krve dosaženého pomocí koloidních roztoků může následně dojít i ke zvýšení krevního průtoku v místě poranění. Neuvážené podání koloidů tak může zhoršit nebo obnovit krvácení obdobným mechanismem jako u krystaloidů. To potvrzují i některé experimenty provedené na prasečích modelech, při kterých bylo prokázáno, že podání koloidů pacientům s polytraumaty v rámci tekutinové resuscitace je spojeno s vyšším výskytem koagulopatie a s vyšší mortalitou [49]. Dextransy a roztoky HES první a druhé generace navíc samy zasahují do koagulačních dějů tím, že obalí povrch trombocytů, způsobí hemodiluci a přímo inhibují koagulační faktory [45\*,50]. U roztoků HES třetí generace (6% HES 130/0,4 nebo 130/0,42) nebylo během doposud provedených výzkumů prokázáno žádné nežádoucí ovliv-

nění hemostázy (kromě hemodiluce) [51,52]. Experimentální údaje o použití moderních syntetických koloidních roztoků [20,53,54] vyznívají poměrně slibně. Jednoznačný průkaz jejich bezpečnosti a účinnosti při zvládnutí nekontrolovaného hemoragického šoku však musí přinést až budoucí velké studie.

### Hypertonické roztoky

Hypertonické roztoky odpovídají svým složením 7,2–7,5% vodnému roztoku kuchyňské soli. Dostupnost komerčně vyráběných hypertonických krystaloidů je omezená. Moderní hypertonické resuscitační roztoky obsahují buď HES (6% HES 200/0,5; HyperHAES®), nebo dextran (HSD) rozpuštěný ve 250 ml hypertonického solného roztoku.

Vysoký obsah soli vede k velkému osmotickému tlaku, který se pohybuje kolem 2 500 mOsmol/l. Intravenózní podání hypertonického roztoku způsobí přesun extracelulární a intracelulární vody intravaskulárním směrem, přičemž objemový účinek těchto roztoků je větší než aplikovaný objem [55]. Hemodynamickému účinku těchto roztoků může bezprostředně předcházet krátká epizoda vazodilatace s poklesem krevního tlaku. Mezi důležité výhody hypertonických roztoků patří jejich velký objemový účinek, omezená tvorba otoků a znatelné zmenšení velikosti a zátěže resuscitačních batohů. Experimentální i klinické údaje z poslední doby navíc naznačují, že hypertonické roztoky mohou působit i protizánětlivě [56,57] a imunomodulačně [58]. Tím by mohly významně ovlivnit průběh poresuscitačního období a snad i omezit rozvoj orgánového selhání [59–61]. V porovnání s běžnou léčbou se v tomto případě změny v mikrocirkulaci upravují v důsledku osmotického zmenšení otoku endotelových buněk [55]. Kombinace schopnosti rychle nahradit objem plazmy spolu s příznivým imunologickým účinkem činí z hypertonických solných roztoků optimální alternativu v resuscitaci a léčbě hemoragického šoku [59,61]. Je také třeba si uvědomit, že zmenšení celkového podaného objemu znamená i nižší výskyt iatrogeně vytvořené hypotermie.

Podobně jako u syntetických koloidů však i zde platí, že neexistují velké klinické studie, které by zkoumaly použití hypertonických roztoků v léčbě nezvládnutého hemoragického šoku. Na základě skutečnosti, že po podání hypertonických solných roztoků dochází ke zvětšení objemu plazmy a k vzestupu krevního tlaku i srdečního výdeje, se můžeme domnívat, že i tyto roztoky mohou ve výsledku vést ke zvětšení krevní ztráty nebo k obnově krvácení z důvodu zvýšeného tlaku v kapilárách [62]. Dalším rizikem spojeným s podáváním hypertonických solných roztoků je častý výskyt hyperchloremické acidózy a také možnost vzniku extracelulární a intracelulární dehydratace, které následně vyžadují podání velkého množství izotonických krystaloidních roztoků. Potenciálně hrozící hypernatrémie nebo rozvoj centrální pontinní myelinolýzy nebyly během dosavadních klinických studií u pacientů s polytraumaty pozorovány.

## Traumatické poranění mozku

Péče o pacienty s polytraumaty, kteří současně utrpěli TBI, je obtížná a náročná. U poranění tohoto typu je třeba zvážit na jedné straně možné výhody permisivní hypotenze a omezení tekutin a na straně druhé riziko fatálních následků mozkové hypoperfuze [63]. Vzhledem k vysoké prevalenci neurologických poškození u pacientů s polytraumaty je třeba při volbě resuscitačních postupů vždy zohledňovat typ poranění. Je však jisté, že podání hypotonických roztoků je v těchto situacích již překonané především z důvodu nebezpečí vzniku intracelulárního edému a nárůstu nitrolebního tlaku [64,65]. U pacientů s poraněním mozku bylo opakovaně zkoušeno podání hypertonických solných roztoků, především pro jejich příznivý vliv na otok buněk a na nitrolební objem a tlak [56,58,60,65,66\*\*,67]. Do žádné z citovaných studií však překvapivě nebyli zařazeni pacienti s nejfatálnější prognózou, tedy nemocní s TBI a se současným nezvládnutým hemoragickým šokem. Většina posledně zmíněných studií prokázala příznivý účinek hypertonických solných roztoků v porovnání s izotonickými krystaloidy. Sledovanými parametry byly ovlivnění nitrolebního tlaku [65], koncentrace biomarkerů neuronální léze [60], známky zánětu [58] a aktivace leukocytů [56]. Výsledky nejnovější velké randomizované kontrolované studie však neprokázaly v souvislosti s podáváním hypertonických solných roztoků (v porovnání s izotonickými) pacientům s TBI sledovaným po dobu půl roku zlepšení neurologických výsledků ani přežití [66\*\*]. Stojí za zmínku, že pacienti s hemoragickým šokem nebyli do zmíněné studie zařazeni.

## Současná doporučení pro tekutinovou léčbu pacientů s polytraumaty

Doporučené postupy pro rozšířenou neodkladnou resuscitaci vypracované výborem společnosti American College of Surgeons pro trauma [Advanced Trauma Life Support (ATLS) – Course for Physicians, American College of Surgeons, 1997] navrhují podat pacientům s traumatem 2 litry krystaloidního roztoku. Je pozoruhodné, že tato doporučení jsou založena spíše na tradičních postupech a názorech odborníků než na vědeckých důkazech. Stanovení předem definovaného množství infuzní tekutiny se odůvodňuje tím, že bude podána pacientům s hemoragickým šokem bez aktivního krvácení. U pacientů, kteří na tuto objemovou výzvu nereagují, se tak snaže odhalí pokračující nekontrolované krvácení. Hlavním nedostatkem tohoto doporučení je, že jde o poměrně velké množství krystaloidního roztoku, které může být podáno i pacientům s méně závažným poraněním, u nichž není tak velká objemová náhrada nutná. Kromě toho je podání velkých objemů krystaloidních roztoků provázeno řadou nežádoucích účinků, jak již bylo zmíněno výše. Nedávno provedená revize doporučení ATLS klade důraz na důležitost zvládnutí krvácení a použití hy-

pertonických roztoků jako alternativy k dosud používaným izotonickým krystaloidům [4].

Naproti tomu aktuální doporučení TCCC navrhují podat pacientům v šoku 500 ml roztoku HES (Hextend®), a pokud nedojde za 30 minut po prvním podání k adekvátní oběhové odpovědi, tento postup zopakovat. Infuze většího objemu než 1 000 ml tekutin se nedoporučuje. Doporučení TCCC v souladu s doporučeními ATLS zdůrazňují, že hlavním opatřením resuscitační péče o zraněné pacienty musí být v první řadě zvládnutí krvácení.

## Závěr

Rozsáhlých studií, které by hodnotily používání bezkrevných složek tekutinové resuscitace během zvládnutí hemoragického šoku, bylo do dnešních dnů provedeno jen málo. Máme však k dispozici řadu preklinických i klinických důkazů, jež dokumentují nežádoucí účinky tekutinové nálože, která je podávána v rámci zvládnutí krvácení v přednemocničním období [21–28]. Ve světle našich současných poznatků se zdá vhodné odložit tekutinovou resuscitaci na dobu definitivního ošetření zdroje krvácení, alespoň v běžných civilních podmínkách, kde bývá doba transportu z místa úrazu do nemocnice krátká. Ve ztížených podmínkách, kdy je doba transportu prodloužená a tak je odloženo i definitivní chirurgické ošetření, je možné vyhodnotit reakci pacienta na objemovou nálož podáním přibližně dvou jednotek tekutiny. Platí to především u pacientů s hypotenzí ohrožující život (v souladu s doporučeními ATLS či TCCC) [4,68]. Optimální typ tekutinové náhrady zatím nebyl jednoznačně definován, existují však důkazy, které před roztoky krystaloidními doporučují použít roztoky hypertonické. V léčbě hemoragického šoku nebyla dosud dostatečně upřesněna ani úloha moderních izoonkotických koloidů. Resuscitační péče o pacienty s polytraumaty se současným TBI je velmi náročná. U těchto pacientů je nutné zabránit arteriální hypotenzii. Podávání hypotonických roztoků je dnes již překonané. Aplikaci hypertonických roztoků lze dosáhnout hemodynamické stabilizace a zároveň příznivě ovlivnit protizánětlivé a imunomodulační procesy [56,58,60,65]. Nedávno provedená rozsáhlá randomizovaná klinická studie však neprokázala, že by podání hypertonických roztoků u hemodynamicky stabilizovaných pacientů s TBI zlepšilo jejich neurologické výsledky [66\*\*].

## Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498–1504.
2. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006; 60 (Suppl 6):S3–S11.

