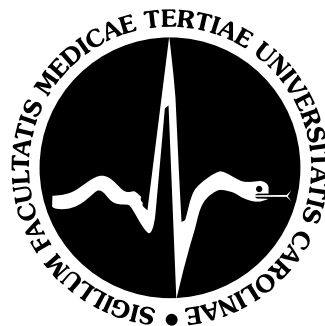


Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta



Dizertační práce

Praha 2022

MUDr. Matouš Schmidt

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Dizertační práce

**Fyziologie smrti ve vztahu k transplantačnímu
programu**

Physiology of death in relation to the transplant program

Školitel: prof. MUDr. Jan Páchl, CSc.

Konzultant: doc. MUDr. František Duška, Ph.D.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 17.3.2022

MUDr. Matouš Schmidt

Identifikační záznam:

SCHMIDT, Matouš. *Fyziologie smrti ve vztahu k transplantačnímu programu. [Physiology of death in relation to the transplant program]*. Praha. Počet stran 71, počet příloh 3. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie a resuscitace FNKV a 3. LF UK 2022. Prof. MUDr. Jan Páchl, CSc.

Klíčová slova: diagnostika smrti, autoresuscitace, dárce orgánů s nevratnou zástavou krevního oběhu, ukončení orgánové podpory, perimortální acidobazická rovnováha, posmrtná hladina kalia

Key words: diagnosis of death, autoresuscitation, donor after circulatory death, withdrawal of life-sustaining therapy, perimortem acidobasis, postmortem potassium

Poděkování

Chtěl bych poděkovat prof. MUDr. Janu Pachlovi, CSc. a doc. MUDr. Františkovi Duškovi, Ph.D. za podporu v rámci doktorandského studia a za předávání svých cenných vědeckých i klinických zkušeností. Dále bych chtěl poděkovat své ženě Janě a synům Tomášovi a Markovi za trpělivost a čas, který mi dali na tvorbu této práce.

Studie DEPPART jejíž výsledky jsou součástí této práce vznikla za finanční podpory České transplantační nadace Karla Pavlíka.

Použité zkratky

ADH – Antidiuretický hormon

ARDS – Acute respiratory distress syndrome, Syndrom akutní dechové tísně

BMI – Body mass index, Index tělesné hmotnosti

CPP – Cerebral perfusion pressure, Mozkový perfusní tlak

CT – Computer tomography, Počítačová tomografie

DBD – Donation after brain death, Dárcovství orgánů po smrti mozku

DCD – Donation after circulatory death, Dárcovství po nevratné zástavě krevního oběhu

DNR – Do-not-resuscitate order, Rozhodnutí o nezahájení resuscitace pacienta

EKG - Elektrokardiogram

FiO₂ – Frakce kyslíku ve vdechované směsi

GCS – Glasgow coma scale, Glasgowská škála vědomí

IABP – Invasive arterial blood pressure, Invazivně měřený arteriální krevní tlak

IBP – Invasive blood pressure, Invazivně měřený krevní tlak

ICP – Intracranial pressure, Nitrolební tlak

ICU – Intensive care unit, Jednotka intenzivní péče

KPR – Kardiopulmonální resuscitace

MAP – Mean arterial pressure, Střední arteriální tlak

MR – Magnetická rezonance

PEA – Pulseless electrical activity

PEEP – Positive end-expiratory pressure, Přetlak na konci výdechu

POCT – Point of care testing

S.E. – Standard error, Směrodatná chyba

SpO₂ – Saturace kyslíku v krvi

UPV – Umělá plicní ventilace

USG - Ultrasonografie

WHO – World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

WLST – Withdrawal of life sustaining treatment, Odnětí život udržující terapie

Souhrn

Úvod: Fyziologické procesy spojené s umíráním jsou všeobecně známy, přesto existuje jen málo vědeckých dat popisující tyto děje více do hloubky v těsném perimortálním období. Takováto data mohou být mimo jiné důležitá pro posmrtné dárcovství orgánů a stanovení bezpečného intervalu mezi prokázanou zástavou cirkulace a zahájením odběru u dárců po nevratné zástavě oběhu (DCD). Základem definice smrti je její nevratnost. V případě smrti stanovené průkazem zástavy krevního oběhu je tím myšleno vyloučení možnosti spontánního obnovení cirkulace, takzvané autoresuscitace. Tento jev byl opakovaně referován na jednotlivých případech, dosud však nebyl podroben rozsáhlejšímu vědeckému výzkumu. Popsat některé fyziologické procesy v průběhu umírání je i vědecký cíl této práce. Ta je zaměřena na dvě hlavní oblasti – cirkulační smrt včetně fenoménu autoresuscitace a metabolické změny iontů a acidobazické rovnováhy v tomto období. *Metodika:* Výzkum probíhal v rámci mezinárodní akademické prospektivní multicentrické studie (Kanada, Česká republika, Nizozemí). Sledovanými subjekty byli pacienti na resuscitačním oddělení, u kterých došlo na základě jejich nepříznivého zdravotního stavu k rozhodnutí o odejmutí život udržující terapie a přechodu na soucitnou (paliativní) péči. U těchto pacientů se zaznamenávaly hodnoty z monitoru vitálních funkcí v období od ukončení život udržující terapie do doby 30 minu po smrti. *Výsledky:* Mezi lety 2014 a 2018 bylo do studie zařazeno 631 pacientů, finální analýza dat proběhla u 480 z nich. Autoresuscitace byla zjištěna u 67 pacientů (14%; 95% CI, 11 – 17), nejdelší interval od srdeční zástavy do znovuobnovení oběhu byl 4 minuty 20 sekund. Dále bylo zjištěno, že mechanická zástava srdeční činnosti v 81 % předcházela vymizení elektrické aktivity, u 7 % o déle než 30 minut. U podsouboru 23 pacientů byla provedena analýza hladiny iontů a acidobazické rovnováhy. Bylo zjištěno, že hladina kalia stoupá v průměru o 1.28 mmol/L/hod v prvních 30 minutách po smrti, po korekci na pH k vzestupu hladiny K⁺ nedošlo. *Závěr:* Bylo prokázáno, že fenomén autoresuscitace existuje, a že doporučený interval mezi stanovením cirkulační zástavy a zahájením odběru u DCD je dostatečný. Dále bylo zjištěno, že vzestup hladiny kalia v časném posmrtném se dá plně vysvětlit poklesem pH.

Summary

Introduction: The physiological processes associated with dying are well known, nevertheless there is very little scientific data describing these events in greater depth during the perimortal period. However, the data taken from this period may be important for a better understanding of post-mortem organ donation and for establishing a safe interval between circulatory arrest and initiation of organ delivery of DCD donors. The definition of death is based on its irreversibility. When death occurs, it is determined by proof of circulatory arrest. This means the exclusion of any possible spontaneous resumption of circulation (so-called autoresuscitation). This phenomenon has been reported in individual cases but has not yet been the subject any extensive scientific research. The scientific goal of this work was to describe the physiological processes during dying. It focuses on two main areas: firstly, circulatory death (including the phenomenon of autoresuscitation) and secondly, the metabolic change of ions and the acid-base balance during the perimortal period. **Methodology:** The research was conducted as part of an international academic prospective multicentre study (conducted in Canada, the Czech Republic, and the Netherlands). The subjects were ICU patients for whom life-sustaining therapy had been withdrawn in place of compassionate (palliative) care due to their poor and deteriorating state of health. The vital signs of these patients were monitored and recorded between the end of life-sustaining therapy and for 30 minutes after death. **Results:** Between 2014 and 2018, 631 patients were involved in the study. The data from 480 of these patients was then included in the final analysis. Autoresuscitation was detected in 67 patients (14 %; 95 % CI, 11-17), with the longest interval from cardiac arrest to circulatory resumption being 4 minutes 20 seconds. Furthermore, it was found that mechanical cardiac arrest preceded the disappearance of electrical activity in 81% of patients. In 7% of cases the elapsed time between these two events was more than 30 minutes. An analysis of ion levels and acid-base balance was also performed on a subset of 23 patients, where it was found that potassium levels increased by an average of 1.28 mmol/L /hour in the first 30 minutes after death. After correcting for pH there was no increase in K + level. **Conclusion:** It has been shown that the phenomenon of autoresuscitation exists and that the recommended interval of 5 minutes between the determination of circulatory arrest and the start of DCD organ delivery is sufficient. Furthermore, it was found that the increase in potassium levels in early post-mortem can be fully explained by a decrease in pH.

Obsah

Souhrn	7
Summary	8
1 Úvod do problematiky	11
1.1 Smrt a její historie.....	11
1.2 Smrt a intenzivní péče	12
1.3 Smrt a dárcovství orgánů	13
1.4 Rozvoj a význam DCD.....	15
1.4.1 DCD v klinické praxi	16
1.4.2 Teplá ischemie.....	19
1.5 Smrt mozku.....	20
1.5.1 Patofyziologie smrti mozku	23
1.6 Etické principy.....	25
1.6.1 Lékařská etika v rámci paliativní péče na pracovišti intenzivní medicíny	25
1.6.2 Integrace blízkých pacienta do rozhodovacího procesu.....	27
1.6.3 Etika u dárcovství orgánů.....	28
1.7 Legislativa	31
1.7.1 Legislativní rámec paliativní péče v České republice	31
1.7.2 Legislativa u posmrtného dárcovství orgánů	32
1.8 Orgánová podpora	34
1.8.1 Umělá plicní ventilace.....	34
1.8.2 Odnětí ventilační podpory jako součást paliativní péče.....	37
1.8.3 Analgosedace v rámci paliativní péče	39
1.8.4 Ukončení vasopresorické podpory jako součást paliativní péče	42
1.9 Klinické a patofyziologické problémy spojené s umíráním	42
1.9.1 Definice smrti	42
1.9.2 Fenomén autoresuscitace.....	44

1.9.3	Predikce smrti po odnětí orgánové podpory.....	45
1.9.4	Metabolické změny v průběhu umírání.....	45
2	Hypotézy a cíle práce.....	46
2.1	Hypotéza 1	46
2.2	Hypotéza 2	47
2.3	Hypotéza 3	47
3	Použité metody.....	48
3.1	Design studie	48
3.2	Vytvoření posuzujících kritérií pro spontánní obnovení krevního oběhu	52
3.3	Výpočetní zpracování dat	53
3.4	Hodnocení elektrické a mechanické aktivity srdce	57
3.5	Statistická analýza	58
3.6	Zpracování a analýza krevních vzorků.....	59
4	Výsledky	60
4.1	Prospektivní pozorování u lůžka	60
4.2	Retrospektivní analýza křivek vitálních funkcí	63
4.3	Analýza krevních plynů a iontů.....	64
5	Diskuse.....	74
6	Závěr a zhodnocení cílů a hypotéz.....	79
7	Použitá literatura:	82
8	Přílohy.....	96

1 Úvod do problematiky

1.1 Smrt a její historie

Že je smrt neoddelitelnou součástí života lidé vědí od pradávna. Na to, co přesně znamená a kdy nastává, neexistoval ale nikdy jednoznačný a trvale platný názor. Z historického pohledu se smrt snažili popsat nejdříve staří filozofové, dále pak představitelé jednotlivých náboženství, a až v moderní historii lékaři a biologové. Přestože se na první pohled může smrt zdát jako jasná, její definice se v čase měnila a vyvíjela. Ani v dnešní době ji nemůžeme považovat za definitivní. Že je život spojený s dýcháním, resp. že absence dýchání znamená smrt zmiňuje již Bible. V moderní historii lidstva je po dlouhou dobu rozpoznání smrti spojeno právě s poznanou zástavou dechu. Byly k tomu využívány nejrůznější pomůcky jako jsou svíčky, zrcátka a pířka. Na počátku 17.století William Harvey popsal cirkulaci krve a funkci srdce jako pumpy (1). Následně pak byla postulována definice cirkulační smrti – „smrt nastane, když se srdce zastaví.“ V kontextu tehdejší doby byly objevy jako byl tento obtížně přijímány a ze strany odborné veřejnosti i církevních představitelů často odsuzovány nebo zesměšňovány. Navíc případy, kdy člověk, který byl již prohlášen za mrtvého nakonec „obživl“ nebyly neobvyklé a jsou zmínky i o situacích, kdy známky života u domnělého nebožtíka, byly zjištěny dokonce až během pohřbu. O jedno století později začal být za jistou známku smrti pokládán až počínající hnilobný rozklad (2). Souvisí to se základní otázkou, kdy přesně smrt nastává. Odpovědí, která je stále platná je, že ve chvíli kdy je již celý proces nevratný a jistý. V tom je tedy definice diagnostiky na základně hnilobných změn pochopitelná a odpovídá vědeckým poznatkům a možnostem té doby. U těla se známkami rozkladu „obživnutí“ nehrozilo. V roce 1846 pařížský lékař Eugene Bouchut získal cenu Francouzské vědecké akademie za nejlepší práci na „Zjištění známek smrti a prostředků na prevenci předčasných pohřbů“. Obhajoval zde použití stetoskopu, jako technické pomůcky k diagnóze smrti. Tvrdil, že pokud je zjištěna absence srdečních ozev po dobu 2 minut, je možné u člověka konstatovat smrt. Z důvodů odborné kritiky tento interval následně posunul na 5 minut (3). Toto můžeme považovat za mezník moderního pojetí diagnostiky smrti, protože absence srdečních ozev zůstala jako jedno z kritérií uznávána do současnosti. Jak moc nadčasový Bouchut svým postulátem byl dnes jasně vidíme. Interval absence srdeční akce pro stanovení smrti mezi 2-5 minutami přetrvává dodnes a je i jedním z výzkumných záměrů této práce. Koncept cirkulační smrti byl tedy znám prakticky od poloviny 19.století. O neurologických známkách se začalo hovořit až o více než 100 let později. Na konci padesátých let dvacátého století se poprvé začalo hovořit smrti mozku

(4). Možnost instrumentální diagnostiky pomocí EEG byla publikována o něco málo později (5). Širokou odbornou veřejností byl koncept mozkové smrti přijat v roce 1968 na základě konsensu pracovní skupiny Harvardské university (6). Od té doby jsou z lékařského a ve většině zemí i právního hlediska známy dvě základní koncepce stanovení smrti - cirkulační a mozková. Smrt stanovená na základě zástavy krevního oběhu (cirkulační smrt) je způsobena zástavou srdeční činnosti – to přestane přečerpávat krev cévami, v důsledku čehož dojde k přerušení přívodu kyslíku a živin do jednotlivých orgánů. Smrt mozku nastane, pokud je zcela přerušena průtok krve jako následek jeho masivního otoku. Vzhledem k anatomickému uložení v pevné lebeční schráně, pokud dojde k otoku, mozek nemá kam expandovat a nitrolební tlak naroste nad hodnotu tlaku tepenné krve, čímž dojde k zástavě průtoku krve a odúmrti mozkové tkáně.

Na konci šedesátých let nepředstavovaly dvě koncepce smrti prakticky žádný rozdíl. Fyziologicky se ale jedná o jeden navazující děj. Po mozkové smrti dochází u pacienta k zástavě dechu, v důsledku čehož dojde velmi záhy i k zástavě oběhu. Nebo opačně, pokud dojde k zástavě cirkulace, zastaví se i průtok krve mozkiem. Ten následně odumře v řádu jednotek minut. Rozvojem intenzivní péče a možnostmi orgánové podpory, především umělé plicní ventilace byla však tato přirozená posloupnost přerušena a smrt mozku přestala znamenat samozřejmou smrt v důsledku zástavy cirkulace. Byla “technicky oddělena“ od cirkulační smrti, čímž se stala samostatnou klinickou jednotkou. Podrobněji bude vše rozebráno v dalším textu této práce.