3. Stewart RM, Myers JG, Dent DL, *et al.* Seven hundred fifty-three consecutive deaths in a level I trauma center: the argument for injury prevention. *J Trauma* 2003; 54:66–70; diskuse 70–71.
4. Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, *et al.* Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *J Trauma* 2008; 64:1638–1650.
5. Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Current trends in resuscitation strategy for the multiply injured patient. *Injury* 2009; 40 (Suppl 4):S27–S35.
  - Přehledový článek informuje o současných trendech léčby v úvodní fázi péče o pacienty s polytraumaty.
6. Duchesne JC, McSwain NE Jr, Cotton BA, *et al.* Damage control resuscitation: the new face of damage control. *J Trauma* 2010; 69:976–990.
  - Článek pojednává o postupech „damage control“ resuscitace jako nedílné součásti „damage control“ strategie v péči o pacienty s polytraumaty.
7. Kelman GR. Cardiac output in shock. *Int Anesthesiol Clin* 1969; 7:739–757.
8. Moss GS, Saletta JD. Traumatic shock in man. *N Engl J Med* 1974; 290:724–726.
9. Regel G, Stalp M, Lehmann U, *et al.* Prehospital care, importance of early intervention on outcome. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 110:71–76.
10. Kaweski SM, Sise MJ, Virgilio RW. The effect of prehospital fluids on survival in trauma patients. *J Trauma* 1990; 30:1215–1218; diskuse 1218–1219.
11. Kwan I, Bunn F, Roberts I. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002245.
12. Smith JP, Bodai BI, Hill AS, *et al.* Prehospital stabilization of critically injured patients: a failed concept. *J Trauma* 1985; 25:65–70.
13. Constable PD. Hyperchloremic acidosis: the classic example of strong ion acidosis. *Anesth Analg* 2003; 96:919–922.
14. Tieu BH, Holcomb JB, Schreiber MA. Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J Surg* 2007; 31:1055–1064.
15. Alberico AM, Ward JD, Choi SC, *et al.* Outcome after severe head injury: relationship to mass lesions, diffuse injury, and ICP course in pediatric and adult patients. *J Neurosurg* 1987; 67:648–656.
16. Lobato RD, Rivas JJ, Gomez PA, *et al.* Head-injured patients who talk and deteriorate into coma: analysis of 211 cases studied with computerized tomography. *J Neurosurg* 1991; 75:256–261.
17. Williams LF Jr. Hemorrhagic shock as a source of unconsciousness. *Surg Clin North Am* 1968; 48:263–272.
18. Dar DE, Soustiel JF, Zaaroor M, *et al.* Moderate Ringer's lactate solution resuscitation yields best neurological outcome in controlled hemorrhagic shock combined with brain injury in rats. *Shock* 2010; 34:75–82.
19. Vincenzi R, Cepeda LA, Pirani WM, *et al.* Small volume resuscitation with 3% hypertonic saline solution decrease inflammatory response and attenuates end organ damage after controlled hemorrhagic shock. *Am J Surg* 2009; 198:407–414.
20. Chen S, Zhu X, Wang Q, *et al.* The early effect of Voluven, a novel hydroxyethyl starch (130/0.4), on cerebral oxygen supply and consumption in resuscitation of rabbit with acute hemorrhagic shock. *J Trauma* 2009; 66:676–682.
21. Gross D, Landau EH, Klin B, *et al.* Treatment of uncontrolled hemorrhagic shock with hypertonic saline solution. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:106–112.
22. Raedler C, Voelckel WG, Wenzel V, *et al.* Treatment of uncontrolled hemorrhagic shock after liver trauma: fatal effects of fluid resuscitation versus improved outcome after vasopressin. *Anesth Analg* 2004; 98:1759–1766.
23. Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, Raedler C, *et al.* Vasopressin, but not fluid resuscitation, enhances survival in a liver trauma model with uncontrolled and otherwise lethal hemorrhagic shock in pigs. *Anesthesiology* 2003; 98:699–704.
24. Chudnofsky CR, Dronen SC, Syverud SA, *et al.* Early versus late fluid resuscitation: lack of effect in porcine hemorrhagic shock. *Ann Emerg Med* 1989; 18:122–126.
25. Krausz MM, Bar-Ziv M, Rabinovici R, *et al.* 'Scoop and run' or stabilize hemorrhagic shock with normal saline or small-volume hypertonic saline? *J Trauma* 1992; 33:6–10.
26. Kowalenko T, Stern S, Dronen S, *et al.* Improved outcome with hypotensive resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model. *J Trauma* 1992; 33:349–353; diskuse 361–362.
27. Stern SA, Dronen SC, Birrer P, *et al.* Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann Emerg Med* 1993; 22:155–163.
28. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, *et al.* Use of hypertonic saline/dextran versus lactated Ringer's solution as a resuscitation fluid after uncontrolled aortic hemorrhage in anesthetized swine. *Ann Emerg Med* 1992; 21:1077–1085.
29. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, *et al.* Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994; 331:1105–1109.
30. Dubniks M, Persson J, Grande PO. Effect of blood pressure on plasma volume loss in the rat under increased permeability. *Intensive Care Med* 2007; 33:2192–2198.
31. Dunser MW, Ruokonen E, Pettila V, *et al.* Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 2009; 13:R181.
32. Krismer AC, Wenzel V, Voelckel WG, *et al.* Employing vasopressin as an adjunct vasopressor in uncontrolled traumatic hemorrhagic shock: three cases and a brief analysis of the literature. *Anesthesiol* 2005; 54:220–224.
33. Sharma RM, Setlur R. Vasopressin in hemorrhagic shock. *Anesth Analg* 2005; 101:833–834.
34. Yeh CC, Wu CT, Lu CH, *et al.* Early use of small-dose vasopressin for unstable hemodynamics in an acute brain injury patient refractory to catecholamine treatment: a case report. *Anesth Analg* 2003; 97:577–579.
35. Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, *et al.* Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2007; 357:874–884.
36. Carey JS, Scharschmidt BF, Culliford AT, *et al.* Hemodynamic effectiveness of colloid and electrolyte solutions for replacement of simulated operative blood loss. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 131:679–686.
37. 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.
38. Owens TM, Watson WC, Prough DS, *et al.* Limiting initial resuscitation of uncontrolled hemorrhage reduces internal bleeding and subsequent volume requirements. *J Trauma* 1995; 39:200–207; diskuse 208–209.
39. Lier H, Krep H, Schroeder S, *et al.* Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma* 2008; 65:951–960.
40. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009; 67:202–208; diskuse 208–209.
  - Článek shrnuje patofyziologické souvislosti traumatem navozené koagulopatie, která je rozhodujícím činitelem mortality.
41. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, *et al.* Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:924–929.
42. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, *et al.* Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564–2575.
43. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, *et al.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12:R74.
44. Attuwaybi B, Kozar RA, Gates KS, *et al.* Hypertonic saline prevents inflammation, injury, and impaired intestinal transit after gut ischemia/reperfusion by inducing heme oxygenase 1 enzyme. *J Trauma* 2004; 56:749–758; diskuse 758–759.
45. Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H, *et al.* Relevance of nonalbumin colloids in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23:193–212.
  - Přehledový článek komplexně popisuje dostupné resuscitační roztoky a jejich použitelnost a indikace v intenzivní medicíně.
46. Schortgen F, Deye N, Brochard L. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 2004; 30:2222–2229.
47. Shatney CH, Deepika K, Militello PR, *et al.* Efficacy of hetastarch in the resuscitation of patients with multisystem trauma and shock. *Arch Surg* 1983; 118:804–809.
48. Nagy KK, Davis J, Duda J, *et al.* A comparison of pentastarch and lactated Ringer's solution in the resuscitation of patients with hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1993; 40:289–294.
49. 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.
50. Ljungstrom KG. The antithrombotic efficacy of dextran. *Acta Chir Scand Suppl* 1988; 543:26–30.
51. Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, *et al.* A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47:1207–1215.
52. Chong Sung K, Kum Suk P, Mi Ja Y, *et al.* Effects of intravascular volume therapy using hydroxyethyl starch (130/0.4) on postoperative bleeding and transfusion requirements in children undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:108–111.
53. Balkamou X, Xanthos T, Stroumpoulis K, *et al.* Hydroxyethyl starch 6% (130/0.4) ameliorates acute lung injury in swine hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2010; 113:1092–1098.
54. Liang L, Xu G, Zhang Y, *et al.* Resuscitation with hydroxyethyl starch solution prevents bone marrow mononuclear apoptosis in a rat trauma-hemorrhagic shock model. *J Trauma* 2010; 68:655–661.
55. Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, *et al.* Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 1988; 255:H629–H637.
56. Bulger EM, Cuschieri J, Warner K, *et al.* Hypertonic resuscitation modulates the inflammatory response in patients with traumatic hemorrhagic shock. *Ann Surg* 2007; 245:635–641.
57. Deree J, Martins JO, Leedom A, *et al.* Hypertonic saline and pentoxifylline reduces hemorrhagic shock resuscitation-induced pulmonary inflammation through attenuation of neutrophil degranulation and proinflammatory mediator synthesis. *J Trauma* 2007; 62:104–111.
58. Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, *et al.* The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Ann Surg* 2006; 243:47–57.
59. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, *et al.* Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for posttraumatic hypotension: the USA multicenter trial. *Ann Surg* 1991; 213:482–491.
60. Baker AJ, Rhind SG, Morrison LJ, *et al.* Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma* 2009; 26:1227–1240.
61. Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, *et al.* Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Surgery* 1997; 122:609–616.
62. Dubick MA, Bruttig SP, Wade CE. Issues of concern regarding the use of hypertonic/hyperoncotic fluid resuscitation of hemorrhagic hypotension. *Shock* 2006; 25:321–328.
63. Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Hypoxia and hypotension, the 'lethal duo' in traumatic brain injury: implications for prehospital care. *Intensive Care Med* 2008; 34:402–404.

64. Shackford SR, Zhuang J, Schmoker J. Intravenous fluid tonicity: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J Neurosurg* 1992; 76:91–98.
65. Simma B, Burger R, Falk M, *et al.* A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998; 26:1265–1270.
66. Bulger EM, May S, Brasel KJ, *et al.* Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1455–1464.
- Nedávno provedená multicentrická studie, v níž se nepodařilo prokázat zlepšení neurologických výsledků u pacientů s TBI, jimž byly podávány infuze hypertonických roztoků.
67. Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, *et al.* Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *J Trauma* 1998; 44:50–58.
68. American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support (ATLS): Course for Physicians.* American College of Surgeons; 1997.

# Prevence perioperační hluboké žilní trombózy – co je a co není účinné a ovlivňuje to příznivě výsledný stav?

Charles Marc Samama a Anne Godier

Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale,  
Hôpital Hôtel-Dieu, Assistance Publique – Hôpitaux  
de Paris, L'Université Paris Descartes, Paříž, Francie

Adresa pro korespondenci: Prof. Charles Marc  
Samama, Service d'anesthésie-réanimation  
chirurgicale, Hôpital Hôtel-Dieu, Assistance  
Publique – Hôpitaux de Paris, 1, place du Parvis  
de Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 4, France  
E-mail: marc.samama@htd.aphp.fr

Perioperative deep vein thrombosis prevention:  
what works, what does not work and does it improve  
outcome?

**Curr Opin Anaesthesiol** 2011; 24:166–170  
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams  
& Wilkins

## Účel přehledu

Kriticky posoudit poměr přínosu a rizik některých strategií profylaxe žilního tromboembolismu.

## Nové poznatky

Přibývá důkazů o tom, že používání elastických punčoch s odstupňovanou kompresí není u pacientů s interními onemocněními účinné. Některé chirurgické výkony, například bariatrické operace, vyžadují pozornost vzhledem k vysokému riziku žilního tromboembolismu a vzhledem k tomu, že není k dispozici dostatečné množství údajů podložených důkazy týkajících se její profylaxe. Prodloužená profylaxe žilního tromboembolismu, jejíž účinnost již byla prokázána u operací břicha a pánve pro karcinom, se u těchto pacientů právě vyhodnocuje. Ráz klinické praxe brzy změní nová perorální antikoagulancia, ale některé otázky zatím nebyly zodpovězeny: neexistence antidot, nepoužívání monitorování, absence standardizace perioperačního „přemostění“ u pacientů užívajících léčebné dávky těchto látek, jež navíc dosud nebyly testovány u pacientů s chatrným zdravím, u nichž se lze obávat zvýšeného rizika krvácení. Na pomoc lékařům při rozhodování je však k dispozici velké množství různých doporučení.

## Souhrn

Studie hodnotící poměr přínosu a rizik používání elastických punčoch s odstupňovanou kompresí by se nyní měly provést i u pacientů podstupujících chirurgický výkon. Zvýšení a rozdělení antikoagulační dávky (zejména nízkomolekulárního heparinu) na dvě injekce denně by mohlo být doporučováno v bariatrické chirurgii a u morbidně obézních pacientů. Nová antikoagulancia by se měla také zkusit podle zásad doporučených Evropskou lékovou agenturou (EMA) i u některých zvláštních populací. Metodologie klinických zkoušek v profylaxi žilního tromboembolismu se musí posunout kupředu vzhledem k volbě sporných zástupných sledovaných parametrů, jako je asymptomatická žilní trombóza, a k diskutovaným problémům při hodnocení závažného krvácení.