1.2 Smrt a intenzivní péče

Intenzivní péče je poměrně mladý a rychle expandující obor. Souvisí to s rozvojem moderní medicíny a má úzkou vazbu na pokrok jednotlivých vědeckých oborů a nových technologií. Do klinické praxe tak mohl být zaveden termín orgánová podpora ve smyslu náhrady biologické funkce orgánu technickými prostředky. Díky tomu je dnes možné udržet při životě pacienty ve stavu, který je bez těchto výše zmíněných prostředků neslučitelný se životem. Tato orgánová podpora má svůj zásadní význam pro překlenutí kritického stavu do doby dostupnosti nebo klinického účinku kauzální terapie. Pro mnoho zdravotních stavů u pacientů v intenzivní péči dokáže tato podpora účinným způsobem převzít funkci postiženého orgánu, udržet homeostázu a jednotlivé parametry ve fyziologických mezích po dlouhou dobu. A to i za situace, kdy je kauzální léčba neúspěšná nebo již neexistuje. Tento stav je však v rozporu s principy lidské autonomie. Pacient je zcela odkázán na péči zdravotnického personálu, trvale upoután na lůžko,

ve většině případů s arteficiálním ovlivněním stavu vědomí. Takový to stav by měl být přípustný právě za situace, kdy poskytnutá orgánová podpora může znamenat pozitivní ovlivnění celkového zdravotního stavu (7). Vedle rozměru osobní lidské autonomie je zde i rozměr sociálně širší. Jednotek intenzivní péče schopných tuto terapii poskytnout je omezené množství. Dlouhodobé využití takovéto jednotky pro pacienta bez perspektivy na vyléčení může vést k nedostupnosti lůžka pro pacienta jehož stav by léčitelný byl. Do klinické praxe se tím dostává otázka indikace, trvání a možného ukončení orgánové podpory. Tím se problematika přesouvá částečně i do oblasti paliativní neboli soucitné péče. Zatím co soucitná péče o umírající ve smyslu tišení bolesti a “doprovodu” umírajícího je stará jako medicína sama, v oblasti intenzivní a resuscitační péče se jedná o fenomén se zcela novým rozměrem. Je to dáno výše zmíněnou možností udržení pacienta “při životě” díky zmíněné podpoře, rozsahu péče a tomu, že ukončení život udržující terapie může být vnímáno jako aktivní krok, který přispěje ke smrti. I na tyto nové otázky spojené s moderní medicínou lze však stále aplikovat stará dogmata, ze kterých vyplývá, že poskytnutí nejvyšší možné péče pro pacienta neznamena vždy to nejlepší, a že je třeba stále hledět na kvalitu a důstojnost života, a ne na jeho prodlužování za každou cenu – tzn. za cenu utrpení a ztráty lidské důstojnosti.

1.3 Smrt a dárcovství orgánů

Dalším medicínským oborem spojeným s pokrokem a moderní medicínou je transplantologie. Její rozvoj znamená pro mnoho pacientů možnost záchrany života nebo výrazné pozitivní ovlivnění zdravotního stavu a jeho kvality. Transplantace může být tedy tou výše zmíněnou kauzální terapií základního onemocnění. Mnoho pacientů získá naději na zvrát své současné, jinak neřešitelné nemoci. Stále však existuje (a patrně vždy existovat bude) nepoměr mezi počtem čekatelů na orgánovou transplantaci a mezi počtem dárců (8). Velké množství pacientů se tedy transplantace nedočká a zemře nebo zůstane trvale odkázána na instrumentální orgánovou podporu.

Smutný nepoměr vedl Světovou zdravotnickou organizaci (WHO) k výzvě členským zemím k řešení tohoto problému a k vytvoření nebo vylepšení vlastních pravidel pro žijící i zemřelé dárce orgánů (9). Právě získávání orgánů k transplantaci je naprosto klíčové. Darování orgánů je možné od jedné ze tří skupin. Poměrně okrajovou skupinou z hlediska počtu a možného potenciálu jsou žijící dárce, příbuzní pacienta, od kterých je možné za určitých okolností a nezištně darovat párový orgán (ledvinu). Nejvýznamnější je darování orgánů od zemřelých.

Zde dle kritérií diagnostiky smrti rozlišujeme dvě základní skupiny – dárce po smrti mozku (DBD) a dárce s nevratnou zástavou krevního oběhu (DCD). Podrobněji budou obě skupiny popsány v dalším textu, přičemž skupina DCD, která je zatím ve většině zemí minoritní je jedním ze základních témat této práce.

Pro země s již zavedeným transplantačním programem je obtížné počet dárců orgánů zvyšovat a zvrátit tím stále nepříznivý počet čekatelů, kteří se transplantace nedožijí. Šancí na zlepšení této situace může být zavedení nového druhu dárcovství. Dárci orgánů po smrti mozku (DBD) jsou dlouhodobě dominantním zdrojem orgánů pro transplantaci. Jako nový druh transplantačního dárcovství se v poslední době objevují právě dárce po srdeční smrti (DCD). Tato skupina by mohla mít potenciál na zlepšení smutného nepoměru mezi počtem dárců a čekatelů (10). V zemích, kde je zavedena do klinické praxe se tato skutečnost ukazuje (11). Dárce DCD může být člověk u něhož dojde ke smrti na základě diagnózy ireverzibilní zástavy krevního oběhu a následnému odběru orgánů. Typickým DCD dárce je nemocný s těžkým poškozením mozku, které sice nesplňuje kritéria mozkové smrti, ale je neslučitelné s užitečným přežitím, pročež se přistoupí k ukončení orgánové podpory a přejde na soucitnou péči (12). Po splnění určitých podmínek je možné posmrtně provést odběr orgánů za účelem transplantace, nejčastěji ledvin, plic, jater, pankreatu a v poslední dekádě i srdce (13).

Tím, že majoritní skupina potenciálních dárců DCD je ze skupiny pacientů na jednotce intenzivní péče, u kterých došlo k odnětí orgánové podpory na základě infaustní prognózy, je celá problematika paliativní medicíny a transplantačního programu DCD velmi úzce spojena. A to jak v rovině etické, edukativní, tak i právní. Podat komplexní obraz o této části klinické praxe je podtextem této práce.

Pro významnější rozšíření tohoto druhu transplantací jak v České republice, tak v mezinárodním měřítku je nezbytné získání klinických dat týkajících se fyziologických parametrů orgánových funkcí, biochemických změn a časové souslednosti. Část parametrů a postupů u DCD je totiž dosud stanoveno pouze arbitrárně. Z těchto získaných dat bude možné vytvořit predikční model délky umírání. Takový model může užitečným způsobem přispět ke správné indikaci dárců, načasování celého procesu a v neposlední řadě k lepší spolupráci a informovanosti nejbližších umírajícího. Rodina i samotný pacient by v případě, kdy dle takového modelu bude perioda umírání delší než stanovené transplantační limity, nemusela být vůbec vystavována možnému stresu navazujícímu na procedury spojené s přípravou orgánového odběru, protože u takového pacienta by tyto procesy nebyly vůbec zahájeny. Další významnou otázkou u této problematiky je fenomén možné autoresuscitace. To znamená

možnost spontánního obnovení mechanické srdeční činnosti po již stanovené zástavě. Situace, kdy by k tomuto došlo v průběhu odběru orgánů je samozřejmě zcela nepřijatelná a znamenala by naprostou katastrofu pro celý DCD program a pravděpodobně i možné forenzní následky pro celý transplantační tým. Z tohoto důvodu je mezi stanovením smrti a možným zahájením odběru daný bezpečnostní časový úsek – období klidu (tzv. no-touch interval). Jeho délka je arbitrárně stanovena a může se v jednotlivých zemích lišit (2-20 minut). Klinických dat týkajících se autoresuscitace a časové vazby na srdeční zástavu je dosud velmi málo (14). V neposlední řadě je pro celou problematiku podstatné popsání a pochopení obecných fyziologických a biochemických procesů v perimortálním období. Na jejich základě bude možné zpřesnit definici času smrti nebo pochopit některé procesy a změny vnitřního prostředí krátce po smrti, což umožní i bližší poznání procesů v transplantovaných orgánech, které zde probíhají v období těsně před zahájením přenosu. Pro další rozvoj DCD, vytvoření jednotných doporučených postupů a získání empirických argumentů pro zdravotnický personál je výzkum v této oblasti potřebný. V této problematice nejsou však důležitá jen empirická data. Zcela zásadní je náhled lékařské etiky a právní podklad. Nejen v oblasti klinické praxe, ale i v oblasti výzkumu. Při srovnání s ostatními medicínskými oblastmi je tato jednou z nejsložitějších. Některé etické otázky s tím spojené byly argumentovány teprve v nedávné době nebo mohou být považovány za marginální ve své akceptovatelnosti. Přestože výzkumným cílem této práce jsou odpovědi na klinické a fyziologické otázky, tato práce se snaží předložit komplexní obraz celé problematiky. To znamená včetně vysvětlení etických principů, na kterých tato oblast stojí a včetně právního podkladu. Dle názoru autora v takto delikátní výzkumné oblasti nelze toto od sebe oddělit.

1.4 Rozvoj a význam DCD

Program DCD se významným způsobem rozvíjí přibližně v poslední dekádě. Jedná se však o jistou renesanci, protože dárce orgánů s nebijícím srdcem (dříve označovaní jako non heart beating donors) byli u samého počátku transplantační medicíny, dříve než dárce s mozkovou smrtí. Christian Barnard transplantoval první srdce, které pocházelo právě od DCD dárce (15). Důvodem bylo především to, že v tu dobu ještě nebyl znám koncept mozkové smrti. Ten byl navržen v roce 1959 (4), konsensus nad definicí přišel v roce 1968 (6). Kritéria pro jeho diagnostiku byla publikována následně o několik let později (16, 17). Transplantace orgánů od kadaverózních dárců s mozkovou smrtí a bijícím srdcem měly vzhledem k tehdejším technickým možnostem lepší outcome, což vedlo k rychlému vytlačení DCD dárců z klinické

praxe. Dalším rozvojem transplantologie a přetrvávajícím nedostatkem dárcovských orgánů se DCD program v některých zemích začal postupně vracet zpět. V novém počátku především s transplantací ledvin, které mají z transplantovatelných orgánů nejdelší toleranci k teplé ischemii. Opakovanými studiemi bylo dokázáno, že ledviny od DCD dárce mohou mít stejný outcome jako ledviny od dárce DBD (18–21). Díky těmto pozitivním výsledkům se postupně začalo s transplantací dalších orgánů, náchylnějších na délku teplé ischemie, především jater, slinivky a plic (15, 22). Zatímco počet DBD dárců dle světových statistik za posledních 10 let stagnuje (v Evropě 10,5-14,3 dárců na milion obyvatel, celosvětově 3,16-5,5 dárců/mil.obyv.), počet dárců DCD se v tomto období zajímavým způsobem zvyšuje (v Evropě 1,03- 2,72 dárců/mil.obyv., celosvětově 0,3-1,57 dárců/mil.obyv.) (23). Dokládá to situaci, že minimálně v západním světě je potenciál dárců DBD patrně již plně využit, naproti tomu DCD představuje nový zdroj, který může celkový počet dárců orgánů významně zvýšit. S odkazem na trend poslední dekády se tak v klinické praxi již děje.

1.4.1 DCD v klinické praxi

Dárce DCD může být člověk u něhož dojde ke smrti na základě diagnózy ireverzibilní zástavy oběhu. Dle podmínek za kterých k srdeční zástavě dojde, se dárce rozděluje na čtyři kategorie (resp. pět) Maastrichtské klasifikace (Tab.1) (24). Tyto kategorie se dají dále rozdělit na dvě základní skupiny, tzv. kontrolovaných (cDCD) a nekontrolovaných (uDCD) dárců. Rozdělení je dle toho, zda je úmrtí očekávané, a tedy zda lze kontrolovat ukončení orgánové podpory za kontinuální monitorace základních životních funkcí a mít tak pod kontrolou délku funkční teplé ischemie (viz. níže). Ve většině zemí je darování orgánů možné pouze od kontrolované skupiny. V České republice je toto přímo zakotveno v transplantačním zákoně (25). Naprosto dominující je Maastrichtská kategorie III: to jsou pacienti, u nichž je v podmínkách intenzivní péče kontrolovaně ukončována orgánová podpora z důvodu neslučitelnosti základního onemocnění se životem. Kategorie IV znamená, že u dárce je již diagnostikována smrt mozku, před odběrem orgánů se však nemocný odpojí od ventilátoru a vyčká se i na zástavu oběhu. To se sporadicky provádí např. v situacích, kdy není z kulturních nebo náboženských důvodů akceptovatelný koncept mozkové smrti (některé asijské země). V některých zemích (Španělsko) se provádějí orgánové odběry i od tzv. nekontrolovaných dárců, např. pacientů přivezených za pokračující resuscitace z terénu (12). Z hlediska celé problematiky, logistické náročnosti, etiky a outcome se však jedná o marginální záležitost.

Kontrolovaným dárce orgánů se prakticky může stát pouze pacient na jednotce intenzivní péče nebo resuscitačním oddělení (ICU), u kterého na základě závažnosti zdravotního stavu a jeho ireverzibility i při poskytnuté maximální možné terapii dojde ke konsensu ošetřujícího týmu, že prognóza je infaustní. U takového pacienta se dle principů lékařské etiky a dle odborných doporučení (26, 27) přejde na paliativní (soucitnou) péči a dojde k ukončení život udržující terapie. Každý takovýto pacient by měl být posouzen jako potenciální dárce orgánů DCD (stejně jako jsou posuzováni pacienti s klinickými známkami mozkové smrti). Typickým potenciálním dárce DCD je pacient s katastrofickým poškozením mozku (difusní posthypoxické poškození, rozsáhlé posttraumatické strukturální léze), které sice nesplňuje kritéria mozkové smrti, ale je neslučitelné s užitečným přežitím (12). Soucitná péče v podmínkách ICU znamená vedle základních principů paliativní medicíny, kterými jsou tišení bolesti, minimalizace stresu a zachování důstojnosti i ukončení orgánové podpory (UPV, podpora oběhu, dialýza..). Je-li pacient identifikován jako vhodný dárce DCD (10), jsou ještě před samotným odnětím život udržující terapie (WLST) zahájeny všechny úkony spojené s procesem přípravy na možný přenos orgánů. Jedná se o zjištění možného nesouhlasu s dárcovstvím (kontrola registru), neinvazivní posouzení orgánových funkcí a především práce s rodinou (28) tak, aby došlo k pochopení celé situace a konsensu ošetřujícího týmu s příbuznými. Souhlas rodiny není v České republice dle zákona vyžadován, ale v praxi se bez něj k odběru orgánů zpravidla nepřistupuje. Pokud k takovému konsensu dojde a jsou splněny i všechny ostatní podmínky je zahájena koordinace s odběrovým týmem. Z těchto důvodů musí být vlastní zahájení soucitné péče načasováno a v určitých situacích i odloženo. Možné odložení WLST a tím do jisté míry načasování umírání pacienta musí být eticky velmi dobře vyargumentováno. V principu se postupuje tak, že v případě že existuje konsensus rodiny a ošetřujícího týmu, že darování orgánů je v souladu s pacientovými životními postoji, a že se jedná o jeho nevyslovené přání, je takovéto jednání přípustné. Procedury spojené s přípravou odběru (odložení WLST, transport pacienta na krátkou vzdálenost, odběr krve z již zavedeného vstupu) jsou konány s motivací pacientovi jeho nevyslovené přání splnit a umožnit mu altruistický čin darování orgánů (12, 29). Tento postup je typický pro země se zavedeným tzv. principem opt-out, což je legislativně zakotvený předpokládaný souhlas s dárcovstvím. Tento princip je uplatňován vedle České republiky ve většině evropských zemích a Rusku. Druhou právní úpravou je opt-in, uplatňovaný především v anglosaských zemích (30). Zde je nutný za života udělený prokazatelný souhlas s dárcovstvím orgánů. Typicky aktivním zapsáním do registru dárců. Z etického hlediska je zde situace výrazně jednodušší a lze teoreticky připustit i vyšší míru invazivity. Podrobněji bude tato problematika rozebrána níže.