## Klíčová slova

doporučení, elastické punčochy s odstupňovanou kompresí, krvácení, nová antikoagulancia, žilní tromboembolismus

## Úvod

Žilní tromboembolismus (tromboembolická nemoc, TEN) představuje v perioperačním období stále závažný problém. Četnost TEN v globálním měřítku od začátku 70. let 20. století samozřejmě setrvale klesá, a to jak v důsledku profylaxe, rozvoje jednodenní chirurgie i výkonů prováděných v režimu „rychlé cesty“ („fast track“) a souvisejícího zlepšování rehabilitačních postupů, tak i v důsledku velkého pokroku v technikách operací a anestezie. K symptomatické příhodě TEN v současnosti dochází u méně než 1,5 % pacientů podstupujících velké ortopedické výkony. Četnost plicní embolie je u nich hluboko pod 0,5 % a četnost smrtící plicní em-

bolie je mnohem nižší než 0,1 % [1]. Zatímco nyní je pravděpodobnost, že se anesteziolog setká s fatálním případem plicní embolie u pacienta se zlomeninou kyčle, velmi nízká, pak u ostatních pacientů podstupujících chirurgický výkon, například bariatrický, je situace zcela odlišná. Kromě toho velké operační výkony podstupuje stále více starších pacientů se závažnými rizikovými faktory. Proto neustále vyvstává množství otázek. Nedávno byly například publikovány nové rozporuplné údaje o mechanické profylaxi, o nichž je třeba debatovat. Dále bychom se měli zabývat rozvojem bariatické chirurgie. Velmi zajímavým tématem jsou rovněž nová perorální antikoagulancia, která jsou vysoce účinná, avšak jsou zatížena vzestupem rizika krvácení.

## Elastické punčochy s odstupňovanou kompresí – nové údaje

Mechanická profylaxe pomocí elastických punčoch s odstupňovanou kompresí (graduated compression stockings, GCS) je postupem první linie podle nových doporučení National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [2], ale doporučení American College of Chest Physicians (ACCP) v 8. vydání nejsou tak rozhodná [3]. Neexistují totiž důkazy o účinku GCS na smrtící i nesmrtící plicní embolii. Dostupné studie jsou několik let staré a často postrádají statistickou sílu. Většinou nejsou dvojitě zaslepené a vzhledem k mnoha použitým způsobům komprese je obtížné je interpretovat. Studie z roku 2009 a nejnovější studie CLOTS (Clots in Legs or Stockings after Stroke) vrhly na používání GCS u pacientů s interními onemocněními nepříznivé světlo. Do první randomizované kontrolované studie bylo zařazeno 2 518 pacientů, kteří byli přijati do nemocnice během jednoho týdne po akutní cévní mozkové příhodě a byli nepohybliví. Pacienti byli zařazeni do skupin, v nichž jim byla poskytnuta buď běžná péče spolu s GCS sahajícími na stehna ( $n = 1\,256$ ), nebo běžná péče bez GCS ( $n = 1\,262$ ) [4\*\*]. Technik, jenž neznal zařazení pacientů do léčebné skupiny, vyšetřil obě nohy kompresní dopplerovskou ultrasonografií asi za 7–10 dnů a pak znovu (pokud to bylo možné) za 25–30 dnů po zařazení do studie. V primárním výsledném ukazateli [symptomatická nebo asymptomatická hluboká žilní trombóza (HŽT) v podkolenních nebo stehenních žilách] nebyl mezi oběma skupinami pozorován žádný rozdíl. U pacientů zařazených do skupiny s GCS se významně častěji vyskytovaly komplikace, jako porušení kůže, vředy, puchýře a nekróza kůže. Druhá studie byla provedena u odlišné podskupiny nepohyblivých hospitalizovaných pacientů po cévní mozkové příhodě. Autoři se v ní snažili porovnat účinnost stehenních punčoch s punčochami sahajícími jen pod kolena v prevenci proximální HŽT [5\*\*]. Do studie bylo zařazeno 3 114 nepohyblivých pacientů. Primárního výsledného ukazatele bylo dosaženo u 98 (6,3 %) pacientů, kteří dostali stehenní punčochy, a u 138 (8,8 %) pacientů, u nichž byly použity podkolenní punčochy ( $p < 0,008$ ), což je snížení šancí o 31 % [interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 9–47 %]. Tyto výsledky se jeví jako zajímavé. Avšak vzhledem k tomu, že v první studii nebyla zjištěna účinnost stehenních punčoch, mohli bychom to chápat jako možnou trombogenicitu podkolenních punčoch! Podle autorů studie tak po sloučení obou studií a za předpokladu, že použití podkolenních punčoch je rovnocenné nepoužití jakýchkoli punčoch, má sloučený odhad účinku stehenních punčoch v porovnání s nepoužitím punčoch nebo s použitím neúčinných podkolenních punčoch hodnotu 0,82 (CI: 0,68–0,99). Celkově je tedy účinnost GCS u nepohyblivých pacientů s interními onemocněními velmi malá.

Měly by se tyto údaje extrapolovat na pacienty podstupující chirurgický výkon? K náležitému posouzení účinnosti GCS u pacientů podstupujících chirurgický výkon jsou velké randomizované studie více než vítány.

## Klíčové body

- Poměr přínosu a rizik profylaxe TEN v chirurgii je nesporný.
- Účinnost punčoch s odstupňovanou kompresí byla zpochybněna u pacientů s interními onemocněními.
- Profylaxe se u pacientů v bariatrické chirurgii musí používat. Optimální dávka, časování a trvání léčby však stále nejsou známy.
- Nová perorální antikoagulantia jsou patrně velmi účinná, ale mohou zvýšit riziko krvácení.
- Hodnocení účinnosti a bezpečnosti těchto nových sloučenin se v současnosti řídí novými doporučeními, z nichž některá jsou sporná.

U pneumatických kompresivních pomůcek jsou údaje samozřejmě mnohem přesvědčivější. Stále však bohužel vystává mnoho otázek: Jsou všechny kompresivní pomůcky srovnatelné? Jak dlouho po operaci by se měla komprese ještě aplikovat?

Doporučení ACCP z roku 2008 byla sice publikována ještě dříve, než byly dostupné výsledky obou studií CLOTS, ale navrhuji používat u pacientů s vysokým rizikem krvácení mechanické metody nebo jejich kombinaci s farmakologickými metodami. Mechanické metody jsou v praxi možná dostatečné u pacientů s průměrným rizikem, ale nepostačují u pacientů s vysokým rizikem.

## Prevence v bariatrické chirurgii

Obezita v západní Evropě dramaticky narůstá. V roce 2009 bylo proto provedeno více než 200 000 bariatrických výkonů. O tyto pacienty s mnoha rizikovými faktory stále častěji pečují anesteziologové. Nejčastějším bariatrickým výkonem je – stejně jako v USA – gastrický bypass Roux-en-Y. Přestože většina těchto operací se provádí laparoskopicky, je nutno považovat riziko TEN za vysoké. U mnoha retrospektivních souborů pacientů podstupujících chirurgický výkon se uvádí vysoká četnost hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Byly rovněž zjištěny některé další rizikové faktory, jako anamnéza TEN, index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) vyšší než 55 kg/m<sup>2</sup>, nepohyblivost, žilní stáza, varikózní žíly, hyperkoagulační stavy, plicní hypertenze a podstupování otevřených výkonů [6,7].

Nejsou dostupné žádné velké randomizované studie a stále se diskutuje o některých problémech.

U většiny těchto souborů se popisuje kombinace několika profylaktických metod: perioperační pneumatická komprese, GCS, nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin (low-molecular-weight heparin, LMWH) a přerušování dolní duté žíly. Zdá se, že některé způsoby léčby jsou dobře snášeny a jsou účinné [8\*], jiné lze zpochybnovat. Zdá se rozumné aplikovat nefrakcionovaný heparin v dávce 5 000 IU podkožně každých 8 hodin nebo 30–40 mg enoxaparinu podkožně každých 12 hodin [9]. Někteří autoři zvýšili dávku



LMWH až na 60 mg dvakrát denně, ale došlo k výskytu krvácivých komplikací. Fondaparinux a nová perorální antikoagulantia zatím nebyly testovány. Profylaxi lze zahájit již před operací jako v mnoha retrospektivních kohortách; je však třeba znovu připomenout, že nejsou dostupné žádné údaje podložené důkazy. Profylaxi lze kombinovat s pomůckami pro postupnou kompresi. Je třeba důrazně doporučovat časnou mobilizaci pacientů. Na základě výsledků metaanalýzy Birkmeyera a spol. [6], která prokázala, že profylaktické přerušení dolní duté žíly filtry při provádění gastrických bypassů snižuje riziko plicní embolie a může vést k dalším komplikacím, bychom měli od zavádění filtrů do dolní duté žíly před operací ustupovat.

Doba trvání léčby rovněž není známá, i když se zdá, že prodloužení farmakologické profylaxe o 1–2 týdny po propuštění z nemocnice je dobře snášeno a je účinné [10].

### Prodloužená trombotická profylaxe po operacích pro karcinom

Velké operace pro karcinom podněcují hyperkoagulační stav, který v pooperačním období zvyšuje riziko TEN. O optimální délce profylaxe se stále diskutuje. Tato problematika byla poprvé zkoumána v dvojité zaslepené multicentrické studii ENOXACAN (Enoxaparin and Cancer) II [11]. Pacienti podstupující plánované kurativní otevřené chirurgické výkony pro karcinom v dutině břišní či pánvi byli randomizováni do skupin, v nichž jim byl podáván enoxaparin (40 mg podkožně) jednou denně, a to buď po dobu jednoho týdne a následně pak placebo po dobu tří týdnů, nebo pouze enoxaparin po dobu čtyř týdnů. Profylaxe prodloužená na čtyři týdny po operaci byla dobře snášena a snížila incidenci TEN (12,0 % v placebové skupině a 4,8 % ve skupině s enoxaparinem;  $p = 0,02$ ), přičemž nebyl pozorován významný rozdíl v četnosti krvácení.

Nová metaanalýza skupiny z Cochranovy databáze ukázala, že prodloužená profylaxe s LMWH po velkých břišních nebo pánevních operacích významně snižuje riziko TEN v porovnání s profylaxí omezenou na dobu hospitalizace, aniž by se zvýšil výskyt krvácivých komplikací [12].

Společnost ACCP tudíž u těchto pacientů s vysokým rizikem, zvláště při výskytu karcinomu, doporučuje prodloužit profylaxi až na čtyři týdny (stupeň 2A) [3].

### Nová perorální antikoagulantia

Na lékovou skupinu se dlouho čekalo, protože antagonisté vitamínu K, ač podávaní perorálně, mají opožděný nástup účinku a úzké terapeutické rozmezí. Vykazují interakce s mnoha jinými léčivy a nejsou dostatečně účinné, zatímco nízkomolekulární hepariny jsou dobře snášeny a jsou účinné, ale podávají se injekčně a nejsou syntetické. V pokročilém stadiu vývoje je však několik zřejmě dobře snášených a vysoce účinných perorálních léčiv. Jde o látky působící buď proti faktoru IIa, nebo proti faktoru Xa, přičemž při vzájemném porovnávání jsou rovnocenné [13].