Ve chvíli ukončení orgánové podpory musí být již v blízkosti potenciálního dárce připraven odběrový tým. Není ale přípustný jakýkoliv kontakt týmu s pacientem před konstatováním smrti (princip zavřených dveří) (12). U pacienta jsou po celou dobu (před WLST i následně) kontinuálně monitorovány základní vitální parametry (invazivně měřený krevní tlak, saturace krve kyslíkem, srdeční akce). Ve chvíli, kdy dojde k poklesu systolického arteriálního tlaku pod 50 torr nebo saturace hemoglobinu kyslíkem pod 70%, začíná se počítat doba tzv. funkční teplé ischemie (24). Tento termín popisuje situaci orgánové hypoxie, způsobené buď hypoperfuzí nebo přímo sníženým množstvím kyslíku v dodávané krvi. Nad její definicí dosud neexistuje úplná shoda a v doporučeních jednotlivých zemí nebo odborných společností jsou stále rozdíly (31). Délka funkční teplé ischemie koreluje s viabilitou orgánu a s úspěšností jeho transplantace (přihojení štěpu a jeho funkční stav) (31, 32). Její akceptovatelná délka je pro jednotlivé orgány různě dlouhá. Pro ledviny jsou to 2 hodiny, pro plíce 1 hodina a pro játra a pankreas 30 minut (15). V případě, že proces umírání trvá déle, je od odběru orgánů upuštěno. Pokud dojde v intervalu pro akceptovatelnou funkční teplou ischemii k zástavě oběhu, začíná 5 minut dlouhá perioda „no-touch“ intervalu (33). Během této fáze jsou stále monitorovány vitální funkce a s pacientem nesmí být nijak manipulováno. Pokud během této doby nedojde ke spontánní obnově srdeční akce, je konstatována smrt a lze přistoupit k odběru orgánů. Tělo pacienta je transportováno na operační sál, který by měl být co nejbližší lůžku pacienta (nejlépe na stejném oddělení/traktu), zde připravený odběrový tým zahájí studenou perfusi a okamžitý odběr. Období od poznané zástavy cirkulace do zahájení studené perfuse se nazývá „teplá ischemie“ (31). Během této doby je za normotermických podmínek zcela zastaveno prokrvení orgánů. Délka teplé ischemie je samozřejmě z hlediska viability orgánů zcela kritická.

Tab.1- Maastrichtská kategorizace DCD (24).

Kategorie I. <i>Nekontrolovaná</i>	Nalezený zemřelý <i>IA. Mimo nemocnici</i> <i>IB. V nemocnici</i>	Náhlá a neočekávaná srdeční zástava bez pokusu o kardiopulmonární resuscitaci zdravotnickým týmem. Doba teplé ischemie je určena dle národních doporučení; doporučení pro nemocniční a mimonemocniční prostředí.
Kategorie II. <i>Nekontrolovaná</i>	Srdeční zástava před svědky <i>IIA. Mimo nemocnici</i> <i>IIB. V nemocnici</i>	Náhlá a neočekávaná ireverzibilní srdeční zástava s neúspěšnou resuscitací zdravotnickým týmem; doporučení pro nemocniční a mimonemocniční prostředí.
Kategorie III. <i>Kontrolovaná</i>	Odnětí orgánové podpory	Plánované odnětí orgánové podpory*, očekávaná srdeční zástava.
Kategorie IV. <i>Kontrolovaná Nekontrolovaná</i>	Srdeční zástava po prokázané smrti mozku	Náhlá srdeční zástava u dárce orgánů po stanovení smrti mozku, ale před vlastním orgánovým odběrem.

*Tato kategorie se týká rozhodnutí o přechodu k paliativní péči a odnětí orgánové podpory. Legislativa v některých zemích umožňuje eutanasií (lékařem asistovanou srdeční zástavu) a následné darování orgánů popsané jako "pátá kategorie".

1.4.2 Teplá ischemie

Jednou ze základních modalit procesu odběru orgánů je doba teplé ischemie. Můžeme ji definovat jako období nedostatečné buněčné a tkáňové perfuse za normotermických podmínek (34). Její délka má přímý vliv na vitalitu transplantovaného orgánu a na schopnost jeho přihojení. S rozvojem transplantační medicíny a opětovným zavedením DCD do klinické praxe, došlo k rozdělení tohoto termínu na dvě samostatné jednotky. Termín „teplá ischemie“ zůstal vyčleněn pro období mezi úplnou zástavou tkáňové perfuse a počátkem studené ischemie. To znamená období od zástavy cirkulace, resp. extrakce transplantovaného orgánu z těla do zahájení perfuse orgánu preservačním roztokem nebo jeho zchlazení. Teplou ischemií můžeme podle podmínek, za kterých nastane rozdělit na kontrolovanou a nekontrolovanou. Délka akceptovatelné teplé ischemie se v jednotlivých lokálních protokolech liší (24). Z pohledu

transplantační medicíny je snaha o minimalizaci doby teplé ischemie na nejkratší možnou míru jednou z nejzásadnějších modalit.

Nově, v souvislosti s DCD byl zaveden termín „funkční teplá ischemie“, který definuje poruchu tkáňové perfuse v premortálním období, tzn. za situace kdy je stále zachován krevní oběh a ventilace, i když jsou insuficientní. Nad velikostí minimálního krevního tlaku, který je dostatečný pro adekvátní tkáňovou perfusi dosud neexistuje jednoznačná shoda. Obecně je za tuto hodnotu považován MAP mezi 50-60 mmHg. Ta vychází z fyziologie mozkové perfuse, kdy pod hodnotu MAP 50 mmHg přestává fungovat autoregulace cerebrálního průtoku s jeho následným poklesem, zvýšenou extrakcí kyslíku, utilizací glukózy a zvýšenou produkcí laktátu (35).

Funkční teplá ischemie musí splňovat podmínku, že je monitorovatelná, tzn. musí existovat kontinuální záznam parametrů, kterými ji definujeme (zpravidla IBP a SpO₂). Díky tomu se týká prakticky pouze kontrolovaných dárců, to znamená Maastrichtské kategorie III a IV. Samotná definice prošla svým vývojem a stále není v jednotlivých lokálních protokolech zcela jednotná. Zde uvádím definici vycházející z doporučení schváleného pařížskou konferencí o odběrech orgánů od zemřelých po zástavě oběhu z roku 2013. Dle tohoto doporučení se funkční teplá ischemie začíná počítat od doby poklesu systolického krevního tlaku pod 50 mmHg (24). V předchozích nebo lokálních doporučeních se můžeme setkat i s monitorací SpO₂ a jejím poklesem pod 70 % nebo s poklesem středního arteriálního tlaku (MAP) zpravidla rovněž pod hodnotu 50 mmHg. Délka akceptovatelné teplé ischemie se pro jednotlivé orgány liší (viz výše).

1.5 Smrt mozku

Smrt mozku je definována jako ireverzibilní vyhasnutí veškerých mozkových funkcí včetně mozkového kmene bez ohledu na činnost kardiovaskulárního aparátu a jiných orgánů (36). Jak již bylo zmíněno výše, jedná se o samostatnou klinickou jednotku. Smrt mozku nastane, pokud dojde k úplnému přerušení průtoku krve jako následek jeho masivního otoku. Vzhledem k anatomickému uložení mozku v pevné lebeční schráně, pokud dojde k otoku, mozek nemá kam expandovat a nitrolební tlak naroste nad hodnotu tlaku tepenné krve, čímž dojde k zástavě průtoku krve mozkiem a odúmrti mozkové tkáně. Nejčastějšími příčinami jsou kraniocerebrální trauma, spontánní nitrolební krvácení (subarachnoidální, intracerebrální), expandující nádory a hypoxie. S narůstajícím otokem se postupně snižuje mozková perfuse. Tím dochází ke snižování dodávky kyslíku, prohloubení hypoxie a progresi otoku. Vzniká tak

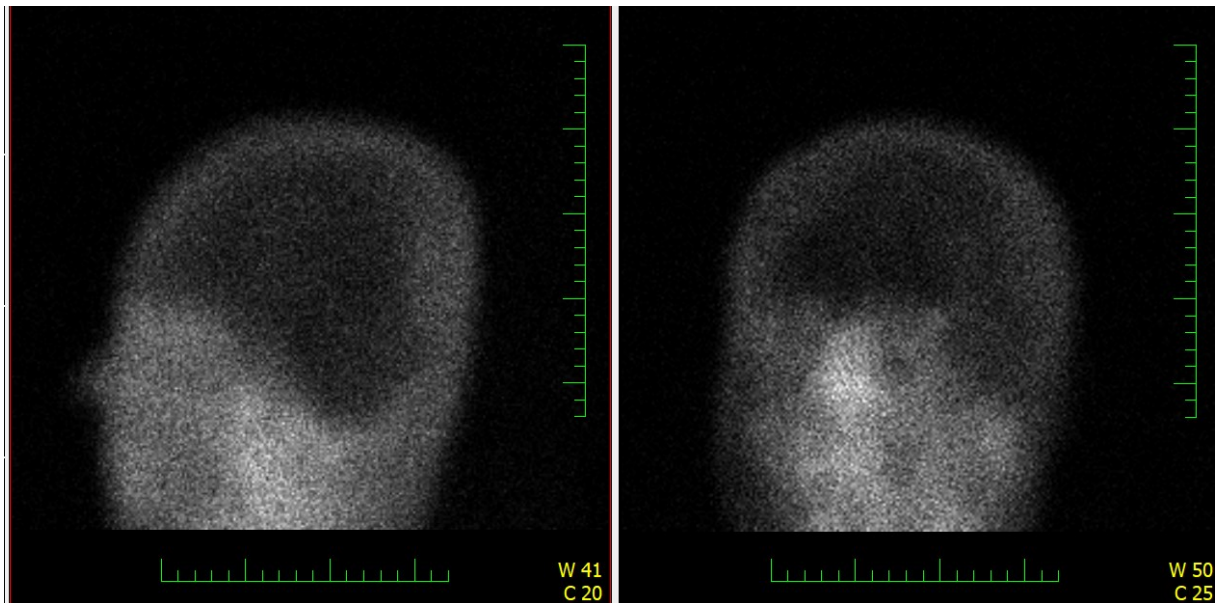
bludný kruh, který vyústí v úplné přerušení krevního oběhu mozku. V klinické praxi se tato skutečnost prokazuje dvojstupňově: klinickým vyšetřením, které po vyloučení vratných příčin potvrdí hluboké koma, nevybavnost reflexů mozkového kmene a dále vhodným instrumentálním vyšetřením, dokazujícím absenci průtoku krve mozku nebo absenci jeho funkce. Klinické vyšetření se provádí zpravidla dvěma lékaři. Hodnotí se GCS, které musí mít hodnotu 3 a absence kmenový reflexů – fotoreakce, korenální reflex, vestibulookulární reflex, nepřítomnost motorické reakce na algickou stimulaci n.trigeminus a průkaz zástavy dechu tzv. apnoickým testem (obr.1). Mezi instrumentální vyšetření patří zobrazovací metody prokazující absenci průtoku krve mozku (nad úrovní lebeční baze) – mozková perfusní scintigrafie (obr.2), mozková angiografie, CT angiografie a transkraniální dopplerovská ultrasonografie. Mezi akceptovatelné instrumentální metody patří i funkční vyšetření evokovaných sluchových potenciálů. V českém transplantacním zákoně existuje výjimka, umožňující stanovení mozkové smrti i s přítomnou perfusí mozku. Tou je zobrazovací metodou (CT, MR) prokázaná těžká infratentoriální léze. V takovém případě se pro průkaz smrti mozku provádí již jen klinické vyšetření.

Všeobecné přijetí konceptu mozkové smrti zásadním způsobem umožnilo rozvoj dárcovství orgánů od zemřelých dárců s bijícím srdcem.

Obr.1: potvrzení klinických známek smrti mozku v protokolu o zjištění smrti (37).

II. Zjištění smrti průkazem nevratné ztráty funkce celého mozku		
1. Předpoklady, na základě kterých lze uvažovat o diagnóze smrti mozku		
1.1 Diagnostika základního mozkového postižení:		
lékař A:	lékař B:	
1.2 Vedlejší diagnózy:		
lékař A:	lékař B:	
1.3 Datum a čas úrazu nebo onemocnění:		
lékař A:	lékař B:	
datum, čas (hodina:minuta)	datum, čas (hodina:minuta)	
Bylo vyloučeno, že na bezvědomí se v okamžiku vyšetření podílí (odpověď ano/ne)		
	lékař A	lékař B
intoxikace		
tlumivé a relaxační účinky léčiv		
metabolický nebo endokrinní rozvrat		
primární podchlazení		
2. Klinické známky smrti mozku	lékař A	lékař B
	datum, čas (hodina:minuta)	datum, čas (hodina:minuta)
	podpis lékaře	podpis lékaře
fotoreakce - oboustranně chybí (ano/ne)		
korneální reflex - oboustranně chybí (ano/ne)		
vestibulookulární reflex - oboustranně chybí (ano/ne)		
motorická reakce při algickém podráždění v inervační oblasti n. trigeminus - oboustranně chybí (ano/ne)		
kašlací reflex provokovaný hlubokým tracheobronchiálním odsáváním - chybí (ano/ne)		
trvalá zástava spontánního dýchání - apnoický test při $p_a \text{ CO}_2$ mmHg - splněn (ano/ne)		
hluboké bezvědomí (Glasgow coma scale - skóre)		

Obr.2: Scintigrafický obraz absence průtoku krve mozkem u pacienta se smrtí mozku: radioaktivně značená látka (Tc-HMPAO) se nevyčytává v mozkové tkáni.



1.5.1 Patofyziologie smrti mozku

Za přirozeného stavu je smrt mozku provázena i cirkulační zástavou. Ta je způsobena především hypoxií způsobenou zástavou dýchání po vyhasnutí aktivity dechového centra v prodloužené míše. Díky umělé plicní ventilaci, která plně nahrazuje pacientovu dechovou aktivitu je možné mozkovou smrt „izolovat“ a zachovat krevní oběh. To zároveň umožňuje popsat související fyziologické změny. S nárůstem otoku mozkové tkáně dochází k vzestupu nitrolebního tlaku (ICP), to vede reflexně ke zvýšení středního arteriálního tlaku (MAP) ve snaze o zachování dostatečného mozkového perfusního tlaku (CPP) dle rovnice $CPP = MAP - ICP$ (38). S dalším nárůstem ICP začne mozková tkáň herniovat pod tentorium cerebri a utlačovat mozkový kmen. Jeho postupný funkční výpadek má typickou kраниokaudální posloupnost. Objeví porucha dýchání, hypotenze a bradykardie z důvodu zvýšené aktivity parasympatiku (n.vagu) jako následek ischemie mezencefala. Útlak se dále šíří na pons. V této fázi převládne aktivita sympatiku jeho stimulací. Ta se projeví jako hypertenze s bradykardií (Cushingův reflex) (39). Křivka EKG může být charakterizována sinusovou bradykardií, junkčními uniklými stahy nebo převodní blokádou. Další propagací útlaku jsou ovlivněny struktury prodloužené míchy. Dojde k ischemii kardiomotorického vagového jádra. To vede

k potlačení vagové stimulace, projevující hyperkinetickým oběhem – hypertenzí, zvýšeným srdečním výdejem a tachyarytmiemi (40). Oběhová nestabilita je v klinice typická pro probíhající infratentoriální herniaci, někdy je označována jako „sympatická bouře“. Je s tím spojena i změna v hormonální aktivitě a vyplavení zánětlivých mediátorů. To vede k výraznému zatížení myokardu, zvýšené konzumaci kyslíku, která může způsobit sekundární ischemizaci myokardu s poruchou jeho funkce (41). Zvýšený afterload způsobený sympatikogenní vasokonstrikcí v kombinaci s možnou dysfunkcí levé komory může vést manifestnímu srdečnímu selhání projevujícímu se jako plicní edém, v tomto případě označovaný jako neurogenní (42). Výsledný stav po kompletní ischemizaci mozkového kmene bude snížení tonu sympatiku s hypotenzí a vegetativní stabilitou.

Dalším důsledkem maligní nitrolební hypertenze je útlak hypotalamu a hypofýzy s potlačením jejich hormonální produkce. Klinicky se nejvíce projeví nedostatek antidiuretického hormonu (ADH) jako centrální diabetes insipidus. V distálních kanálcích ledvin se přestane zpětně resorbovat voda a dojde k polyurii. Proximální resorpce iontů není ovlivněna, výsledná moč bude tedy významně hypoosmolární, pacient ztrácí čistou vodu. Krevní plasma bude hyperosmolární s dominantní hypernatremií – hyperosmolární dehydratace.

Další konsekvencí vysokého nitrolebního tlaku a následné smrti mozku je indukce systémové zánětlivé odpovědi (43). Mozková ischemie zvyšuje hladinu TNF- α , IL-6 a dalších zánětlivých působků (44, 45). To má za následek vystupňovanou imunogenicitu (46) v periferních orgánech, což samo o sobě může vést k jejich postižení nebo zhoršení funkce. Ve vztahu k transplantologii mají orgány od DBD dárců větší riziko rejekce štěpu (47).

1.6 Etické principy

1.6.1 Lékařská etika v rámci paliativní péče na pracovišti intenzivní medicíny

Intenzivní péče je mladý obor, který se díky pokrokům vědy a technickým možnostem stále rozvíjí a posouvá své hranice (48). Paralelně s tím se posouvají i hranice etických otázek, které se mnohdy dostávají do rozporu s novými klinickými možnostmi. Tyto otázky se týkají především konce života, který dokáže současná podoba intenzivní péče významně modifikovat, včetně oddálení faktické doby smrti.

Po dlouhou dobu v historii medicíny mohl lékař ovlivnit délku lidského života pouze nepřímo pomocí poskytnuté terapie. Terminální fázi ve smyslu selhání některé ze základních životních funkcí ovlivnit nedokázal, smrt byla tedy vždy přirozená, neodvratná a bez možnosti arteficiálního ovlivnění. Možnost orgánové podpory do jisté míry boří odvěká dogmata o neodvratitelnosti smrti. Je tomu tak však pouze domněle. Smrt jako taková, samozřejmě odvrátit nelze, lze ji však oddálit nebo načasovat. Etické otázky a dilemata s tím spojená jsou velmi závažná a navíc bezprecedentní, protože nikdy v historii řešeny být nemusely. Rozhodování o poskytnutí, ponechání nebo odnětí orgánové podpory je možná nejzávažnější součástí klinické praxe na jednotkách intenzivní péče. V tomto procesu jsou obsaženy aspekty bioetické, legislativní, sociální, kulturní a náboženské (49). Jedná se tedy o složitý komplex obsahující velké množství vlivů. Průvodním fenoménem této problematiky ve všech hlediscích je nemožnost integrace pacienta do rozhodovacího procesu a přenesení zodpovědnosti za toto rozhodování na lékaře, případně příbuzné pacienta.

Etika v medicíně má kořeny hluboké jako obor sám. První zmínky se je možné datovat k Hippokratovi do 5.století před naším letopočtem. V moderní době zmiňuje jako první termín lékařská etika anglický lékař Thomas Percival v roce 1803. Od té doby se obor nadále systematicky rozvíjí, tak jak se rozvíjí i medicína sama. Základní principy jsou ale stále shodné a vycházejí již z dávných Hippokratových myšlenek. Existují čtyři základní pilíře, na kterých je bioetika postavena. Jsou jimi principy autonomie, beneficence, nonmalficience a princip spravedlnosti. Vzhledem k jejich důležitosti budou níže rozebrány podrobněji a ve vztahu k tématu této práce.

Autonomie

Autonomie pacienta znamená především právo na seburčení a s tím související zapojení do rozhodovacího procesu o rozsahu a druhu léčby. V dnešní době by měla být běžnou součástí lékařské praxe. Takovouto možnost pacienti na jednotce intenzivní péče vzhledem k závažnosti stavu, spojeném s kvalitativní či kvantitativní poruchou vědomí často nemají. Dle dostupných zdrojů nemá až 95% pacientů hospitalizovaných na ICU dostatečnou kapacitu se rozhodovacího procesu účastnit (50). Zodpovědnost je pak přenesena na ošetřující tým a rodinu. Principem je pak postupovat v nejlepším zájmu pacienta a dle jeho předpokládaného, popřípadě nevysloveného přání. Ve své podstatě to ale znamená, že princip autonomie nelze v rámci péče o pacienty na ICU zcela aplikovat. Zmíněná přenesená zodpovědnost za rozhodování vychází spíše z dále uvedených konceptů.

Beneficence

Princip beneficence má základy na samém počátku medicíny. Vyjadřuje morální povinnost podporovat dobro ve prospěch pacienta péčí, která udržuje nebo zlepšuje jeho zdraví a zmírňuje bolest a utrpení (51). Pokud bychom tento koncept přenesli do současné podoby ve vztahu k řešenému tématu paliativní péče, jsou východiskem dvě roviny. Orgánová podpora s sebou přináší stres a zátěž pro pacienta. V případě, že tato péče může přinést pozitivní ovlivnění zdravotního stavu, v ideálním případě jeho trvalé vyléčení, naplňuje beze zbytku princip konání dobra ve prospěch nemocného. V případě, kdy je zřejmé, že další léčbou není možné vývoj zdravotního stavu pozitivním způsobem ovlivnit, měl by lékař tuto situaci akceptovat a péči o pacienta zaměřit na zmírnění utrpení, tišení bolesti, komfort a důstojnost, protože i to stejnou váhou naplňuje princip beneficence. Vzhledem k vysoké mortalitě na ICU je péče o umírající každodenní součástí práce ošetřujícího personálu. To může vést k vysoké míře stresu a často k syndromu vyhoření. Zajištění co nejvyšší míry kvality života umírajícího beze snahy tento stav zvrátit je stejně důležité jako péče o kurabilní pacienty a může mít pozitivní efekt na snížení výskytu nežádoucích důsledků práce v tomto prostředí na zdravotnickém personálu (49, 52).

Nonmalficience

Nonmalficience je nejlépe vyjádřena známým heslem „primum non nocere“. Základním principem je tedy neublížit pacientovi, nepůsobit mu utrpení. To samozřejmě nebývá cílem ošetřovatelského týmu, myšleno je tím především vynechání bolestivých procedur nebo zákroků, pokud nebudou znamenat pro pacienta přínos. V intenzivní péči to může znamenat například nenapojení pacienta na umělou plicní ventilaci, pokud to nebude znamenat benefit

pro vývoj jeho zdravotního stavu. UPV ve spojení s tracheální intubací může znamenat vzhledem k indukci dávivého reflexu, přetlakové ventilaci či upoutání na lůžko s minimální možností pohybu pro pacienta významný diskomfort, bolest a stres, který může být ospravedlnitelný právě pouze vizí pozitivního ovlivnění zdravotního stavu. V opačném případě je intenzifikovaná terapie včetně orgánové podpory na ICU v rozporu s tímto principem.

Princip spravedlnosti

Z hlediska etického možná nejsložitější princip. Z hlediska reálné praxe však nesmírně důležitý. Na jedné straně je zde vztah lékař-pacient a osobní právo na zdraví pro každého. Na druhé straně je zde rozměr celospolečenský, který zahrnuje limitované zdroje materiální i ekonomické, rozdílný efekt určitého druhu léčby pro jednotlivé podskupiny (např. věkové). S tím je spojená nutnost rozhodování o poskytnutí či odmítnutí dané léčby, tak aby mohla být prospěšná, co možná největšímu počtu pacientů. Intenzivní péče je materiálně i ekonomicky velmi náročný obor a lůžek umožňující orgánovou podporu je v celé kapacitě zdravotnického systému nejméně. Množství pacientů, kteří by mohli být k tomuto druhu léčby indikováni a jejich poměr vůči dané kapacitě je dán rozsahem indikace k této péči. Zde mohou být významné rozdíly napříč jednotlivými zeměmi a regiony vycházející především z jejich ekonomické síly, geografické polohy atd. V každém případě bude platit, že kapacita je menší než množství možných pacientů. Pro zabránění přehlcení systému a zachování dostatečné kapacity je nutné kategorizovat pacienty a provádět jejich triage, a to ve dvou rovinách. V první řadě provádět kriticky indikaci pacienta k samotnému přijetí na ICU. V druhé řadě u pacientů, kteří jsou již zde hospitalizováni a je zde absence pozitivního efektu léčby, pravidelně posuzovat smysl takové léčby a případně rozhodnout o jejím zadržení nebo odnětí. Takovéto rozhodování je součástí každodenní práce lékaře na ICU. Z portfolia jednotlivých činností na takovémto pracovišti patří toto rozhodování jistě mezi ty nejtěžší a nejvíce psychicky zatěžující. Z tohoto důvodu a dále i z důvodu jisté právní a odborné ochrany je vhodné mít pro takovýto proces nastavena standardizovaná doporučení (53–55).

1.6.2 Integrace blízkých pacienta do rozhodovacího procesu

Jak již bylo uvedeno výše, nejpálčivějším problémem v rozhodovacím procesu o otázkách konce života na jednotce intenzivní péče je velmi omezená kapacita pacienta se na rozhodovacím procesu podílet. Dle některých dat takovouto kapacitu nemá 95% pacientů a lékař zná jejich názor pouze ve 20% případech (50). Rozhodování je tedy přeneseno na ošetřující

tým a případně blízké pacienta. Rodina může mít v tomto velice důležitou roli, tím že dokáže popsat způsob života pacienta, prezentovat jeho názory a postoje. Díky tomu je možné zavést do rozhodovacího schématu takzvané nevyslovené přání pacienta. Znamená to předpoklad toho, jakým způsobem by se pacient v dané situaci sám rozhodl. Tento předpoklad je vytvořený právě na základě vykresleného obrazu pacienta jeho nejbližšími a měl by být konsensuální mezi lékařem a rodinou. Rodina tvoří, bez ohledu na právní rámec, pacientova zástupce a je zde předpoklad, že její členové budou mít sami snahu jednat v jeho nejlepším zájmu. Z výše uvedeného tedy vyplývá, že na rozhodovacím procesu bez účasti pacienta by se v každém případě měl podílet ošetřující lékař, resp. ošetřující tým a zároveň nejbližší pacienta. Lékař by měl být ten, kdo do dialogu přinese objektivní a odborné informace, které adekvátním způsobem vysvětlí. Rodina by pak tyto informace měla být schopna inkorporovat do předpokládaného postoje pacienta (56). Výsledkem by měl být konsensus obou stran v otázce jakým způsobem dále postupovat. Existuje zde samozřejmě riziko toho, že daného konsensu nebude dosaženo z důvodu rozdílného pohledu na danou situaci. V případě medicínsky jasné situace, např. v rámci zcela infaustní prognózy je nutné další trpělivé vysvětlování a poskytnutí času, tak aby rodina situaci akceptovala. V případě, kdy situace není tak medicínsky jednoznačná, a kdy může být výsledkem pokračování v léčbě například vysoký stupeň postižení nebo nutnost trvalého upoutání na lůžko s ventilační podporou, je nutné pokračovat ve dvoustranném dialogu. Otevírá se zde právě prostor pro hledání pacientových postojů, zda by předpokládaná kvalita života byla pro něj akceptovatelná či nikoliv. V tomto případě se tedy více posouváme do oblasti, kde by měla být váha rozhodnutí přenesena právě na příbuzné pacienta. Osobní postoj lékaře nemusí být vždy shodný, ale je nutné k takovému názoru přihlédnout, popřípadě jej akceptovat.

Tento koncept sdíleného rozhodování je již delší dobu konsensuálním stanoviskem mezinárodní odborné veřejnosti (57). Na úroveň národních doporučení, které by sloužilo jako zastřešující dokument pro klinickou praxi a vzdělávání personálu se ve většině států zatím nedostal.

1.6.3 Etika u dárcovství orgánů

Možnost posmrtného darování orgánů, jakkoli je intuitivně zřejmé, že se jedná o konání všeobecného „dobra“, je vždy nutno posuzovat z pohledu potenciálního dárce samého. Je nutné, aby proces darování a všechny procedury s ním spojené byly v jeho nejlepším zájmu (princip

beneficence). Samo upuštění od marné intenzivní péče, a přechod k péči soucitné, tak jak je uvedeno v předchozí podkapitole, tento zájem nepochybně naplňuje (12, 27). Provedení odběru orgánů ale vyžaduje jisté změny postupů ještě předtím, než smrt nastala: např. oddálení přechodu na soucitnou péči za účelem získání času pro příjezd odběrového týmu nebo odběr vzorku krve na screeningová vyšetření. Pokud je zde předpoklad, že posmrtné darování orgánů je v souladu s postoji a přáním umírajícího, jsou tyto úkony přípustné. A to včetně nezbytných neinvazivních vyšetření za účelem posouzení viability orgánů (odběr krve a moči z již zavedených katétrů, sonografie ledvin atp.). Není ale přípustné umírání prodlužovat zaváděním nových intervencí pouze za účelem předpokládaného odběru (např. zaváděním centrálního žilního katétru pro podávání katecholaminů nebo intubaci u nemocných dosud spontánně dýchajících) (12, 29).