*Dabigatran* (Pradaxa®) je přímý inhibitor trombinu s těmito vlastnostmi: biologická dostupnost 6–8 %, dosažení maximální plazmatické koncentrace do 2 hodin, pozdější a nižší pooperační maximální koncentrace, terminální poločas 14–17 hodin. Léčivo se podává jednou nebo dvakrát denně, vylučuje se nezměněno ledvinami. Dabigatran byl nejdříve vyvinut pro ortopedickou chirurgii. Ve dvou velkých randomizovaných, dvojité zaslepených studiích s krátkodobou (10–14 dnů) i dlouhodobou profylaxí (28 dnů) u pacientů po implantaci totální náhrady kolenního nebo kyčelního kloubu se zjistilo, že dabigatran není horší než enoxaparin (40 mg jednou denně) [14,15]. Dabigatran je schválen Evropskou lékovou agenturou (European Medicines Agency, EMA) a v současné době se používá v každodenní klinické praxi u pacientů podstupujících ortopedické výkony.

*Rivaroxaban* (Xarelto®) je perorální aktivní oxazolidonový derivát, který má silný přímý účinek proti faktoru Xa. Jeho biologická dostupnost po perorálním podání je větší než 70 %. Inhibuje faktor Xa s  $K_i$  0,4 nmol/l. Maximálních koncentrací dosahuje po 2–4 hodinách. Jeho terminální poločas je blízký 9 hodinám. Vylučuje se ledvinami (ze dvou třetin, polovina neaktivní) a střevem (z jedné třetiny). Rivaroxaban byl stejně jako jiné perorální sloučeniny nejdříve vyvinut pro ortopedickou chirurgii, přičemž v praxi se zjistilo, že je lepší než enoxaparin [totální náhrada kyčelního nebo kolenního kloubu – studie RECORD (Regulation of Coagulation in Orthopaedic Surgery to Prevent Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism Programme)] [16,17]. Je rovněž schválen agenturou EMA a v současné době se používá v Evropě. Ve výsledcích nových průzkumů farmakovigilance nebylo u tohoto mocného léčiva uvedeno zvýšení rizika krvácení [17,18].

*Apixaban* (Eliquis®) je mocný přímý reverzibilní inhibitor faktoru Xa s těmito vlastnostmi: perorální biologická dostupnost 51–85 %, inhibice faktoru Xa s  $K_i$  0,08 nmol/l, terminální poločas asi 10–15 hodin, renální eliminace 25 %, nerénální eliminace 75 % (metabolismus v játrech, vylučování žlučí a střevem). Studie III. fáze [program Apixaban Dosed Orally Versus Anticoagulation with Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism (ADVANCE)] v ortopedické chirurgii se nyní dokončují a ukazují, že perorální apixaban v dávce 2,5 mg dvakrát denně, počínaje 12–24 hodin po operaci, byl stejně dobře snášen jako enoxaparin v dávce 40 mg jednou denně podkožní injekcí u pacientů s totální náhradou kolenního nebo kyčelního kloubu, přičemž byl účinnější [19,20]. V porovnání se severoamerickým dávkováním enoxaparinu (30 mg dvakrát denně) u pacientů s totální náhradou kolenního kloubu však apixaban ani dabigatran nevyhověly kritériím noninferiority. Apixaban bude brzy schválen k používání v Evropě k profylaxi TEN u plánovaných ortopedických výkonů [21,22].

Uvedená tři léčiva by se měla po úvodním období pozorování používat opatrně, protože neexistují jejich specifická antidota. Brzy by mělo být dostupné biologické monitorování [23]. Ve vývoji jsou dva testy: ředěný trombinový čas (pro dabigatran) a kalibrovaná anti-Xa aktivita (u anti-Xa lá-

tek). Lze jen litovat, že tyto testy nebyly vyvinuty současně se studii III. fáze a že kliničtí lékaři museli v tomto ohledu čekat na důrazná doporučení EMEA.

Není pochyb, že zmíněná nová slibná léčiva budou v blízké budoucnosti soutěžit s velmi známými nízkomolekulárními hepariny. Budou se přidávat nové indikace; pro pacienty je velmi zajímavá zvláště jedna klinická situace – zlomenina kyčle. U těchto pacientů s mediánem věku 80 let, s nízkou tělesnou hmotností a s četnými přidruženými onemocněními, jako je zhoršená funkce ledvin, se bohužel zdá, že se farmaceutické společnosti zdráhají a dosud se neplánuje žádná klinická studie. Zajímavé budou pravděpodobně i další chirurgické situace, jako například dlouhodobá profylaxe u pacientů podstupujících velké břišní operace pro karcinom.

## Diskuse a sporné otázky

Účinná prevence TEN je sice dostupná, ale některé otázky jsou stále předmětem diskusí.

Ve všech klinických studiích farmakologických látek (nefrakcionovaný heparin, nízkomolekulární heparin, fondaparinux, nové anti-Xa a anti-IIa látky) byla jako zástupný sledovaný parametr použita asymptomatická hluboká žilní trombóza diagnostikovaná s použitím bilaterální vzestupné venografie. Vysoká četnost příhod pozorovaná při použití této metody znamená, že počet pacientů zařazených do studií II. a III. fáze byl poměrně malý. Ačkoli může existovat vztah mezi venografickou a symptomatickou trombózou, pohybuje se v rozmezí od faktoru 5 u totální náhrady kyčelního kloubu k faktoru 21 u totální náhrady kolenního kloubu [24]. Závažnost distálních trombóz diagnostikovaných pomocí venografie je navíc sporná. Poučení od evropských regulátorů (EMEA) k výsledkům studií profylaxe TEN proto navrhuje použít kombinaci tří kritérií: symptomatické nebo asymptomatické proximální HŽT diagnostikované pomocí ultrazvuku (nebo venografie), plicní embolie a úmrtí v souvislosti s TEN [25]. Pokud se tato kritéria použijí při vývoji budoucích molekul, budou výsledky pravděpodobně lépe odrážet situaci skutečného života, dokonce i když bude nutné významně zvýšit počet pacientů zařazených do studií.

Celková bezpečnost léčiv používaných v profylaxi je dobrá, ale většina těchto antitrombotických látek se vylučuje ledvinami. Existuje tudíž skutečné riziko kumulace léčiv a zvýšeného krvácení u pacientů s nedostatečností ledvin. Nicméně případů závažného krvácení však bylo pozorováno jen málo. Zahájení podávání léčiv v období kratším než šest hodin před operací nebo po ní s cílem dosáhnout lepších výsledků s ohledem na venograficky asymptomatickou distální HŽT také vedlo ke zvýšení perioperačního krvácení a potřeby transfuzí (jak se zjistilo např. ve studiích s fondaparinuxem a ximelagatranem). Podle doporučení ACCP a francouzských doporučení nemá předoperační podávání nízkomolekulárního heparinu injekcí v ortopedické chirurgii žádný přínos [3,26]. Vývoj všech nových látek je nyní založen na systematickém podávání léčiv po operaci, někdy dokonce až jeden den po operaci. Vzhledem k tomu, že je za-

ručena účinnost s četností tromboembolických příhod do tří měsíců 1,5 %, klade se v současnosti přirozeně důraz na bezpečnost. V průzkumu ESCORTE (Evénements cliniques dans les suites d'une intervention chirurgicale orthopédique à risque thrombotique élevé) provedeném téměř u 7 000 pacientů se zlomeninou kyčle s prodlouženou pooperační profylaxí s LMWH, jehož výsledky byly zveřejněny v roce 2006, byla celková četnost tromboembolických příhod do tří měsíců 1,34 %, četnost závažného krvácení do šesti měsíců 1,2 %, četnost smrtícího krvácení a také plicní embolie 0,2 % a četnost smrtící plicní embolie 0,04 % [1]. Nakonec, dosáhli jsme maxima s ohledem na účinnost a další zlepšení účinnosti bude vykoupeno krvácením. To dobře chápou společnosti vyvíjející nová léčiva. Doporučení EMEA z roku 2008 byla velmi zpochybněna průmyslem a někteří autoři navrhli vypracovat nová doporučení, která zlehčují důležitost kritéria závažného krvácení, zejména krvácení v místě operace, což vede k možnému optimističtějšímu hodnocení nových léčiv [27\*\*]. Jiní autoři navrhli jiné prostředky k hodnocení krvácení [28\*\*].

Tromboprofylaxe je sice ve většině chirurgických případů účinná, někdy však není povinná. U pacientů s nízkým rizikem, kteří podstupují menší operace spadající do obecné chirurgie, se nedoporučuje jiná specifická profylaxe TEN než časná a častá mobilizace a chůze (stupeň 1A, resp. 2B) [3]. Přesně stanovená doporučení pro operace s nízkým rizikem a menší výkony chybějí, ale obecně platí, že u pacientů podstupujících ambulantní výkony, jako jsou hernioplastiky, je velmi nízká četnost HŽT. Pokud jsou pacienti pohybliví a chodí a nemají další rizikové faktory TEN, lze jejich riziko považovat za nízké [29].

## Doporučení

Profylaxe TEN je součástí každodenní klinické péče o pacienty v perioperačním období. To je pravděpodobně důvod, proč je k dispozici velké množství literatury. Uskutečnilo se mnoho dobře provedených studií a metaanalýz týkajících se prevence tromboembolické nemoci. Navíc je dostupných i mnoho doporučení. V roce 2006 byla publikována francouzská doporučení Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), přeložená do angličtiny [26]. V červnu 2008 bylo publikováno 8. vydání doporučení ACCP, která se aktualizují každé čtyři roky [3]. V roce 2009 byla vydána australská doporučení [30]. V roce 2010 zveřejnil velmi podrobná doporučení institut NICE [2]. Většina doporučení se shoduje s velkým množstvím údajů a je obsažena v různých textech.

## Závěr

Poměr přínosu a rizika profylaxe TEN u pacientů podstupujících chirurgický výkon je vysoký a díky zavedení doporučených postupů, nehledě na jejich původ, má více než 60 % těchto pacientů na celém světě přiměřenou profylaxi. O některých problémech se však stále diskutuje a potřebují být

náležitě zváženy. Připravovaný marketing nových léčiv lze považovat za dobrou zprávu při velkém počtu studií porovnávacích nové látky se staršími, zejména s LMWH. Určité specifické indikace, jako bariatrická nebo hrudní chirurgie, nebudou součástí tohoto vývoje a kliničtí lékaři budou muset extrapolovat přínos nových léčiv z ortopedické chirurgie na tyto výkony. Doufáme, že relevantním klinickým sledovaným parametrem, jako jsou symptomatická proximální HŽT nebo plicní embolie, se bude dávat přednost před nepodstatnými výslednými klinickými ukazateli, jakým je například venograficky asymptomatická distální HŽT. Kromě toho je naší trvajícím povinností posuzovat závažné krvácení na základě důkazů.

## Poděkování a prohlášení

C. M. Samama obdržel honorář jako mluvčí od společností Boehringer-Ingelheim a Bayer a je členem poradních výborů společností Sanofi-Aventis, GSK, Pfizer, BMS, Lilly, Bayer a Pfizer a hlavním výzkumníkem společností GSK, Boehringer-Ingelheim a Sanofi.

## Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Rosencher N, Vielpeau C, Emmerich J, *et al.* Venous thromboembolism and mortality after hip fracture surgery: the ESCORTE study. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2006–2014.
2. Hill J, Treasure T, Group GD. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart* 2010; 96:879–882.
3. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, *et al.* Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:381S–453S.
4. M, Sandercock PA, *et al.* Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1958–1965.
- Protichůdné údaje extrahované z největší studie s GCS. Napoprvé nepřiznivě výsledky.
5. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153:553–562.
- Druhá část této velké studie ukazující, že stehenní GCS by mohly být účinnější než podkolenní GCS.
6. Birkmeyer NJO, Share D, Baso O, *et al.* Preoperative placement of inferior vena cava filters and outcomes after gastric bypass surgery. *Ann Surg* 2010; 252:313–318.
7. Inabnet WB, Belle SH, Bessler M, *et al.* Comparison of 30-day outcomes after non-LapBand primary and revisional bariatric surgical procedures from the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery study. *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6:22–30.
8. Agarwal R, Hecht TEH, Lazo MC, Umscheid CA. Venous thromboembolism prophylaxis for patients undergoing bariatric surgery: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6:213–220.
- Vyčerpávající přehled na téma profylaxe TEN v bariatrické chirurgii.
9. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002; 12:19–24.
10. Raftopoulos I, Martindale C, Cronin A, Steinberg J. The effect of extended postdischarge chemical thromboprophylaxis on venous thromboembolism rates after bariatric surgery: a prospective comparison trial. *Surg Endosc* 2008; 22:2384–2391.
11. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, *et al.* Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975–980.
12. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004318.
13. Weitz JI. New oral anticoagulants in development. *Thromb Haemost* 2010; 103:62–70.
14. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, *et al.* Oral Dabigatran etexilate versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2178–2185.
15. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, *et al.* Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, noninferiority trial. *Lancet* 2007; 370:949–956.
16. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776–2786.
17. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2765–2775.
18. Xu Q. Xarelto (Rivaroxaban) FDA Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting March 19 <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM143660.pdf>. 2009 [přístup 4. ledna 2011].
19. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010; 375:807–815.
20. Lassen MR, Gallus A, Raskob G, *et al.* Randomized double-blind comparison of apixaban and enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement: the ADVANCE-3 Trial. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2010; 37:A20.
21. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, *et al.* Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med* 2009; 361:594–604.
22. The RE-MOBILIZE Writing Committee. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs the north American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2009; 24:1–9.
23. Samama MM, Martinoli J-L, LeFlem L, *et al.* Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban: an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103:815–825.
24. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Dahl OE, *et al.* Association between asymptomatic deep vein thrombosis detected by venography and symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing elective hip or knee surgery. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1438–1443.
25. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products for prophylaxis of high intra- and postoperative venous thromboembolic risk. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/70798en.pdf> 2008 [přístup 4. ledna 2011].
26. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, *et al.* Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:95–116.
27. Schulman S, Angerås U, Bergqvist D, *et al.*, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost* 2010; 8:202–204.
- Klíčové návrhy vedoucích představitelů k posuzování závažného krvácení ve studiích profylaxe TEN.
28. Rosencher N, Zufferey P, Samama C-M. Definition of major bleeding in surgery: an anaesthesiologist's point of view. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1442–1443.
- Diskutované protidůkazy od jiných lékařů.
29. Stashenko G, Lopes RD, Garcia D, *et al.* Prophylaxis for venous thromboembolism: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31:122–132.
30. National Health, Medical Research Council. Clinical practice guideline for the prevention of venous thromboembolism in patients admitted to Australian hospitals. <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp115syn.htm>. 2009 [přístup 4. ledna 2011].

# Novinky v anesteziologické péči při ezofagektomii

Ju-Mei Ng

Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

Adresa pro korespondenci: Ju-Mei Ng, Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA  
E-mail: jng1@partners.org

Update on anesthetic management for esophagectomy

*Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24:37–43

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Tato práce vyzdvihuje do popředí aktuální důležité otázky týkající se anesteziologické péče poskytované pacientům, u nichž je indikována ezofagektomie.

## Nové poznatky

V posledních 30 letech ve velkých nemocnicích, kde se tato problematika soustřeďuje, mortalita pacientů podstupujících ezofagektomii poklesla. Nyní se pozornost zaměřuje na snahu o snížení morbidit těchto nemocných. Podařilo se zlepšit krevní zásobení ezofageální anastomózy a nyní jsou na řadě postupy snižující četnost výskytu plicních komplikací a postupy optimalizující tekutinovou léčbu. To je oblast, do níž může svým dílem přispět i anesteziologická péče. Je třeba zmínit i možný přínos minimálně invazivních metod, které se začínají ve větší míře používat.

## Souhrn

Aspekty, které lze ovlivnit anesteziologickou péčí, zahrnují hrudní epidurální analgezií, cílenou tekutinovou léčbu, postupy protektivní ventilace během jednostranné plicní ventilace a postupy vedoucí ke zlepšení perfuze žaludečního štěpu.

## Klíčová slova

anestezie, ezofagektomie, perioperační péče

## Úvod

Zatímco celková mortalita pacientů podstupujících ezofagektomii za posledních 30 let klesla na 8–11 %, morbidita se blíží 40–50 % [1,2]. Za perioperační morbiditu a mortalitu odpovídají ve většině případů komplikace samotné anastomózy a kardiopulmonální komplikace. Zlepšení klinických výsledků lze dosáhnout náležitým vyhodnocením rizika a výběrem pacientů, volbou operační metody a jejím provedením a optimalizovanou perioperační péčí.

Perioperační strategie v péči o pacienty podstupující ezofagektomii byla již probrána ve starších článcích [3]. Tato práce se soustřeďuje na netěsnosti („leak“) anastomózy (což je nejčastější chirurgická komplikace), plicní morbiditu a anesteziologické postupy, které mohou tyto faktory ovlivnit, jako jsou tekutinová léčba, použití vazopresorů, udržení perfuze tubulizovaného žaludku a hrudní epidurální analgezie. V článku se dále zabýváme dopadem minimálně invazivních chirurgických metod, přičemž vyzdvihujeme aktuální studie, které mohou ovlivnit celkové výsledky léčby.

## Komplikace anastomózy a perfuze tubulizovaného žaludku

Incidence cervikálních anastomotických komplikací se pohybuje v rozmezí 15–37 % [1,2]. U hrudních anastomóz je četnost výskytu netěsností nižší, ale je vyšší morbidita a mor-

talita. Briel a spol. [4] ve své práci doložili výskyt ischémie tubulizovaného žaludku nebo netěsnosti anastomózy téměř v 10 %, což představovalo 37 % všech nemocničních úmrtí pacientů po ezofagektomii. Konfigurace rekonstrukčních operací (neoezofagu) predisponuje k nedostatečnému krevnímu zásobení nejbližších partií tubulizovaného žaludku či náhrady jícnu s ischémií v místě anastomózy. Panuje názor, že tato ischémie má ve 3–25 % případů za následek výskyt netěsností ezofagogastrických a ezofagokolonických anastomóz [5]. Přisun kyslíku do traumatizované tkáně závisí na cévní anatomii, vazomotorické kontrole a parciálním tlaku kyslíku v tepenné krvi tkáně. Základním požadavkem je udržení náležité krevní perfuze v místě anastomózy. Anastomotické komplikace mohou být způsobeny řadou dalších faktorů (včetně technických aspektů a komorbidit pacienta). V současné době se zkoušejí některé nové postupy vedoucí ke zlepšení krevního zásobení s cílem omezit výskyt netěsností a tím i morbiditu [6].

Navrhované postupy/metody vedoucí ke zlepšení mikrocirkulace v tubulizovaném žaludku zahrnují:

1. interakci na úrovni místního gastrického vazomotorického tonu:
  - a) hrudní epidurální anestezii,
  - b) prostaglandiny;
2. omezení žilního městnání:
  - a) farmakologické postupy, například topicky nebo intravenózně podávaný nitroglycerin,

- b) operační postupy, například dočasné uvolnění odto-  
ku žilní krve („bloodletting“);
3. „přeplnění“ oblasti anastomózy dalšími tepnami a žilami;
  4. ischemický „preconditioning“ tubulizovaného žaludku: předoperační přerušování krevního zásobení tubulizovaného žaludku pomocí angiografické embolizace, chirurgického výkonu nebo infuze vazoaktivních látek předcházející samotnému výkonu.

Před rutinním zavedením těchto postupů do praxe je třeba stanovit jejich účinnost a bezpečnost provedením dalších studií.

### Hrudní epidurální analgezie

Hrudní epidurální analgezie se dává do souvislosti s menší četností výskytu netěsnosti anastomózy [7], se zlepšením mikrocirkulace distálního gastrického úseku v experimentálním modelu [8] a se zlepšením mikrocirkulace v anastomotické oblasti tubulizovaného žaludku po ezofagektomii [9]. Bylo však zjištěno, že bolusová epidurální aplikace velkého objemu lokálních anestetik při poklesu systolického arteriálního tlaku oproti výchozí hodnotě o 30 % vede ke zmenšení průtoku na gastrickém konci anastomózy [10]. Po podání infuze adrenalinu se průtok žaludečním úsekem vrátil k normálu. Vzhledem k tomu, že hrudní epidurální analgezie má pro pacienty podstupující ezofagektomii řadu jiných výhod, je důležité, aby byla do postupů péče o tyto pacienty zakomponována a aby se maximálně využívalo možného přínosu této metody, zatímco její případná rizika budou pečlivě sledována. Nejčastějšími postupy, které jsou uplatňovány za výše uvedeným účelem, jsou střízlivé dávkování jednotlivých bolusů a podávání nižších koncentrací lokálních anestetik, vyvarování se hypovolémie a uvážlivé použití vazopresorů.

### Perfuzní tlak

Obecně se předpokládá, že používání vazopresorů může být spojeno se zhoršením perfuze gastrointestinální anastomózy [11] a se zvýšeným rizikem vzniku její netěsnosti [12]. V experimentálních studiích se zvířaty bylo prokázáno, že vazokonstrikce splachnických cév navozená vazopresory může vést ke zhoršení mikrocirkulace a k lokální hypoxii [13,14]. Podání infuze noradrenalinu s cílem obnovit náležitou výši krevního tlaku vedlo k těžké hypoperfuzi gastrického štěpu [11]. Stejně tak i systémová arteriální hypotenze vyvolaná podáním bolusu lokálního anestetika vedla k následnému poklesu krevního průtoku v anastomóze [10]. Ve studii, kterou provedli Theodorou a spol. [11] a v níž byl na modelu krvácení podáván noradrenalin, došlo k následnému nepříznivému ovlivnění mikrocirkulace. Naproti tomu zvýšení krevního tlaku, který poklesl po bolusu lokálních anestetik, pomocí infuze adrenalinu vedlo k obnovení průtoku krve na gastrickém konci anastomózy [10].

Systémová arteriální hypotenze ohrožuje perfuzi žaludeční tkáně a je třeba jí předcházet. Použití vazokonstrikčních

### Klíčové body

- Anesteziologická péče může přispět ke snížení morbidity uplatněním postupů, jako jsou hrudní epidurální analgezie, cílená tekutinová léčba a protektivní ventilace během jednostranné plicní ventilace.
- Důraz se klade na význam udržení perfuzního tlaku v tubulizovaném žaludku a na prevenci aspirace.
- Klíčem ke zlepšení klinických výsledků může být modifikace zánětlivé odpovědi.

látek za podmínek normovolémie nemá nežádoucí účinky na mikrocirkulaci tkáně žaludku [15\*] a perioperační použití krátkodobě působících vazopresorů – fenylefrinu nebo efedrinu – není spojeno s výskytem pooperační netěsnosti anastomózy [12].

Používání vazopresorů s cílem udržení systémového perfuzního tlaku během ezofagektomie je za podmínky vyloučení hypovolémie bezpečné. Aplikace vazopresorů tak může být při úpravě krevního tlaku, který byl snížen chirurgickou manipulací nebo epidurální aplikací anestetik pro perfuzi tubulizovaného žaludku prospěšná. Je však vždy nutné vyloučit hypovolémii, neboť prodloužené podávání vazopresorů u elektivní ezofagektomie není běžné.