Princip autonomie a snaha o jeho zachování má v transplantační medicíně dvě rozdílné roviny. První se týká států, kde je nutný aktivní souhlas pacienta s darováním svých orgánů, tzv. opt-in. Zde je situace jasná, je zde nezpochybnitelné vyjádření pacienta v premorbidním období k souhlasu transplantací. V takovém prostředí lze teoreticky připustit i vyšší míru invazivity během přípravy pacienta na odběr orgánů, ne však nad rámec orientačního rozsahu uvedeného na začátku této podkapitoly. Druhým principem je a priori předpokládaný souhlas každého člověka, tzv. opt-out (30). Pokud nechce být člověk dárce orgánů, je nutné, aby za svého života aktivně tuto skutečnost uvedl – většinou zanesením do registru nesouhlasících s dárcovstvím. U této druhé skupiny je situace z hlediska legislativy sice jasná, ale z hlediska etického jistě složitější než skupina první. Vychází se zde z principu nevysloveného přání, kdy se předpokládá, že pacient by s altruistickým a vysoce ctnostným činem, kterým darování orgánů je, souhlasil. Úkony spojené s přípravou na orgánový odběr se provádí s opodstatněním, že je tím umožněno pacientovy splnit jeho nevyslovené přání. Tato skupina se někdy dále dělí na dvě podskupiny, tzv. měkkou a tvrdou (hard and soft opt-out). U měkké se předpokládá explicitně získaný souhlas rodiny, u tvrdého opt-out souhlas rodiny nutný není. Obecně lze konstatovat, že u koncepcie opt-out je nutné postupovat velmi konzervativně a akceptovat, že jakékoliv intervence nad rámec předchozí péče o pacienta jsou nepřípustné (nově zavedené invazivní vstupy, podání heparinu po smrti atd). Lze provádět procedury, kde je předpoklad, že pacienta v průběhu umírání a v těsném postmortálním období nijak nezatíží a umožní zachovat jeho integritu a důstojnost. Myslí se tím například odběr krevních vzorků, rentgenologický snímek nebo případně nezbytný krátký transport.

U všech potencionálních dárců orgánů a zejména u skupiny opt-out je velmi důležitý kontakt a spolupráce s rodinou (28). Základním důvodem je samozřejmě to, že celá situace je pro nejbližší dárce velmi zatěžující. Musí se vyrovnat se smrtí milované osoby. Navíc v tu stejnou dobu jsou vystavováni další zátěži v podobě informací souvisejících s plánovaným orgánovým odběrem. Ve většině případů jsou tak vystaveni situaci, na kterou nebyli nikdy předtím připravováni. Pomocná ruka zdravotnického týmu, který pečuje o umírajícího může být velmi prospěšná. Vhodným přístupem může zabránit zpětnému negativnímu vnímání celé situace. U skupiny opt-out má práce s rodinou dárce ještě další rozměr. Trpělivým rozhovorem s blízkými se ošetřující tým snaží získat co nejvíce informací o pacientovi, jeho životních postojích a možných přáních. Na základě toho lze pak aplikovat institut nevysloveného přání pacienta. Na tomto by měl existovat konsensus všech zúčastněných – zdravotníků i rodiny. Přestože z právního hlediska není u tvrdého opt-out souhlas příbuzných potřebný, v praxi je vždy snaha tento souhlas získat. V opačném případě až na marginální výjimky (např. fulminantní jaterní selhání u dítěte - čekatele) v případě trvající rezistence rodiny je od odběru upuštěno. Důvody jsou vedle úcty k nejbližším pacienta i celospolečenské. Pokud by došlo ze strany non-kompliantní rodiny ke stížnostem, medializaci a neobjektivní interpretaci situace, mohlo by to mít negativní důsledky pro celý transplantační program.

Celosvětově jsou země uplatňující princip opt-in a opt-out rozděleny zhruba na polovinu. Předem předpokládaný souhlas s transplantací je uplatňován ve většině evropských zemí a v Rusku. Pozitivní předem daný souhlas vyžadují především anglosaské země (Velká Británie, USA, Kanada..). Mezi těmito skupinami je vidět rozdíl v transplantačních statistikách. Dárců orgánů vztažených na počet obyvatel (především DBD) je v opt-in zemích méně (58, 59). Jsou proto nuceny více hledat další možné zdroje. Díky tomu se zde ve větší míře rozvíjí například DCD program (60), což mimo jiné dokládá významný potenciál, který tento druh dárcovství má. Dalším efektem, který se dá označit jako pozitivní je fakt, že pro získání většího množství potencionálních dárců, tzn. lidí, kteří za života aktivně vyslovili svůj souhlas, je nutná propagace transplantologie. V těchto zemích probíhají různé kampaně a edukativní programy, díky kterým je celospolečenské povědomí o této problematice a celková transplantační kultura na vyšší úrovni.

1.7 Legislativa

1.7.1 Legislativní rámec paliativní péče v České republice

Paliativní péče v České republice má v současnosti poměrně komplexní legislativní oporu, která je tvořena řadou právních norem od mezinárodních úmluv až po odborná doporučení učených společností. V hierarchii od shora je problematika vymezena mezinárodním doporučením Rady Evropy č.1418/1999 „O ochraně lidských práv a důstojnosti nevléčitelně nemocných a umírajících“, známou jako „Charta umírajících“ (61). Toto doporučení popisuje práva a potřeby umírajících a nevléčitelně nemocných. Vyzývá k dodržování základních etických principů, lidské důstojnosti a tišení utrpení. Zároveň apeluje na jednotlivé členské státy k zajištění dostatečné právní podpory paliativní péči. Tento dokument navazuje na deklaraci č.613 a doporučení č. 779 z roku 1976.

Dalším významným mezinárodním dokumentem, který se této problematice, byť nepřímo dotýká je „Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny“, zkráceně „Úmluva o lidských právech a biomedicíně“ (62). Jedná se o úmluvu Rady Evropy, otevřenou i nečlenským státům. Schválena byla v roce 1997, Česká republika ji ratifikovala v roce 2001 pod číslem 96/2001 (63). Dokument odráží pokrok, kterého bylo dosaženo v biologii a medicíně, usiluje o sjednocení celé oblasti lidské bioetiky a vytvoření zásad na ochranu lidské důstojnosti a lidských práv. Výchozím principem je nadřazenost lidské bytosti nad zájmy vědy a společnosti (62, 64).

Nejvyšší národní normou je Listina základních práv a svobod, jakožto součást Ústavy ČR (65). Vztah k paliativní péči mají především články 6,7 a 10. Dle článku 6 Listiny má každý má právo na život a lidský život je hoděn ochrany již před narozením. Nikdo nesmí být zbaven života. Toto je znění prvních dvou odstavců tohoto článku, avšak čtvrtý odstavec připouští jisté odchylky. V případě, že je člověk zbaven života při jednání, které není trestné, tak se nejedná o porušení článku šestého. Toto znění připouští teoreticky přijetí zákona o eutanazii, které by označilo ukončení života v souladu s tímto zákonem jako čin, který není trestný. V důsledku by institut eutanazie mohla být ústavně konformní. Článek 7 stanovuje nedotknutelnost osoby. Ta se v rámci paliativní péče především týká poskytování informovaného souhlasu o péči. Jakékoliv zdravotní služby mohou být pacientovi poskytovány pouze s jeho souhlasem. Případné výjimky z tohoto pravidla jsou stanoveny zákonem (66, 67).

Na konkrétní úrovni řeší situaci Zákon o zdravotních službách č. 372/2011 (68) . Paliativní péče, je zde v části II, §5, odst. h, vymezena přímo jako jeden z druhů poskytované zdravotní péče. Zákon dále v části IV, § 36 hovoří o vztahu poskytovatele zdravotnických služeb k dříve vyslovenému přání pacienta. Nejedná se však o dříve vyslovené přání tak jak je vnímáno z pohledu lékařské etiky, ale o definici písemně stvrzeného právního úkonu. V rámci intenzivní péče má praktický dopad spíše okrajový.

Pro klinickou praxi jsou významná doporučení odborných společností, která z výše uvedených legislativních norem, popř. norem jim předcházejících, vycházejí.

Jsou to „Konsensuální stanovisko k poskytování paliativní péče u nemocných s nevratným orgánovým selháním“, schváleným společnostmi ČSIM a ČSARIM v roce 2009 (69) a z něj vycházející „Doporučení představenstva České lékařské komory 1/2010“ (69) . Dokumenty se věnují praktickému přístupu, odkazují na jednotlivé etické principy a definují zásadní pojmy, jako například marná péče. Pro klinickou praxi jsou oporou při odnětí nebo neposkytnutí intenzivní péče u pacientů, u kterých by taková léčba nevedla k pozitivnímu ovlivnění zdravotního stavu a pouze by přispěla k prodlužování utrpení. Implementuje do sebe všechny dotčené zákonné normy spolu s etickými principy nastíněnými v předchozí kapitole. Ani jedna z odborných norem se však nedostává na úroveň konkrétních medicínských opatření a definuje problematiku jen v obecnější rovině. Byť znamenají pro lékaře významnou oporu legislativní, neslouží jako opora pro konkrétní postup v každodenní praxi. Nedefinují tedy jakým způsobem je přijatelné odnětí péče včetně orgánové podpory provádět. Toto finální rozhodnutí ponechávají na lékaři, popř. konsensu daného pracoviště. Lze se tedy domnívat, že mezi jednotlivými zdravotnickými zařízeními, ale i mezi jednotlivými lékaři může existovat variabilita v implementaci těchto doporučení a v rozsahu neposkytnutí, zadržení nebo odnětí péče.

1.7.2 Legislativa u posmrtného dárce orgánů

Relevantním právním předpisem je v České republice Zákon o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (285/2002 Sb., dále jen Transplantační zákon) a jeho novela. č. 97/2019 (25). Profesionální rámec zaštiťují 3 doporučené postupy odborných společností. Jsou jimi multioborový „Doporučený postup před odběrem orgánů od zemřelých dárců po nevratné zástavě oběhu“ (33), již v předešlé kapitole zmíněné „Konsenzuální stanovisko k poskytování paliativní péče u nemocných s nezvratným

orgánovým selháním“ (12) a doporučení představenstva ČLK 1/2010 k postupu při rozhodování o změně léčby intenzivní na léčbu paliativní u pacientů v terminálním stavu, kteří nejsou schopni vyjádřit svou vůli (69).

Hlava 2 transplantačního zákona vymezuje podmínky odběru orgánů od zemřelých dárců. Základní podmínkou je přípustnost odběru orgánů jen pokud byla zjištěna smrt. Uvedení této na první pohled samozřejmé podmínky má svůj hluboký smysl a konsekvence do klinické aplikace. Jsou zde uvedeny dvě možnosti zjištění smrti. Průkazem nevratné ztráty funkce celého mozku, který je určen pro kategorii DBD. Druhou z možností je průkaz nevratné zástavy krevního oběhu, týkající se DCD. Definice v této zákonné normě se zdá být jasná. Některé národní protokoly však vyžadují nejen mechanickou zástavu srdeční akce, ale zároveň absenci elektrické aktivity (70). Tento požadavek může být i klinickou praxí na některých pracovištích v České republice. Mezi oběma modalitami může existovat významný časový rozdíl, jak bude rozebráno v této práci dále. Potíž z tohoto důvodu může nastat v definici cirkulační smrti samotné. Evidence a argumentace definice smrti na základě zástavy mechanické aktivity srdce a tím i podpora definice z transplantačního zákona je i jedním z cílů této práce. Další inkluzivní kritéria pro dárce orgánů v českém transplantačním zákoně uvedena nejsou. Exkluzivní kritéria jsou tři – nesouhlas pacienta s odběrem, nemožnost jeho identifikace a zdravotní nezpůsobilost dárce. Nesouhlas pacienta s odběrem – česká zákonná norma je v souladu s principem opt-out, to znamená s předpokládaným souhlasem k posmrtnému odběru orgánů od každého občana. Pokud si někdo posmrtné darování svých orgánů nepřeje, je nutné za života prokazatelně tento nesouhlas uvést. Optimálně zanesením do Národního registru osob nesouhlasících s posmrtným odběrem tkání a orgánů. Všechna tato obecná legislativní kritéria jsou identická pro obě skupiny dárců – DBD i DCD. Dále jsou zde uvedeny i některé další konkrétní požadavky, popřípadě kontraindikace. Jsou to např. požadavky na kvalifikaci lékařů zjišťujících smrt. Požadavky specifické pro DCD v Transplantačním zákoně vymezuje § 10 odst. 4 písm. a) stanovuje, že pokud se smrt zjišťuje na základě nevratné zástavy oběhu, musí k tomu dojít na JIP, anesteziologicko-resuscitačním oddělení, operačním sále nebo na příjmovém oddělení či ambulanci nemocnice. § 10 odst. 4 písm. b) definuje možnost orgánového odběru, pokud smrt byla zjištěna na základě ukončení neúspěšné resuscitace. V zásadě je tak vytvořen zákonný rámec pro DCD odběry od dárců Maastrichtské kategorie III (event. IV) a II. (12). Odběr od jiných skupin dárců není dle platné české legislativy možný.

1.8 Orgánová podpora

1.8.1 Umělá plicní ventilace

Umělá plicní ventilace (mechanická ventilace) je nejčastější a nejstarší možnost náhrady nebo podpory orgánové funkce. Má široké spektrum indikací, od celkové anestezie při elektivních chirurgických výkonech až po respirační selhání (71). První zmínky o mechanické ventilaci jsou z 16. století, kdy vlámský anatom a chirurg Andreas Vesalius popsal zavedení trubice z rákosu do zvířecí průdušnice a provedení umělého vdechu (71, 72). Opravdového rozvoje se umělá plicní ventilace dočkala až v polovině 20. století během epidemie poliomyelitidy. Od prvního konceptu ventilace negativním tlakem v takzvaných železných plicích se upustilo pro řadu komplikací (73) a byla zavedena technika vycházející z Vesaliova nápadu. Postiženým dětskou obrnou byla provedena tracheostomie, přes kterou se prováděly mechanické vdechy přetlakem. Přetlakové dýchání prováděli studenti medicíny manuálně pomocí gumového vaku (72). Tento koncept dokázal významně snížit mortalitu na toto onemocnění (74). Manuální přetlaková ventilace samozřejmě nemohla být považována za dostatečné řešení. To vedlo ke snaze o vývoj ventilačního přístroje. První funkční přístroj vyvinuli Claus Bang a Carl-Gunnar Engström v roce 1951 (75). Dalším významným milníkem bylo zavedení PEEP do ventilačního okruhu. První ventilátor s touto funkcí byl uveden do provozu v roce 1972 a znamenal významný pokrok v léčbě pacientů s ARDS. V současné době jsou plicní ventilátory vysoce sofistikované přístroje s velkým množstvím ovládaných parametrů a funkčních režimů, včetně inteligentních módů schopných autonomní odvykací (weaningové) a lung-protective terapie. Popis jednotlivých režimů je mimo rámec tématu této práce. Pro potřeby textu je postačující ventilační módy rozdělit do dvou základních skupin – mandatorní a podpůrné. Mandatorní režim znamená převzetí plné kontroly za dechovou aktivitu pacienta. Pomocí přetlakových vdechů prováděných přístrojem je pacient ventilován přesně stanovenou frekvencí a dechovým objemem, popř. tlakem. Tento druh ventilace je vhodný pro pacienty bez vlastní dechové aktivity, popřípadě s natolik závažnou plicní patologií, že vlastní dechová aktivita by vedla ke zhoršení dechových parametrů. Druhou možností je podpůrná ventilace. Je určena pacientům s vlastní dechovou aktivitou, zpravidla s nedostatečnou kapacitou dýchacího svalstva k udržení dostatečné spontánní minutové ventilace a expektorace a u pacientů s plicní patologií vedoucí ke vzniku atelektáz a alveolárnímu kolapsu a nutnosti udržení trvalého pozitivního přetlaku v dýchacích cestách. Při podpůrném režimu je ventilace primárně řízena vlastním dechovým úsilím pacienta. Ke každému dechu přidává ventilátor jako pomoc předem nastavenou hodnotu

tlaku, tak aby bylo dosaženo požadovaného dechového objemu a nedošlo k vysílení pacienta. Zároveň je v dýchacích cestách udržován požadovaný trvalý přetlak (PEEP), který zabraňuje alveolárnímu kolapsu a rovněž přispívá k usnadnění ventilačního úsilí pacienta.