### Minimálně invazivní ezofagektomie

Minimálně invazivní ezofagektomie se stále častěji používá v rámci chirurgické léčby karcinomu jícnu. Spektrum metod se pohybuje od zcela minimálně invazivních metod až po metody hybridní, kdy se pro hrudní či břišní část výkonu volí endoskopický postup. Dvě nedávno provedené metaanalýzy sledovaly trendy prospěšnosti minimálně invazivní ezofagektomie s ohledem na morbiditu, plicní komplikace, délku pobytu na jednotce intenzivní péče či v nemocnici a na velikost krevních ztrát [16\*,17]. Do metaanalýz však byly zahrnuty i případové studie bez vyloučení zkreslení zapříčiněného základní selekcí a způsobem uspořádání studie. Nicméně studie se jednotně shodovaly v tom, že po minimálně invazivní ezofagektomii došlo ke zlepšení krátkodobých klinických výsledků a výsledky léčby karcinomů byly srovnatelné. Není také stále jisté, zda použití minimálně invazivních postupů zmírňuje zánětlivou odpověď spojenou s ezofagektomií. Jedna nedávno provedená studie naznačuje, že laparoskopicky asistované vytvoření tubulizovaného žaludku snižuje pooperační výskyt syndromu systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) [18].

K potvrzení upřednostňování minimálně invazivní ezofagektomie před klasickou otevřenou operací je však třeba provést více kontrolovaných prospektivních studií. Může se stát, že toto nebude možné, protože řada operačních pracovišť se zaměřila jen na minimálně invazivní metody, a nebude tak k dispozici dostatečný počet pacientů pro zařazení do studií. Jediná multicentrická prospektivní studie zahrnující 99 případů minimálně invazivní ezofagektomie

popisuje 2% 30denní mortalitu, 4,9% incidenci pneumonie a 7,8% výskyt netěsnosti anastomózy [19]. Výsledky se zdají být slibné.

Anesteziologické aspekty minimálně invazivní ezofagektomie [20] zahrnují delší operační dobu, pravděpodobně delší dobu jednostranné plicní ventilace, použití hrudní epidurální analgezie a eventuálně pronační polohu pacienta během thorakoskopické mobilizace ezofagu.

## Tekutinová léčba

Udržení vyváženého perfuzního tlaku a dodávky kyslíku životně důležitým orgánům a střevní sliznici a prevence nadměrné retence tekutin – tedy ovlivnění faktorů, které mohou prodloužit dobu do obnovení gastrointestinálních funkcí, zhoršit poškození a/nebo hojení anastomózy, zhoršit koagulaci a srdeční a dechové funkce – je náročné [21–25].

K dispozici je stále větší množství publikovaných prací porovnávajících liberální tekutinovou léčbu s restriktivními postupy. Řada z nich dokládá lepší výsledný stav pacientů, u nichž byl uplatněn restriktivní přístup k tekutinové léčbě [21–23,26,27]. Tito pacienti vykazovali po velkých chirurgických výkonech na trávicím ústrojí kratší dobu do obnovení gastrointestinálních funkcí [21–23], nižší celkovou morbiditu [21–23,27] a lepší dechové parametry [22,26]. Na jednom experimentálním modelu byla při perioperačním přetížení krystaloidními roztoky prokázána zhoršená životnost anastomóz tenkého střeva [28]. Zmíněná práce prokázala přímý nepříznivý vliv tekutinového přetížení na funkci a strukturu ileoilické anastomózy, na její hojení a výskyt pooperačních komplikací. Dvě poměrně malé studie zaměřené specificky na ezofagektomie zahrnovaly nerandomizované skupiny případů [26,29]. Kita a spol. [26] ve své práci prokázali, že omezené peroperační podávání krystaloidů snižuje pooperační výskyt plicních komplikací a zkracuje dobu hojení. Neal a spol. [29] ve své práci informují o poklesu morbiditu spojené s ezofagektomií při aplikaci standardní multimodální strategie zahrnující hrudní epidurální analgezi, časnou extubaci a co největší snahu „vyhnout se nadměrnému podávání tekutin“ (průměrně 4 litry krystaloidních roztoků). Pozitivní perioperační tekutinová bilance byla u pacientů, kteří podstoupili transthorakální ezofagektomii nebo ezofagogastrektomii, spojena s horšími chirurgickými výsledky [30].

Z důvodu neexistence přesné definice tekutinové restrikce a rozdílných tekutinových režimů a cílů použitých ve studiích je obtížné definovat doporučené postupy pro perioperační tekutinovou léčbu. Klíčovým faktorem pro dosažení lepších pooperačních klinických výsledků je patrně snaha zabránit tekutinovému přetížení.

Předpoklad akutního poškození plic během jednostranné plicní ventilace a vysoká incidence plicních komplikací během ezofagektomie nás vedou k názoru, že tekutinová léčba by měla být optimalizována ve snaze předejít dalšímu zhoršení akutního poškození plic. Cílená léčba s individuálně nastavenými hemodynamickými parametry („goal-di-

rected therapy“, peroperační hemodynamická optimalizace) vede u řady velkých operací ke zkrácení doby hospitalizace, k poklesu výskytu pooperační nauzey a zvracení a k rychlejšímu obnovení gastrointestinálních funkcí [31] a měla by být aplikována i během ezofagektomie. Jícnové dopplerovské monitorování hemodynamiky, jako metoda podložená věrohodnými údaji založenými na důkazech [32], není v dané situaci praktikovatelné a mělo by být nahrazeno jiným, minimálně invazivním způsobem hemodynamického monitorování.

Metoda monitorování srdečního výdeje analýzou pulsové křivky umožňuje sledování tekutinové náplně (extravaskulární plicní voda) po ezofagektomii a jeví se jako užitečný způsob sledování parametrů plicních funkcí a předvídání výskytu plicních komplikací [33,34]. Tekutinová léčba řízená podle monitorovaného kolísání arteriálního tlaku byla v nedávné době opět zkoumána [35\*]. Výsledky jsou povzbudivé, avšak k vytváření jakýchkoli závěrů je třeba provést další studie. Systém FloTrac®/Vigileo® (Edwards Lifesciences, Irving, Kalifornie, USA) byl podle závěrů dvou malých studií zahrnujících údaje pacientů po ezofagektomii přesným prediktorem intravaskulární hypovolémie a pomohl ke zlepšení hemodynamické stability v pooperačním období [36,37]. Jiná studie [38] velkých břišních chirurgických výkonů ve svých závěrech však dovozuje, že uvedená metoda není spolehlivým prediktorem adekvátnosti tekutinové léčby. Užitečnost a přesnost této metody je limitována některými faktory spojenými s ezofagektomií, jako jsou změny plicní poddajnosti a kolísání nitrohruďního tlaku během polohování, laparoskopie a zvýšený nitrobřišní tlak, otevřený hrudník, ventilační parametry [dechový objem a přetlak na konci výdechu (positive end-expiratory pressure, PEEP)] během oboustranné a jednostranné plicní ventilace. Pokud jsou pacienti na konci chirurgického výkonu extubováni, je použití této metody omezeno na jen na operační období. Kromě toho nejsou k dispozici žádné údaje ohledně klinických výsledků. Vliv hemodynamické optimalizace a optimální technické zařízení pro monitorování závislosti na předtížení (preload) během ezofagektomie tak bude předmětem dalšího zkoumání.

Rozhodování mezi krystaloidními a koloidními roztoky pro použití v perioperační tekutinové léčbě a jejich účinek na hojení střevních anastomóz je stále diskutabilním tématem. Hemodynamická optimalizace během velkých břišních operačních výkonů vedla k lepšímu obnovení gastrointestinálních funkcí a k nižšímu výskytu komplikací [31]. Zajímavé je, že ve skupině pacientů, kteří podstoupili výkon, bylo podáno více koloidů než ve skupině kontrolní – tato skutečnost nebyla cílem studie, ale spíše výsledkem typu uspořádání studie. Na experimentálním modelu se jeví, že podání koloidů je v porovnání s obdobným objemem krystaloidních roztoků přínosem pro hojení střevní anastomózy [39\*]. Na zvířecích modelech břišních chirurgických výkonů [40,41] zlepšovala metoda cílené léčby koloidy, necílená léčba krystaloidy a metoda restriktivního podávání krystaloidů mikrocirkulaci střeva a okysličení tkání. V jiné studii,

provedené na potkaním modelu, nebyl zjištěn žádný rozdíl v hojení anastomóz při porovnání skupiny, v níž byly pacientům podávány koloidy, se skupinou, v níž byl podáván fyziologický roztok [42]. Celkové klinické výsledky tak zřejmě může zlepšovat pouze cílený přístup a podávání náležitého množství tekutiny odpovídajícího ztrátám či deficitu tekutin [43].

## Plicní morbidita

Plicní komplikace jsou časté a jsou nejběžnější příčinou úmrtí v pooperačním období u pacientů s karcinomem jícnu [44–46]. Bylo zjištěno, že plicní morbiditu a/nebo výskyt akutního poškození plic ovlivňuje řada faktorů ze strany pacienta (věk, stav fyzické výkonnosti, plicní funkce) a řada perioperačních faktorů (trvání chirurgického výkonu, jednostranná plicní ventilace, tekutinová léčba, netěsnost anastomózy) [44–49]. Příčina je zřejmě multifaktoriální a k tomu, aby došlo ke snížení celkového výskytu plicních komplikací, bude pravděpodobně zapotřebí kombinace různých postupů [50\*\*].

## Jednostranná plicní ventilace

Ezofagektomie je provázána silnou zánětlivou odpovědí, která může mít vztah k rozvoji akutního poškození plic [51–53]. Jednostranná plicní ventilace vede k zánětlivé odpovědi. Délka trvání jednostranné plicní ventilace a trvání samotné chirurgické manipulace zhoršuje alveolární poškození a zvyšuje tvorbu leukocytů v níže uložené plicí. Otevírání alveolů a s ním spojené reexpanzní/reperfuční poškození přidává tkáni další inzult [54–56]. Klinický vliv každého z nezávislých faktorů na perioperační morbiditu u pacientů po ezofagektomii není jasný, ale je zřejmé, že by měly být použity postupy protektivní plicní ventilace. K těmto postupům se řadí dechový objem 5–6 ml/kg, optimalizovaná hodnota PEEP (nastavení PEEP nad hodnotu spodního inflexčního bodu), limitované plató pod hodnotou 25 cm H<sub>2</sub>O a vrcholové nádechové tlaky pod hodnotou 35 cm H<sub>2</sub>O [57]. Protektivní plicní ventilace (dechový objem 5 ml/kg a PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O) během jednostranné plicní ventilace na prasečím modelu vedla k nižší koncentraci zánětlivých cytokinů v plazmě a v plicní tkáni [58]. Podobný nálezný byl při porovnání skupiny ventilované dechovým objemem 5 ml/kg a skupiny ventilované dechovým objemem 10 ml/kg zjištěn i u hodnot zánětlivých cytokinů z tekutiny získané bronchoalveolární laváží od pacientů během jednostranné plicní ventilace [59]. Používání menších dechových objemů a přiměřených hodnot PEEP během jednostranné plicní ventilace bylo spojeno se zmírněním zánětlivé odpovědi po ezofagektomii, se zlepšenými plicními funkcemi a s časnější extubací [48].