Vedle akutní indikace k umělé plicní ventilaci je stále častější ventilace dlouhodobá, kdy je pacient díky základnímu onemocnění nebo z důvodu neúspěšné akutní péče trvale odkázán na dýchací přístroj. Z tohoto důvodu začala ve velkém množství vznikat speciální oddělení chronické intenzivní péče (OCHRIP) zaměřená především na tuto skupinu pacientů, dlouhodobě odkázaných na UPV. V této oblasti existuje několik zásadních etických i medicínských dilemat, která jsou diskutována napříč touto prací.

Zajištění dýchacích cest

Pro zajištění dýchacích cest existují dvě základní indikace – protektivní a terapeutická. Protektivní zajištění dýchacích cest je nutné u pacientů s kvantitativní poruchou vědomí k zabránění možné aspirace žaludečního obsahu, nasofaryngeálních sekretů nebo krve. Dále jako prevence zapadnutí kořene jazyka a následné supraglotické obstrukci. Porucha vědomí může být primární a sekundární. Primární je způsobena základním onemocněním pacienta nebo úrazem. Sekundární porucha vědomí je arteficiálně navozena nejčastěji farmakologicky. Indikací je buď nutné jinak neřešitelné tlášení bolesti nebo nutnost terapeutické umělé plicní ventilace a nutnost tolerance zajištění dýchacích cest a přetlakového dýchání.

Terapeuticky je zajištění dýchacích cest indikováno při respirační insuficienci a nutnosti umělé plicní ventilace. Klinických stavů vyžadujících nutnost UPV je velké množství a jejich podrobný popis je mimo rámec této práce. V tomto textu je plně postačující základní rozdělení na skupinu patologických stavů postihujících plicní tkáň, tzn. alveoly a dolních dýchací cesty jako jsou pneumonie, plicní edém, aspirace, CHOPN. Druhou skupinu tvoří stavy spojené s dechovým vyčerpáním pacienta, kdy je ventilátor indikovaný z důvodu převzetí dechové práce za pacienta.

Způsoby zajištění dýchacích cest

Pomůcky pro zajištění dýchacích cest tvoří prostředníka mezi plicemi pacienta a ventilačním přístrojem. Možností, jakým způsobem dýchací cesty zajistit je poměrně velké množství, liší se principem samotného zajištění, anatomickou distribucí a rozsahem protekce. Pro účely této

práce, stejně tak jako pro klinické využití na ICU jsou relevantní dva způsoby – orotracheální intubace a tracheostomie.

Orotacheální intubace

Orotacheální intubace znamená zavedení kanyly ústy skrze hrtan do průdušnice. Kanyla je vyrobena z měkkého PVC, na svém distálním konci je opatřena insuflační manžetou, která je nafouknuta pod hlasivkovými vazy. Rourka je tímto způsobem částečně fixována, tvoří mechanickou bariéru chránící dolní dýchací cesty před aspirací nebo zatečením sekretů ze supraglotické oblasti a zároveň plní funkci pneumatické překážky oddělující vnější prostředí s atmosferickým tlakem od dýchacích cest, kde je tlak definován a udržován dýchacím přístrojem. Vnitřní průměr kanyly se volí dle velikosti pacienta, zpravidla mezi 7-9 mm, hloubka zavedení bývá 21-24 cm od ústního koutku. Hlavní nevýhodou orotracheální intubace je silná provokace dávivého reflexu. Pacient při plném stavu vědomí není ve většině případů schopen tento stav tolerovat, z toho důvodu je nutná trvalá analgosedace.

Tracheostomie

Tracheostomie znamená zavedení kanyly do průdušnice přímo z chirurgického řezu v suprajugulární oblasti. Zavádí se nejvýše pod 2. tracheální prstenec. Existují dvě základní metody. Punkční metoda, kdy po kožní incizi a minimální preparaci je tracheální prostor dosažen punkční jehlou skrz kterou je zaveden vodič a po něm následně vhodnou pomůckou (dilatátor, kleště) trachea dilatována a zavedena tracheostomická kanyla. Druhá metoda je čistě chirurgická, kdy se provede preparace tkání až na tracheu, ve které se inciduje okénko, skrz které je kanyla zavedena. Druhý způsob je složitější, časově náročnější s nutností větší iniciální kožní incize a provádí ho chirurg či ORL specialista. Výhodou je možnost provedení u horších anatomických poměrů (obézní pacient, no-neck). Punkční metodu provádí většinou intenzivista, tento způsob je rychlejší, s významně menší iniciální incizí. Nelze však bezpečně použít u anatomicky složitějších poměrů. Co se týče možných komplikací, jsou obě metody srovnatelné (76, 77).

Tracheální kanyla je výrazně kratší než orotracheální, je z rigidnějšího plastu a bývá rovněž opatřena insuflační manžetou plnící stejné funkce. Indikací k provedení tracheostomie je zpravidla nutnost dlouhodobé umělé plicní ventilace nebo zajištění dýchacích cest.

Orotracheální kanyla pozičně afektuje měkké tkáně skrz které je zavedena a po 10-14 dnech hrozí riziko slizničních defektů a dalších komplikací (78). Toto riziko je u tracheostomie významně nižší.

Dalším důvodem pro tracheostomii je, že kanyla zavedená tímto způsobem nevyvolává dávivý reflex a není tedy nutné pacienty z tohoto důvodu farmakologicky sedovat, což je základní výhoda a zároveň nezbytnost při dechové rehabilitaci a odvykání od ventilátoru.

1.8.2 Odnětí ventilační podpory jako součást paliativní péče

Klinické konsekvence vyplývající z odnětí umělé plicní ventilace v rámci paliativní péče jsou odvislé od důvodu, pro který byla UPV poskytnuta, výši podpory, závažnosti případné oxygenační podpory atd. Pozitivním efektem je snížení stresu způsobené přetlakovým dýcháním, udržovaným PEEP, možnými celkově vysokými tlaky v dýchacích cestách. Tím nejdůležitějším je možnost extrakce pomůcek pro zajištění dýchacích cest (oro-tracheální nebo tracheostomická kanyla). Negativním efektem je pokles oxygenace organismu, hyperkapnie nebo dechové vyčerpání (vedoucí k oběma předchozím důsledkům). Pro zajištění komfortu pacienta a zabránění vnímání negativních vlivů odpojení od plicní ventilace je nutná dostatečná sedace.

Terminální weaning

Ve své podstatě se o ukončení umělé plicní ventilace nejedná. Pouze se sníží parametry dýchacího přístroje na bazální hodnoty. To znamená zpravidla nastavení PEEP 0 a FiO₂ 0,21. Endotracheální nebo tracheostomická kanyla se ponechá a zůstává napojena na dýchací okruh ventilátoru. Nejedná se o jednotnou proceduru, existuje velké množství lokálních protokolů. Na některých pracovištích se nastavení nejnižších parametrů provádí přímo, někde přes postupné snižování během 30–60 minut. Jsou protokoly, kde je terminální weaning využíván jako mezikrok před extubací, popřípadě ukončením UPV a napojením na inhalaci zvlhčeného vzduchu při ponehání zajištěných dýchacích cest (79, 80). V každém případě součástí terminálního weaningu musí být dostatečná sedace pacienta, k zabránění distresu spojeného s respirační nedostatečností.

Existují i rozdílné indikace k terminálnímu weaningu. Na některých pracovištích se provádí jako limitní metoda v rámci paliativní péče a extrakce kanyly zajišťující dýchací cesty se

neprovádí vůbec. Na pracovištích, kde se v paliativní péči přistupuje k oběma metodám se weaning často poskytuje pacientům s těžkým respiračním (oxygenačním) selháním. Na některých pracovištích volí metodu ukončení ventilační podpory dle domluvy s rodinou pacienta, popřípadě se ponechávají na preferenci personálu, který je v tu dobu přítomen.

Terminální extubace

Terminální extubací rozumíme extrakci orotracheální nebo tracheostomické kanyly spolu s ukončením umělé plicní ventilace. Hlavním benefitem je zbavení pacienta možného diskomfortu spojeného s drážděním dýchacích cest kanylou, defigurací jeho tváře způsobenou fixací orotracheální trubice k ústním koutku a možné oddalování přirozeného procesu umírání způsobené zajištěním dýchacích cest. Nevýhodou může být chrčení způsobené parciální obstrukcí dýchacích cest, popř. asfyxie při úplné obstrukci a možnost aspirace. Z tohoto důvodu je vhodné pacienta vhodně napolohovat. Vhodná je poloha pacienta v polosedě. Stejně jako u terminálního weaningu je žádoucí včasné nasazení sedativ, nejlépe opiátů v případné kombinaci s benzodiazepiny. Dále se včas ukončuje enterální výživa (až 6 hodin předem), a snižuje se dávka parenterálně podávaných tekutin (81). Některé protokoly doporučují před samotnou extubací aditivní symptomatickou medikaci. Podává se methylprednisolon k prevenci postextubačního stridoru a butylskopolamin nebo atropin, jehož periferní anticholinergní účinky snižují produkci bronchoplumonárních sekretů a zabraňují chrčení (81, 82). Na některých pracovištích se terminální extubace provádí přímo, někde navazuje na předchozí terminální weaning. Extubace bez předchozího weaningu je obecně doporučována u pacientů bez výrazné respirační kompromitace a se zachovalým kašlacím reflexem (82).

Srovnání terminální extubace a weaningu

Existuje několik prací, které srovnávají obě tyto metody. Studie, které se zabývaly vnímáním obou přístupů příbuznými nezaznamenaly, že by terminální extubace byla nejbližšími pacienta vnímána hůře než terminální weaning (80, 83, 84). Jsou práce, které uvádí, že příbuzní pacientů, u kterých byla provedena terminální extubace mají s odstupem větší míru satisfakce (85). Oproti tomu jedna americká studie popisuje, že u příbuzných umírajících pacientů, u kterých nebylo provedeno odnětí umělé plicní ventilace, měli vyšší výskyt deprese a ti z nich, kteří byli u lůžka v době smrti trpěli častěji posttraumatickou stresovou poruchou (86). Dle retrospektivní

observační studie francouzských autorů je přítomnost příbuzných u lůžka v době smrti častější u pacientů terminálně extubovaných (80). Při sledování nutné dávky sedativ k adekvátnímu tlumení pacienta nebyl mezi skupinou extubovaných a pacientů s terminálním weaningem zjištěn rozdíl (80). U pacientů terminálně extubovaných byl ve studii ARREVE zaznamenán častější výskyt obstrukce dýchacích cest a zatahování. Naproti tomu čas od extubace nebo přenastavení ventilátoru do smrti pacienta byl v obou skupinách bez signifikantního rozdílu (83).

1.8.3 Analgosedace v rámci paliativní péče

Dostatečná analgezie a sedace pacienta v intenzivní péči je naprostým základem. Účelem je eliminace možného stresu, negativního vnímání případné respirační nedostatečnosti a samozřejmě i eliminace bolesti, pokud je přítomna. Nejběžněji používanou skupinou léčiv jsou opioidy a benzodiazepiny.

Vhodné je podávání opiátů. Lékem volby pro tento účel je morfin. Tlumí bolest a snižuje vnímání negativních vlivů způsobených hypoxií a hyperkapnií. Vedlejším efektem je útlum dechového centra. Z toto důvodu je vhodné před samotným ukončením UPV zahájit včasné pomalé podávání s titrací dávky tak, aby bylo dosaženo hladiny, která zajistí vegetativní klid pacienta, ale nezpůsobí dramatický útlum spontánní ventilace. Na druhou stranu v této fázi klinické péče je zcela v popředí dostatečný komfort, tlumení bolesti a stresu. Vedlejší účinky jako je útlum dechu by rozhodně neměly zapříčinit poddávkování opiátů. Spolu s opiáty se dle zvyklosti pracovišť někdy přidávají benzodiazepiny.

Opioidy

Opioidy hrají v této indikaci nejdůležitější roli. Mají schopnost potlačit všechny z výše uvedených negativních vlivů. Historie jejich používání je velmi dlouhá a prošla si rozmanitým vývojem. Ještě v nedávné době neslo použití opiátů pro tišení bolesti jisté stigma a mnoho lékařů se jeho preskripce ze strachu z vedlejších účinků obávalo (87). Tyto obavy jsou při uvážlivém podávání liché a do oblasti paliativní péče nepatří vůbec.

Opioidy se formálně dělí do čtyřech základních skupin:

1. Přírozené opioidy - odvozené od molekuly morfinu, morfin a kodein
2. Polosyntetické opioidy - diacetylmorfin, oxykodon

3. Syntetické opioidy – odvozené od molekuly fenylpiperazinu, pentidin, fentanyl
4. Endogenní opioidy – endorfiny, enkefaliny (87)

Místem působení opioidů jsou opioidní receptory označované jako μ , κ , δ .

Vasopresorická podpora oběhu

Základní farmakologická podpora krevního oběhu je spolu s umělou plicní ventilací nejčastější orgánovou podporou pacientů na ICU. Je technicky i materiálně nejjednodušší, protože se jedná čistě o podporu farmakologickou kombinovanou doplněnou o nutnost základního přístrojového vybavení, kterým je lineární dávkovač nebo infusní pumpa a monitor vitálních funkcí s možností invazivně měřeného krevního tlaku. Obojí je standartní součástí lůžka na jednotce intenzivní péče.

Obecnou indikací k podpoře krevního oběhu je hypotenze způsobená generalizovanou vasoplegií, hypovolemii nebo nízkým srdečním výdejem. Patofyziologický podklad této problematiky, indikace u jednotlivých stavů a doporučení pro administraci jednotlivých vasoaktivních farmak jsou obsahově široké a mají relativně velkou dynamiku v čase, související s probíhajícím výzkumem a EBM. Podrobnější výklad je tedy rovněž nad rámec této práce. Nutnost vasopresorické podpory se týká velké části pacientů na ICU. Vedle příčin vycházejících ze samotného onemocnění je jistý stupeň hypotenze často způsoben pouze analgosedací pacienta. Používaná sedativa a opioidní analgetika mají často vlastní vasodilatační nebo kardiodepresivní efekt, který spolu s inhibicí sympatoadrenální stimulace vede k hypotenzi, kterou je nutné korigovat. Oběhová nedostatečnost u pacientů na ICU je tedy často způsobena i arteficiálně. Udržení krevního tlaku ve fyziologických mezích je zásadní pro adekvátní perfusi tkání. Její porucha vede k celé řadě závažných důsledků na celulární, tkáňové i orgánové úrovni. Jako minimální hodnota měřena jako střední arteriální tlak (MAP) se udává 60 torr (88). V klinických doporučeních bývá hodnota MAP nad 65 torr (89).

Farmaky na podporu krevního oběhu myslíme především látky s vasopresorickou aktivitou působící přes alfa receptory a dále inotropika působící na receptory beta.

Noradrenalin

Základním, v intenzivní péči nejčastěji používaným vasopresorem je noradrenalin (norepinefrin). Je to silný agonista alfa receptorů se slabou beta aktivitou. Díky tomu ovlivňuje především tonus cév, což vede ke zvýšení krevního tlaku. Srdeční kontraktilitu a frekvenci

ovlivňuje zcela minimálně. To je jeho velká výhoda, protože jeho použití může být zaměřeno čistě na kontrolu MAP bez výraznějších vedlejších efektů na cirkulaci (89, 90).

Adrenalin

Katecholamin s vysokou afinitou k alfa 1, beta 1 a 2 receptorům. Při nižších hladinách účinkuje především na beta receptory, s růstem hladiny stoupá i afinita k receptorům alfa. Primárně má tedy silný inotropní a chronotropní efekt. Má několik závažných vedlejších účinků. Snižuje perfusi splachniku, vede ke zvýšení hladiny laktátu, zvyšuje spotřebu kyslíku. Není tedy lékem první volby. Dle doporučení lze použít aditivně k noradrenalinu u refrakterních stavů nereagujících na monotapii nebo jako prostředek na snížení celkové dávky katecholaminů (89).

Dopamin

V závislosti na dávce působí na dopaminergní D1 receptory, při jejím zvyšování dále na adrenergní beta 1 a alfa receptory. Jeho účinky jsou tedy dány velikostí dávkování. Pro své nežádoucí účinky, především zvýšení pohotovosti k závažným arytmiím a možný imunopresivní efekt je v současnosti doporučení proti jeho podávání (89, 91, 92).

Dobutamin

Syntetický analog dopaminu s účinkující přes beta 1 receptory. Má silný inotropní a slabý chronotropní efekt. Nezvyšuje spotřebu kyslíku myokardem. Nevýhodou může být pokles systémové vaskulární rezistence, jako vedlejší efekt jeho podávání. Je indikován u léčby akutních stavů spojených s nízkým srdečním výdejem (89, 93). V rámci paliativní péče se objevují doporučení na jeho ponechání v terapii z důvodů zlepšení symptomatiky u terminálního srdečního selhání (94).

Vasopresin

Antidiuretický hormon, vedle svých primárních účinků na sběrné kanálky ledvin působí i nepřímo vasokonstrikčně zvýšením cévní senzitivity k noradrenalinu. Tento efekt je přítomen i při nižším pH, kdy se citlivost katecholaminergních receptorů k noradrenalinu snižuje. Je indikován stejně jako adrenalin aditivně u refrakterních stavů (89, 90).

Terlipresin

Syntetický analog vasopresinu s delší dobou účinku. Jeho mechanismus i klinické indikace jsou stejné jako u vasopresinu (89).

1.8.4 Ukončení vasopresorické podpory jako součást paliativní péče

Jistou míru vasoplegie a sklon k hypotenzii vykazují většina pacientů v intenzivní péči. Příčinou tohoto stavu může být jednak základní onemocnění, které takový stav nejrůznějšími mechanismy přímo navozuje, dále pak vyčerpání rezerv organismu a ve velké míře i použití sedativ. Analgosedace pacienta utlumí sympatoadrenální osu a tím i její vasopresorickou funkci, která se snaží udržovat dostatečný perfusní tlak prostřednictvím stresové reakce navozené závažností základního stavu. Navozením adekvátní analgosedace tuto fyziologickou reakci téměř vždy iatrogeně vyřadíme z funkce. Nejedná se však o nežádoucí efekt, pouze vedlejší. Zvláště v paliativní péči je primárním cílem zabránit stresu a diskomfortu pacienta. Takováto vedlejší reakce dokládá dostatečnost nastavení farmakologické dávky. Pokud se jedná o pacienta v plné terapii, je tato míra sedace vždy kompenzována kontinuální dostatečnou vasopresorickou podporou. V případě péče paliativní, kdy bereme v potaz pouze komfort pacienta, takováto podpora samozřejmě indikována není.

Na rozdíl od umělé plicní ventilace a zajištění dýchacích cest, bývá na ukončení vasopresorické podpory oběhu v klinické praxi široká shoda. V době rozhodnutí o ukončení orgánové podpory a přechodu k paliativní péči, po navození stavu dostatečné analgosedace se zastaví kontinuální infuze s vasopresorem. Ukončuje se rovnou celá dávka, postupné snižování se neaplikuje.

1.9 Klinické a patofyziologické problémy spojené s umíráním

1.9.1 Definice smrti

Tradiční biologická definice smrti se popisuje jako „nevratná ztráta celovztaženého uspořádání organismu“. Zásadním termínem v této definici je nevratnost. I přes množství moderních diagnostických metod, stále není s konečnou platností jasné, kdy přesně nastává okamžik, po kterém se celý proces umírání již stává nevratným. U smrti mozku to je teoreticky okamžik, kdy vyhasne jeho poslední reflex, což zpravidla bývá zástava dýchání. U pacientů v intenzivní péči, kteří jsou napojeni na umělou plicní ventilaci takový okamžik nejde zachytit, protože ventilátor dýchání udržuje i poté, co spontánní dechová aktivita ustala. U zástavy oběhu je nalezení okamžiku nevratnosti ještě o něco složitější. Poté, co již k srdeční zástavě došlo, může se do určité doby srdeční činnost a oběh dočasně znovu spontánně obnovit – jev se nazývá

autoresuscitace. Tato skutečnost byla opakovaně popsána, podrobněji bude rozebrána v dalším textu. Pro lékaře konstatujícího smrt je podstatné, aby v okamžiku diagnózy smrti bylo jisté, že smrt je nevratná, to znamená že již k obnovení srdeční činnosti, byť přechodnému, nedojde.

Právní definice smrti je v transplantačním zákoně, což je v ČR jediná právní norma definující smrt. Je uvedena jako „nevratná ztráta funkce celého mozku, včetně mozkového kmene, nebo nevratná zástava krevního oběhu“(95). Co je v uvedené právní definici podstatné je definování smrti nevratnou zástavou krevního oběhu, což znamená mechanickou zástavu oběhu. Ta může být nezávislá na elektrické aktivitě srdce, resp. může předcházet vymizení aktivity elektrické. Tento fenomén se nazývá elektromechanická disociace (PEA). Znamená to, že i po zástavě oběhu přetrvává elektrická srdeční činnost detekovatelná pomocí křivky EKG (96). K problematice existuje poměrně velké množství prací na pacientech podstupujících kardiopulmonární resuscitaci, chybí ale data na neresuscitovaných, kteří přirozeně zemřou. Současný stav poznání je tedy takový, že v průběhu umírání je časový posun mezi vymizením mechanické aktivity srdce a zástavou aktivity elektrické považován za možný, nicméně blíže nepopsaný. I díky tomu je zde například nevyjasněná otázka týkající se stanovení okamžiku smrti – nejen z biologického, ale i právního hlediska. V některých státech nebo místních protokolech je potřeba isoelektrická linie na EKG. Ta však může nastat až za určitou dobu po vymizení mechanické srdeční aktivity, tzn. po zástavě krevního oběhu, a tedy v době, kdy už není přítomna žádná tkáňová perfuse. Ve vztahu k DCD to může mít zásadní vliv na délku teplé ischemie a viabilitu transplantovaných orgánů. Problém může vzniknout i tam, kde je uznávána zástava oběhu jako definice času smrti. A to tím, že je nutné zajistit metodu prokazující oběhovou zástavu, která na rozdíl od křivky EKG nemusí být standardem nebo nemusí být dostupná. Takovou to průkaznou metodou je v rámci intenzivní péče invazivně měřený krevní tlak nebo echokardiografie. V českém odborném doporučení (33) je proto pro stanovení smrti před odběrem DCD nutné splnění 2 ze 3 podmínek: 1. isoelektrická linie na EKG, 2. vymizení pulzové aktivity na křivce invazivně měřeného arteriálního krevního tlaku, 3. absence mechanické aktivity zjištěné pomocí ultrasonografie. Tímto je splněna podmínka průkazu zástavy krevního oběhu. Toto doporučení, stejně tak jako samotná diagnóza smrti průkazem zástavy krevního oběhu je však odborným konsensem, stanoveným na základně předpokládaných fyziologických dějů. Nejsou dosud opřené o jasnou evidenci.

1.9.2 Fenomén autoresuscitace

Jedním z etických základů dárcovství orgánů je pravidlo „mrtvého dárce“. To praví, že „životně důležité orgány by měly být odebírány pouze od mrtvých subjektů a souběžně s tím nesmí být živé subjekty usmrcovány za účelem odběru orgánů (97). Aby bylo možné se tímto pravidlem naprosto striktně řídit, bylo nutné vytvořit zcela jasná pravidla založená na důkazech a odborném konsensu, pomocí kterých bylo stanovení smrti jasně definováno. Přestože bylo v tomto směru v posledních dekadách vykonáno velké množství práce, některé kontroverze a odlišnosti stále přetrvávají. Při porovnání jednotlivých mezinárodních doporučení je široká variabilita v kritériích, které lékaři ke stanovení smrti používají, popsána (98, 70). Většina obav týkajících se porušení pravidla „mrtvého dárce“ v kontextu DCD, je v souvislosti s délkou intervalu vyčkávání mezi poznanou srdeční zástavou a deklarováním smrti („no-touch interval“). Tato perioda se v jednotlivých zemích a jejich doporučeních liší a pohybuje se v intervalu 2-20 minut. V České republice je tento interval odborným doporučením stanoven na 5 minut. Po této době, pokud nedojde ke spontánnímu obnovení srdeční činnosti je stanovena smrt a lze přistoupit k odběru orgánů. Předpokládá se, že k obnovení cirkulace po uplynutí „no-touch“ intervalu již teoreticky dojít nemůže. Protože neexistuje dostatečná evidence, je jeho délka stanovena na základě expertních doporučení. Otázkou stále zůstává samotná existence již dříve zmíněné autoresuscitace neboli Lazarova fenoménu. Systematickou analýzou literatury u pacientů s plánovaným odnětím orgánové podpory (v případě potencionálního DCD Maastrichtské kategorie III) (99) nebyly nalezeny publikované případy spontánního obnovení mechanické srdeční akce (99). U skupiny zemřelých po neúspěšné kardiopulmonární resuscitaci (KPR) byla autoresuscitace popsána až 7 minut po ukončení KPR (99). V průzkumu mezi lékaři na jednotkách intenzivní péče (ICU) v Kanadě 65% lékařů uvedlo, že věří v existenci fenoménu autoresuscitace a 37% uvedlo, že se s autoresuscitací osobně setkali (100). Další podobný průzkum proběhl ve Francii, zde osobní zkušenost s autoresuscitací uvedlo 45% lékařů (101). Soubor pěti případů autoresuscitace u pacientů, kde již byla rodina informována o smrti po neúspěšné KPR a u kterých došlo na několik dalších hodin k obnovení cirkulace byl popsán ve Velké Británii (102). Zlepšení porozumění procesu umírání je klíčové pro vyjasnění praktických otázek a správné načasování deklarace smrti jak do běžné klinické praxe, tak zcela zásadně pro celý program DCD (70, 99, 100, 103) .

1.9.3 Predikce smrti po odnětí orgánové podpory

Vedle Lazarova fenoménu může být jednou z dalších překážek rozvoje DCD nedostatečná možnost predikce doby smrti po odnětí orgánové podpory. Odhad času smrti je součástí identifikačního procesu dárce a je důležitý z několika důvodů. Umožní alespoň částečně předpovědět délku funkční teplé ischemie. Ta limituje viabilitu orgánu a jeho následnou možnost transplantace. Pro jednotlivé orgány je různě dlouhá (15, 104–106). Predikce doby smrti po přechodu do paliativní péče je důležitá na počátku pro identifikaci vhodných kandidátů (106). Správná identifikace významně zefektivní celý proces, ušetří finanční prostředky a zdravotnické zdroje. Dalším důležitým argumentem pro vhodnost predikce délky umírání je fakt, že celý proces je pro ošetřující personál, a především rodinu pacienta velmi stresový. Protrahovaný proces předcházející odběru a jeho následné neuskutečnění z důvodu nadlimitního času teplé ischemie může přinést zdravotnickému personálu nadměrný pocit frustrace a zklamání a rodině umírajícího pacienta další prohloubení stresu a ztrátu důvěry (107–109).

Přes výše uvedené argumenty o účelnosti predikce doby smrti po přechodu do paliativní péče vhodný předpovědní model do současné doby neexistuje. Například ve Velké Británii, kde se tato problematika dlouhodobě statisticky sleduje, je odběr u DCD neúspěšný z důvodu protrahované funkční teplé ischemie téměř v polovině případů (60). Vytvořený predikční model univerzitou ve Wisconsinu se zdá dle výsledků z klinické praxe jako suboptimální (110, 111). Další dostupnou prací na toto téma je australská studie se souborem 765 pacientů na ICU po odnětí orgánové podpory. Z jejích závěrů vyplývá, že pro predikci smrti do 60 minut od odnětí orgánové podpory je dostatečný klinický odhad lékaře intenzivisty s dostatečnými zkušenostmi (112). Žádná z dalších podobných studií tento závěr nepodpořila. Při rešerši literatury se jako signifikantní faktory ovlivňující délku umírání jeví především věk, Body Mass index (BMI), způsob zajištění dýchacích cest (orotracheální intubace, tracheostomická kanyla), režim umělé plicní ventilace, parametry ventilátoru, vasopresorická podpora oběhu a extrakorporální membránová oxygenace (113–115).

1.9.4 Metabolické změny v průběhu umírání

Metabolické změny v těsném perimortálním období dosud nebyly detailnějším způsobem popsány. Důvodem je nejen složitá etická problematika a argumentace takového výzkumu, ale i jeho technická náročnost. Přitom nejen ve vztahu k transplantologii má pochopení těchto

procesů v průběhu umírání velký význam. Pro posouzení viability transplantovatelných orgánů a riziko rejekce štěpu u DCD by hlubší poznání metabolických a fyziologických procesů z období těsně před odběrem orgánů bylo prospěšné. Práce na toto téma, které jsou k dispozici se zabývají především metabolismem štěpu ex vivo (116, 117). Zle dohledat pouze minimální množství dat, která jsou navíc buď z malého souboru nebo z širšího postmortálního období, poměrně volnou metodikou a charakterem více zapadající do oblasti forenzní medicíny (118, 119). Chybí i práce z animálních modelů.

2 Hypotézy a cíle práce

Cílem této práce je přispět pomocí popsání fyziologických dějů v průběhu umírání k vyjasnění některých dosud nevyřešených otázek týkajících se odběru orgánů od zemřelých po nevratné zástavě cirkulace (DCD) a tím pomoci ke sjednocení postupů pro tento druh odběru orgánů na základě evidence. Byly řešeny následující tři hypotézy:

2.1 Hypotéza 1

Období klidu („no-touch interval“) v délce 5 minut je dostatečné pro vyloučení možnosti autoresuscitace a zahájení odběru orgánů od dárce DCD.