## Typy anestetik

U prchavých inhalačních anestetik byl prokázán imunomodulační účinek závislý na dávce a na délce podávání. Avšak výsledky studií porovnávacích prchavá inhalační aneste-

tika s propofolem během hrudních chirurgických výkonů a jednostranné plicní ventilace jsou bohužel rozporuplné. Desfluran [60] a sevofluran [61] vedly v porovnání s propofolem k oslabené plicní zánětlivé odpovědi a vykazovaly menší celkový počet nežádoucích účinků [61]. Délka operačního výkonu a délka jednostranné plicní ventilace však byly ve skupině, v níž byl podáván propofol, větší. Tato skutečnost se ukázala jako rizikový faktor pro plicní morbiditu [44,47]. V jiné práci bylo naproti tomu doloženo, že sevofluran vyvolává během hrudního chirurgického výkonu větší prozánětlivou odpověď než propofol [62]. Ačkoli byla populace pacientů podobná, rozdíly v délce trvání výkonu a v délce trvání jednostranné plicní ventilace, rozdílné metody sběru údajů, rozdíly v načasování a v použitých laboratorních metodách bohužel omezují možnost porovnání výsledků. Dále je třeba říci, že zánětlivá odpověď spojená s jednostrannou plicní ventilací v průběhu transthorakální ezofagektomie je komplexní reakcí, která byla silněji vyjádřena na ventilované straně plic. Významné rozdíly jsou rovněž v časovém průběhu reakce na obou stranách [63\*]. Plicní komplikace nebo netěsnost anastomózy také neměly přímý vztah ke koncentracím cytokinů. Vzhledem k uvedeným skutečnostem je tedy význam vlivu jednotlivých anestetik na zánětlivou reakci během ezofagektomie a význam vlivu na klinické výsledky i nadále nejasný.

## Hrudní epidurální analgezie

Pro pacienty po ezofagektomii poskytuje hrudní epidurální analgezie značnou úlevu od bolesti [64,65], snižuje výskyt plicních komplikací [66,67] a hraje hlavní úlohu v multimodálním přístupu nebo standardizovaném perioperačním klinickém postupu, který prokázal zlepšení celkových klinických výsledků [29,68,69]. Žádná epidurální analgezie nebyla shledána nezávislým rizikovým faktorem pro pneumonii. Hrudní epidurální analgezie byla klíčovým faktorem v rámci snahy o okamžitou nebo časnou pooperační tracheální extubaci [67]. Dostupné nejsou žádné specifické srovnávací studie zabývající se hrudní epidurální analgezií u otevřených operací v porovnání s operacemi prováděnými pomocí minimálně invazivní ezofagektomie. Nicméně k dispozici je i studie [70] dokládající snížení rizika nemocničního úmrtí u pacientů, kteří podstoupili minimálně invazivní ezofagektomii. Jako rozumné se tedy jeví pokračovat v aplikaci hrudní epidurální analgezie u minimálně invazivní ezofagektomie.

## Prevence tracheální aspirace

Po ezofagektomii jsou pacienti vystaveni riziku refluxu kyselého žaludečního obsahu do reziduálního proximálního jícnu a hltanu. Řada mechanismů působících v rámci prevence refluxu je totiž narušena nebo úplně chybí [71–73]. Dolní jícnový svěrač je excidován, žaludek je denervován a často je také pozorována paréza rekurentního laryngeálního nervu [74].

Rutinní pooperační nazogastrická dekomprese tubulizovaného žaludku prováděná v rámci prevence aspirace a sni-

žení rizika netěsnosti anastomózy způsobené ischemií tubulizovaného žaludku vyvolanou rozepětím tkáně může sama o sobě vést k dysfunkci hypofaryngu a k diskomfortu pacienta, může být predispozicí rozvoje sinusitidy, faryngitidy a pneumonie [73,75–77] a může být i příčinou perforace. Dekomprese tubulizovaného žaludku po ezofagektomii lze bezpečně dosáhnout faryngostomickou sondou [78] nebo transcervikálně [79]. Tato metoda se osvědčila, neboť podporuje komfort a mobilitu pacienta a vykazuje nízkou incidenci komplikací.

## Nedávné výzkumy

V následujícím textu předkládáme výsledky některých zajímavých nedávno provedených studií.

### Kardiovaskulární morbidita

Výskyt arytmií je v perioperačním období běžný. V převážné míře jde o benigní arytmiie, avšak symptomatické arytmiie mohou zhoršovat klinické výsledky [80–82].

Fibrilace síní je spojena s plicními komplikacemi, s netěsností anastomózy a s následnou oběhovou nestabilitou [80]. V randomizované kontrolované studii zahrnující 80 pacientů podstupujících transthorakální ezofagektomii byl při profylaktickém intravenózním podání amiodaronu zjištěn výrazný pokles incidence fibrilace síní [83\*]. Tato skutečnost se však dále neodrazila ve zkráceném pobytu na jednotce intenzivní péče ani ve zkrácení doby hospitalizace. Incidence infarktu myokardu u pacientů po ezofagektomii se pohybuje okolo 1–2 % [44,45]. Výsledky studie POISE [84] a nedávno provedené metaanalýzy [85] nepodporují použití beta-blokátorů v rámci prevence u pacientů s nízkým nebo středním rizikem podstupujících jiný než kardiologický výkon.

### Zánětlivá odpověď

Zánětlivá odpověď vyvolaná během ezofagektomie se podílí na rozvoji pooperačních komplikací, zejména na respirační morbiditě. Užitečné může být modifikování této zánětlivé odpovědi pomocí perioperačního podání steroidů, prostaglandinu E<sub>1</sub> nebo inhibitoru proteázy. Bylo doloženo zmírnění hypercytokinémie, zlepšení pooperačního okysličení a zkrácení doby trvání SIRS [86–88]. Nebyl shledán žádný rozdíl v morbiditě a mortalitě. Metaanalýza zabývající se intravenózním podáváním metylprednisolonu s cílem utlumit zánětlivou odpověď na ezofageální resekci odhalila problémy v kvalitě sedmi z celkového počtu osmi zpracovávaných studií [89]. Na dané téma je třeba provést další rozsáhlejší prospektivní randomizované studie.

## Závěr

Použití hrudní epidurální analgezie, cíleně zaměřené tekutinové léčby, udržení perfuzního tlaku, ochranných postupů během jednostranné plicní ventilace a prevence aspirace představují některé z postupů vedoucí ke snížení výskytu

plicních komplikací a k prevenci netěsností anastomózy. Další vědecké bádání v této oblasti by se mělo zaměřit na modifikaci zánětlivé odpovědi jako jedné z možností zlepšení celkových klinických výsledků.

## Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
  - = mimořádně významné.
1. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, *et al.* Outcomes after transhiatal and trans-thoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:424–429.
  2. Connors RC, Reuben BC, Neumayer LA, Bull DA. Comparing outcomes after trans-thoracic and transhiatal esophagectomy: a 5-year prospective cohort of 17,395 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 205:735–740.
  3. Ng JM. Perioperative anesthetic management for esophagectomy. *Anesthesiol Clin* 2008; 26:293–304.
  4. Briel JW, Tamhankar AP, Hagen JA, *et al.* Prevalence and risk factors for ischemia, leak, and stricture of esophageal anastomosis: gastric pull-up versus colon interposition. *J Am Coll Surg* 2004; 198:536–541; diskuse 541–532.
  5. Reavis KM. The esophageal anastomosis: how improving blood supply affects leak rate. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:1558–1560.
  6. Enestvedt CK, Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: healing in gastrointestinal anastomoses, part II. *Microsurgery* 2006; 26:137–143.
  7. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, *et al.* Perioperative risk factors for anastomotic leakage after esophagectomy: influence of thoracic epidural analgesia. *Chest* 2005; 128:3461–3466.
  8. Lazar G, Kaszaki J, Abraham S, *et al.* Thoracic epidural anesthesia improves the gastric microcirculation during experimental gastric tube formation. *Surgery* 2003; 134:799–805.
  9. Michelet P, Roch A, D'Journo XB, *et al.* Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:587–594.
  10. Al-Rawi OY, Pennefather SH, Page RD, *et al.* The effect of thoracic epidural bupivacaine and an intravenous adrenaline infusion on gastric tube blood flow during esophagectomy. *Anesth Analg* 2008; 106:884–887.
  11. Theodorou D, Drimousis PG, Larentzakis A, *et al.* The effects of vasopressors on perfusion of gastric graft after esophagectomy. An experimental study. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1497–1501.
  12. Zakrisson T, Nascimento BA Jr, Tremblay LN, *et al.* Perioperative vasopressors are associated with an increased risk of gastrointestinal anastomotic leakage. *World J Surg* 2007; 31:1627–1634.
  13. Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:1456–1463.
  14. Guzman JA, Dikin MS, Kruse JA. Lingual, splanchnic, and systemic hemodynamic and carbon dioxide tension changes during endotoxic shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 2005; 98:108–113.
  15. Klijn E, Niehof S, de Jonge J, *et al.* The effect of perfusion pressure on gastric tissue blood flow in an experimental gastric tube model. *Anesth Analg* 2010; 110:541–546.
  - Práce dokazuje, že krátkodobé použití vazopresorů nevyvolává akutní nežádoucí účinky na mikrocirkulaci v tubulizovaném žaludku.
  16. Nagpal K, Ahmed K, Vats A, *et al.* Is minimally invasive surgery beneficial in the management of esophageal cancer? A meta-analysis. *Surg Endosc* 2010; 24:1621–1629.
  - Nedávno provedená metaanalýza zahrnující 12 studií popisuje zlepšující se trend krátkodobých klinických výsledků při použití minimálně invazivního přístupu v porovnání s klasickou ezofagektomií.
  17. Biere SS, Cuesta MA, van der Peet DL. Minimally invasive versus open esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Chir* 2009; 64:121–133.
  18. Tsujimoto H, Ono S, Sugawara H, *et al.* Gastric tube reconstruction by laparoscopy-assisted surgery attenuates postoperative systemic inflammatory response after esophagectomy for esophageal cancer. *World J Surg* 2010; 34:2830–2836.
  19. Luketich J, Pennathur A, Catalano PJ, *et al.* Results of a phase II multicenter study of minimally invasive esophagectomy (Eastern Cooperative Oncology Group Study E2202). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl):15s.
  20. Bussières JS. Open or minimally invasive esophagectomy: are the outcomes different? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:56–60.
  21. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, *et al.* Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1812–1818.
  22. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, *et al.* Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003; 238:641–648.
  23. Nisanovich V, Felsenstein I, Almogy G, *et al.* Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103:25–32.
  24. Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg* 2005; 101:601–605.
  25. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; 89:622–632.



26. Kita T, Mammoto T, Kishi Y. Fluid management and postoperative respiratory disturbances in patients with transthoracic esophagectomy for carcinoma. *J Clin Anesth* 2002; 14:252–256.
27. Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, *et al.* A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg* 2007; 245:867–872.
28. Marjanovic G, Villain C, Juettner E, *et al.* Impact of different crystalloid volume regimes on intestinal anastomotic stability. *Ann Surg* 2009; 249:181–185.
29. Neal JM, Wilcox RT, Allen HW, Low DE. Near-total esophagectomy: the influence of standardized multimodal management and intraoperative fluid restriction. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:328–334.
30. Wei S, Tian J, Song X, Chen Y. Association of perioperative fluid balance and adverse surgical outcomes in esophageal cancer and esophagogastric junction cancer. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:266–272.
31. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H. Monitoring of perioperative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:331–340.
32. Abbas SM, Hill AG. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2008; 63:44–51.
33. Oshima K, Kunimoto F, Hinohara H, *et al.* Evaluation of respiratory status in patients after thoracic esophagectomy using PiCCO system. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14:283–288.
34. Sato Y, Motoyama S, Maruyama K, *et al.* Extravascular lung water measured using single transpulmonary thermodilution reflects perioperative pulmonary edema induced by esophagectomy. *Eur Surg Res* 2007; 39:7–13.
35. Cannesson M. Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24:487–497.
- Informační přehledový článek zabývající se fyziologií a metodami měření dynamických parametrů odpovědi na podání tekutin.
36. Kobayashi M, Ko M, Kimura T, *et al.* Perioperative monitoring of fluid responsiveness after esophageal surgery using stroke volume variation. *Expert Rev Med Devices* 2008; 5:311–316.
37. Kobayashi M, Koh M, Irinoda T, *et al.* Stroke volume variation as a predictor of intravascular volume depression and possible hypotension during the early postoperative period after esophagectomy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1371–1377.
38. Lahner D, Kabon B, Marschalek C, *et al.* Evaluation of stroke volume variation obtained by arterial pulse contour analysis to predict fluid responsiveness intraoperatively. *Br J Anaesth* 2009; 103:346–351.
39. Marjanovic G, Villain C, Timme S, *et al.* Colloid vs. crystalloid infusions in gastrointestinal surgery and their different impact on the healing of intestinal anastomoses. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25:491–498.
- Experimentální údaje ukazují, že pacienti hodnocení jako tekutinově přetíženi vykazovali horší výsledky hojení střevní anastomózy. Dále se zjistilo, že během vysokobjemové tekutinové nálože jsou koloidy výhodnější než krystaloidy. Tyto skutečnosti se staví na stranu přibývajících důkazů o prospěšnosti méně liberálního přístupu k tekutinové léčbě u zmíněných pacientů podstupujících chirurgický výkon.
40. Hildebrand LB, Kimberger O, Arnberger M, *et al.* Crystalloids versus colloids for goal-directed fluid therapy in major surgery. *Crit Care* 2009; 13:R40.
41. Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, *et al.* Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology* 2009; 110:496–504.
42. Hotz B, Hotz HG, Arndt M, *et al.* Fluid resuscitation with human albumin or hydroxyethyl starch—are there differences in the healing of experimental intestinal anastomoses? *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:106–114.
43. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, *et al.* A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109:723–740.
44. Law S, Wong KH, Kwok KF, *et al.* Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer. *Ann Surg* 2004; 240:791–800.
45. Whooley BP, Law S, Murthy SC, *et al.* Analysis of reduced death and complication rates after esophageal resection. *Ann Surg* 2001; 233:338–344.
46. Ferguson MK, Durkin AE. Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:661–669.
47. Tandon S, Batchelor A, Bullock R, *et al.* Peri-operative risk factors for acute lung injury after elective oesophagectomy. *Br J Anaesth* 2001; 86:633–638.
48. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, *et al.* Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2006; 105:911–919.
49. Misthos P, Katsaragakis S, Theodorou D, *et al.* The degree of oxidative stress is associated with major adverse effects after lung resection: a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:591–595.
50. McKevith JM, Pennefather SH. Respiratory complications after oesophageal surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23:34–40.
- Stručná nedávno zpracovaná přehledová práce o faktorech přispívajících k respirační morbiditě a o možných postupech ke zlepšení klinických výsledků.
51. Kooguchi K, Kobayashi A, Kitamura Y, *et al.* Elevated expression of inducible nitric oxide synthase and inflammatory cytokines in the alveolar macrophages after esophagectomy. *Crit Care Med* 2002; 30:71–76.
52. Tsukada K, Hasegawa T, Miyazaki T, *et al.* Predictive value of interleukin-8 and granulocyte elastase in pulmonary complication after esophagectomy. *Am J Surg* 2001; 181:167–171.
53. Cree RT, Warnell I, Staunton M, *et al.* Alveolar and plasma concentrations of interleukin-8 and vascular endothelial growth factor following oesophagectomy. *Anaesthesia* 2004; 59:867–871.
54. Misthos P, Katsaragakis S, Milingos N, *et al.* Postresectional pulmonary oxidative stress in lung cancer patients. The role of one-lung ventilation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:379–382; diskuse 382–373.
55. Kozian A, Schilling T, Rocken C, *et al.* Increased alveolar damage after mechanical ventilation in a porcine model of thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24:617–623.
56. Tsai JA, Lund M, Lundell L, Nilsson-Ekdahl K. One-lung ventilation during thoracoabdominal esophagectomy elicits complement activation. *J Surg Res* 2009; 152:331–337.
57. Slinger P. Pro: low tidal volume is indicated during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 2006; 103:268–270.
58. Theroux MC, Fisher AO, Horner LM, *et al.* Protective ventilation to reduce inflammatory injury from one lung ventilation in a piglet model. *Paediatr Anaesth* 2010; 20:356–364.
59. Schilling T, Kozian A, Huth C, *et al.* The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. *Anesth Analg* 2005; 101:957–965; table of contents.
60. Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, *et al.* Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2007; 99:368–375.
61. De Conno E, Steurer MP, Wittlinger M, *et al.* Anesthetic-induced improvement of the inflammatory response to one-lung ventilation. *Anesthesiology* 2009; 110:1316–1326.
62. Abou-Elenain K. Study of the systemic and pulmonary oxidative stress status during exposure to propofol and sevoflurane anaesthesia during thoracic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:566–571.
63. Zingg U, Forberger J, Frey DM, *et al.* Inflammatory response in ventilated left and collapsed right lungs, serum and pleural fluid, in transthoracic esophagectomy for cancer. *Eur Cytokine Netw* 2010; 21:50–57.
- Práce ilustruje komplexnost zánětlivé odpovědi během transthorakální ezofagektomie, zdůrazňuje obtíž srovnávacích studií a konkretizuje jednotlivé faktory podílející se na této odpovědi.
64. Flisberg P, Tornebrandt K, Walther B, Lundberg J. Pain relief after esophagectomy: thoracic epidural analgesia is better than parenteral opioids. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:282–287.
65. Rudin A, Flisberg P, Johansson J, *et al.* Thoracic epidural analgesia or intravenous morphine analgesia after thoracoabdominal esophagectomy: a prospective follow-up of 201 patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:350–357.
66. Popping DM, Elia N, Marret E, *et al.* Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg* 2008; 143:990–999.
67. Cense HA, Lagarde SM, de Jong K, *et al.* Association of no epidural analgesia with postoperative morbidity and mortality after transthoracic esophageal cancer resection. *J Am Coll Surg* 2006; 202:395–400.
68. Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H, *et al.* A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdomin thoracic esophagectomy. *Anesth Analg* 1998; 86:228–234.
69. Low DE, Kunz S, Schembre D, *et al.* Esophagectomy: it's not just about mortality anymore: standardized perioperative clinical pathways improve outcomes in patients with esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:1395–1402.
70. Zingg U, McQuinn A, DiValentino D, *et al.* Minimally invasive versus open esophagectomy for patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:911–919.
71. Kauer WK, Stein HJ, Bartels H, Siewert JR. Intratracheal long-term pH monitoring: a new method to evaluate episodes of silent acid aspiration in patients after esophagectomy and gastric pull up. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:599–602.
72. de Souza DG, Gaughen CL. Aspiration risk after esophagectomy. *Anesth Analg* 2009; 109:1352.
73. Shackcloth MJ, McCarron E, Kendall J, *et al.* Randomized clinical trial to determine the effect of nasogastric drainage on tracheal acid aspiration following oesophagectomy. *Br J Surg* 2006; 93:547–552.
74. Atkins BZ, Shah AS, Hutcheson KA, *et al.* Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1170–1176; diskuse 1170–1176.
75. Lum Cheong RS, Cornwell EE 3rd. Suppurative sinusitis in critically ill patients: a case report and review of the literature. *J Natl Med Assoc* 1992; 84:1057–1059.
76. Nguyen NT, Slone J, Wooldridge J, *et al.* Minimally invasive esophagectomy without the use of postoperative nasogastric tube decompression. *Am Surg* 2009; 75:929–931.
77. Sato T, Takayama T, So K, Murayama I. Is retention of a nasogastric tube after esophagectomy a risk factor for postoperative respiratory tract infection? *J Infect Chemother* 2007; 13:109–113.
78. Rueth NM, Lee N, Groth SS, *et al.* Pharyngostomy tubes for gastric conduit decompression. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:373–376.
79. Schuchert MJ, Pettiford BL, Landreneau JP, *et al.* Transcervical gastric tube drainage facilitates patient mobility and reduces the risk of pulmonary complications after esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1479–1484.
80. Murthy SC, Law S, Whooley BP, *et al.* Atrial fibrillation after esophagectomy is a marker for postoperative morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1162–1167.
81. Amar D, Burt ME, Bains MS, Leung DH. Symptomatic tachydyrhythmias after esophagectomy: incidence and outcome measures. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1506–1509.
82. Stippel DL, Taylan C, Schroder W, *et al.* Supraventricular tachyarrhythmia as early indicator of a complicated course after esophagectomy. *Dis Esophagus* 2005; 18:267–273.
83. Tisdale JE, Wroblewski HA, Wall DS, *et al.* A randomized, controlled study of amiodarone for prevention of atrial fibrillation after transthoracic esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:45–51.
- Prospektivní randomizovaná studie popisující účinnost amiodaronu v profylaxi fibrilace síní u pacientů po ezofagektomii.

84. 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.
85. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, *et al.* Perioperative beta blockers in patients having noncardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 372:1962–1976.
86. Nakazawa K, Narumi Y, Ishikawa S, *et al.* Effect of prostaglandin E1 on inflammatory responses and gas exchange in patients undergoing surgery for oesophageal cancer. *Br J Anaesth* 2004; 93:199–203.
87. Farrokhnia E, Makarem J, Khan ZH, *et al.* The effects of prostaglandin E1 on interleukin-6, pulmonary function and postoperative recovery in oesophagectomised patients. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37:937–943.
88. Kawahara Y, Ninomiya I, Fujimura T, *et al.* Prospective randomized controlled study on the effects of perioperative administration of a neutrophil elastase inhibitor to patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery for thoracic esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2010; 23:329–339.
89. Engelman E, Maeyens C. Effect of preoperative single-dose corticosteroid administration on postoperative morbidity following esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2010; 14:788–804.



# Otevírá nové obzory



## NovoSeven® – okamžitě dostupná léčba

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU NOVOSEVEN® 1 mg (50 KIU); 2 mg (100 KIU); 5 mg (250 KIU) **Složení:** Eptacogum alfa (activatum) 1 mg (50 KIU); 2 mg (100 KIU); 5 mg (250 KIU) v prášku pro přípravu injekčního roztoku v 1 injekční lahvičce. **PL:** chlorid sodný, dihydrát chloridu vápenatého, glycyglycin, polysorbát 80, mannitol, sacharóza, methionin, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (k úpravě pH). **Rozpouštědlo:** Histidin, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (k úpravě pH), voda na injekci **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 refrakterností 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 injekcemi 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:** 1 injekční lahvička s bílým práškem pro přípravu injekčního roztoku, 1 injekční lahvička s rozpouštědlem k naředění. **Doba použitelnosti:** 3 roky, po rozpuštění 6 hodin při 25°C či 24 hodin při teplotě 5°C. **Uchování:** Při teplotě do 25°C, chránit před mrazem a přímým slunečním světlem. **Datum schválení / Prodloužení:** 23.2.2006 / 23.2.2006 **Datum poslední revize textu:** březen 2011. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Registrační čísla:** EU/1/96/006/004, EU/1/96/006/005, EU/1/96/006/006. **Způsob hrazení:** Přípravek je hrazen z prostředků všeobecného zdravotního pojištění, jako B/P. **Způsob výdeje:** výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. **Adresa obchodního zastoupení:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, Praha 6, 160 00.