Cíl 1

Prokázat, že časový interval, po kterém se již nepředpokládá možnost autoresuscitace („období klidu“ neboli „no-touch“ interval) v trvání 5 minut u potenciálního dárce orgánů DCD, je dostatečný. Tento interval nejkritičtěji definuje délku teplé ischemie, má tedy důležitý vliv na viabilitu transplantované tkáně a případnou rejekci štěpu. Z tohoto pohledu musí být co nejkratší. Z druhé strany musí zajistit klinikům dostatečnou míru jistoty, že po jeho uplynutí již nemůže dojít k obnově srdeční akce. Dostatečná evidence umožní stanovit délku „no-touch“ intervalu na nejkratší možnou dobu. Průkaz bude proveden analýzou křivek záznamu monitoru vitálních funkcí u pacientů v paliativní péči v časovém období od ukončení život udržující terapie do času 30 minut po stanovení smrti.

2.2 Hypotéza 2

Elektrická aktivita srdce může v průběhu umírání přetrvávat i po zástavě mechanické srdeční činnosti.

Cíl 2

Prokázat, že elektrická aktivita srdce v průběhu procesu umírání může přetrvávat i po zástavě mechanické srdeční činnosti. Toto zjištění může mít vliv na definici smrti stanovené zástavou krevního oběhu. Průkaz bude proveden analýzou křivek záznamu monitoru vitálních funkcí u pacientů v paliativní péči v časovém období od ukončení život udržující terapie do času 30 minut po stanovení smrti.

2.3 Hypotéza 3

Hladina kaliumu v krvi v období krátce po smrti stoupá.

Cíl 3

Popsat iontové změny a změny acidobazické rovnováhy v krvi v období krátce po smrti. Taková data ve světové literatuře chybí, přestože mohou být přínosná, nejen pro bližší pochopení orgánových změn po zástavě krevního oběhu v transplantologii, ale i například ve forenzní medicíně. Ověření hypotézy, která vychází ze všeobecného předpokladu bude provedeno analýzou vzorků krve odebraných pacientům v paliativní péči v čase odnětí život udržující terapie, v čase smrti, 5 minut po smrti a 30 minut po smrti.

3 Použité metody

3.1 Design studie

Výsledky publikované v této práci jsou součástí dat studie ze DePPaRT (Death Prediction and Physiology after Removal of Therapy). Jedná se o mezinárodní multicentrickou prospektivní observační studii zabývající se fyziologickými změnami v průběhu procesu umírání u pacientů po odnětí orgánové podpory. Na studii participovalo 16 center v Kanadě, 3 centra v České republice (z nichž 2 byly součástí jedné kliniky, která je pracovištěm autora této práce) a 1 centrum v Nizozemí. Pracoviště autora této práce mělo na úspěšném dokončení studie zásadní význam, jak přípravou designu, tak následným získáváním dat – byla zde zařazena přibližně polovina celkového počtu subjektů studie. Část výzkumu týkající se acidobazické rovnováhy a hladiny kalia v časném posmrtném období byla prováděna toliko na Klinice anesteziologie a resuscitace FNKV a 3.LF UK.

Zkoumaným souborem celé studie byli pacienti na jednotce intenzivní péče nebo resuscitačním oddělení, u kterých došlo na základě jejich léčebně neovlivnitelného zdravotního stavu k rozhodnutí o přechodu k paliativní (soucitné) péči a o odnětí život udržující terapie (WLST) dle platných etických a právních kautel a zvyklé klinické praxi. Screeningem k možnému zařazení do studie měli projít všichni pacienti z výše uvedené skupiny na daném pracovišti.

Inkluzivní kritéria byla:

- Hospitalizace na jednotce intenzivní péče nebo resuscitačním oddělení
- Věk \geq měsíc
- Zdravotní stav, který vedl ke konsensuálnímu rozhodnutí o odnětí život udržující terapie (WLST) a kde se předpokládala smrt pacienta v krátké době
- Pacient ležel na lůžku s minimálně monitorací následujících parametrů:
- Pulsní oxymetrie s pletysmografickou křivkou
- Kontinuální 3-svodový záznam EKG
- Invazivní měření arteriálního krevního tlaku
- Podpis informovaného souhlasu se zařazením do studie příbuzným nebo jiným blízkým pacienta (v příloze)

Exkluzivní kritéria byla:

- Smrt stanovená na základě neurologických kritérií (smrt mozku)

- Nesouhlas lékaře nebo jiného člena ošetřujícího týmu
- Nemožnost získání informovaného souhlasu od zákonného zástupce nebo blízkého pacienta
- Funkční pacemaker

Ze studované populace byli vyloučeni novorozenci, především z důvodů specifické fyziologie, odlišnému přístupu k paliativní péči a z etických důvodů, které vyžadují separátní, dosud nejednoznačný výzkum a argumentaci v této oblasti. Dále byli z účasti na studii vyloučeni pacienti, kde byla stanovena smrt na základně neurologických kritérií nikoliv cirkulační zástavy. To znamená, že u pacientů byla diagnostikována smrt mozku. Její stanovení se nepatrně liší dle národních protokolů, např. v České republice to znamená splnění klinického vyšetření (nevýbavnost kmenových reflexů s hlubokým bezvědomím) a instrumentální průkaz absence mozkové perfuse nebo zobrazovací metodou prokázaná strukturální infratentoriální léze.

U sledovaných pacientů byla zaznamenávána demografická a klinická data, vhodnost k dárcovství orgánů, způsob odnětí život udržující terapie a byly kontinuálně monitorovány vitální parametry – křivka EKG, invazivně měřeného arteriálního krevního tlaku a pletysmografická křivka pulsní oxymetrie. Vitální parametry byly zaznamenávány a nahrávány z období minimálně 30 minut před odnětím orgánové podpory (WLST) do doby 30 minut po stanovení smrti (Obr.1). V období mezi WLST a smrtí nebyl žádný rozdíl v péči o pacienta oproti zvyklostem daného oddělení. V posmrtném 30 minut trvajícím období se s tělo zemřelého ponechalo zcela v klidu, bez jakékoliv manipulace (Obr.2). V podskupině pacientů identifikovaných jako vhodní DCD trvala posmrtná observační perioda pouze 5 minut a následně mohlo být přistoupeno k odběru orgánů dle lokálního protokolu.

Anonymizovaný kontinuální záznam vitálních křivek byl nahrán na zabezpečený studijní server. Lékař pečující o umírajícího a participující na této studii zaznamenal přesný způsob odnětí orgánové podpory (terminální extubace, ukončení vasopresorické podpory..), farmakologické a jiné intervence spojené s přechodem k soucitné péči a klinické pozorování u lůžka. Vše bylo zaznamenáváno prostřednictvím studijního eCRF.

Hodnocení probíhalo dvěma způsoby. Klinickým pozorováním pacienta a monitoru vitálních funkcí u lůžka studijním lékařem. Druhým způsobem byla analýza kontinuálního záznamu nahraných křivek pomocí unikátního počítačového programu, vytvořenému za tímto účelem. Jednalo se o program The Waveform Viewer and Beat Browser, Matlab, The Mathworks. Tento

program automaticky identifikoval veškerou pulzatilní aktivitu z křivky invazivně měřeného krevního tlaku nad předem definovanou prahovou hodnotou. Dále měřil intervaly mezi jednotlivými pulzy k záznamu přerušení srdeční činnosti. Detekční schopnost programu byla nastavena na velmi nízkou hodnotu detekce pulzního tlaku 1 mmHg. Při tomto nastavení mohl být záznam rušen velkým množstvím artefaktů (falešně pozitivním pulzům), Beat Browser byl vyvinut k odfiltrování těchto artefaktů, resp. k označení možných arteficiálních záznamů, které pak byly investigátorem posouzeny.

Klinická data zaznamenávána do eCRF:

Kardio-respirační údaje:

- Způsob zajištění dýchacích cest (endotracheální kanyla, tracheostomie, neinvazivní maska, bez zajištění)
- Druh ventilátoru a způsob ventilace (konvenční, nekonvenční – vysokofrekvenční oscilace, trysková ventilace, extrakorporální membránová oxygenace)
- Nastavení ventilátoru (mód ventilátoru, FiO₂, tlaková podpora, inspirační tlaky)
- Přítomnost spontánní dechové aktivity
- Hodnoty krevních plynů (pokud byly k dispozici)
- Podpora krevního oběhu (balónková aortální kontrapulsace, komorová podpora, extrakorporální membránová oxygenace)
- V případě odnětí ventilační podpory včetně odnětí pomůcek pro zajištění dýchacích cest: způsob odnětí (postupné, okamžité), náhrada jinými pomůckami

Neurologické údaje:

- Glasgow Coma Scale, přítomnost kmenových reflexů, charakter případné nitrolební patologie
- Výsledky CT (Marschall Score)

Ostatní:

- Odhad délky umírání lékařem a sestrou u lůžka

Data záznamu křivek pro analýzu možného spontánního obnovení srdeční činnosti:

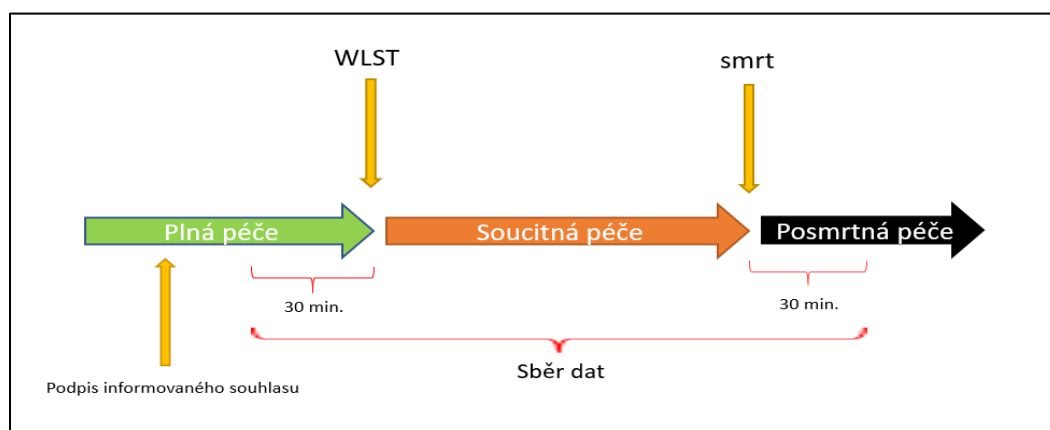
Výstupními daty pro analýzu byla:

- 1) Všechna zjištěná obnovení srdeční činnosti na zástavě mechanické (pulzatilní) srdeční aktivity. U každého takového případu bylo dokumentováno:
 - a) Trvání bezpulzové aktivity
 - b) Trvání obnovené srdeční činnosti
 - c) Arteriální pulzní tlak poslední srdeční kontrakce předcházející mechanické srdeční zástavě
 - d) Arteriální pulzní tlak první srdeční kontrakce po obnově srdeční činnosti
 - e) Maximální arteriální pulzní tlak v průběhu obnovené srdeční činnosti
- 2) Poslední puls na arteriální křivce krevního tlaku
- 3) Poslední QRS komplex
- 4) Poslední rytmus EKG a jeho popis

Studie byla schválena v jednotlivých státech národními etickými komisemi. V České republice byla studie schválena etickou komisí FNKV (EK-VP/68/0/2014). Rozhodnutí je v příloze této práce.

U podskupiny pacientů ve dvou centrech v ČR po schválení dodatku etickou komisí (v příloze) byl v rámci sběru dat proveden odběr krevních vzorků na analýzu krevních plynů, acidobazické rovnováhy, hladiny hemoglobinu a základních iontů. Odběr byl proveden v čase smrti, 5 minut a 30 minut po smrti. Dále byly použity výsledky totožného odběru provedeného před odnětím orgánové podpory a přechodem k paliativní péči, což bylo běžnou zvyklostí oddělení, na kterých výzkum probíhal. Odběr se standartně prováděl z arteriální krve prostřednictvím zavedeného arteriálního katetru. V případě, že z technických důvodů již nebyl odběr z arterie možný (ucpání katetru), byl vzorek odebrán z žilní krve prostřednictvím centrálního žilního katetru.

Obr.1 - schéma sběru dat



3.2 Vytvoření posuzujících kritérií pro spontánní obnovení krevního oběhu

Po revizi pilotních dat z programu Waveform Viewer bylo patrné, že je nutné vytvoření pomocného průvodce k určení relevantní aktivity z analyzovaných křivek. V rámci studijního týmu byla vytvořena expertní komise, která definovala podmínky pro stanovení absence krevního oběhu (srdeční činnosti) pomocí sledování průběhu těchto křivek vitálních funkcí v programech Waveform Viewer a Beat Browser. Součástí této komise byli i tři nezávislí odborníci na fyziologii dýchání a oběhu, kteří nebyli jinak do studie zainteresováni. Výsledkem jednání této komise bylo konsensuální stanovisko k definici nepřítomnosti krevního oběhu na základě posouzení průběhu analyzovaných křivek.

Vzhledem k nedostatku evidence ohledně hodnoty arteriálního krevního tlaku a časovém průběhu, který by definoval přítomnost krevního oběhu se expertní tým shodl na pragmatickém a konzervativním přístupu při stanovení definice přechodného obnovení krevního oběhu (srdeční činnosti) pomocí křivek vitálních funkcí. Definice spontánního obnovení krevního oběhu byla stanovena jako období pulzního arteriálního tlaku pod 5 mmHg po dobu nejméně 60 vteřin, po které následuje návrat pulzního arteriálního tlaku nad nebo rovným 5 mmHg, zjištěný zavedeným a funkčním arteriálním katetrem, probíhající minimálně jeden srdeční cyklus (navazující na předcházející QRS komplex).

Na místo středního arteriálního tlaku (MAP) byl zvolen pulzní tlak (rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem). Důvodem byla nutnost měření jednotlivých pulsů, kdy i malé rozdíly v kalibraci by mohly významně ovlivnit MAP mezi jednotlivými pacienty a dále kvůli omezené přesnosti samotných snímačů při velmi přísně stanovené definici a požadavkům na detekční citlivost. Hodnota 5 mmHg byla arbitrárně stanovena na základě konsensu, že je adekvátní detekční citlivosti přístrojů a výrazně pod hranicí tlaku pro orgánovou perfusi, tudíž i akceptovatelná většinou kliniků. Časový interval 60 vteřin byl stanoven rovněž arbitrárně, především v kontextu DCD. Celá tato definice byla mimo studijní tým posouzena a odsouhlasena i kanadským výborem pro výzkum v intenzivní péči (Canadian Critical Care Trials Group, www.ccctg.ca).

Konsensus k hodnocení byl stanoven následovně:

- 1) Počáteční přezkoumání všech dat pomocí velmi nízké prahové hodnoty (1 mmHg) pulzního tlaku s použitím 30 vteřinového intervalu bezpulzové aktivity s cílem odstranit falešně pozitivní pulzy nebo přidat nezaznamenanou pulzovou aktivitu.

- 2) Zahrnutí každého detekovatelného krevního tlaku (který nebyl artefakt) po neidentifikovatelných rytmech nebo po komorové fibrilaci.
- 3) Nové přezkoumání dat s použitím prahové hodnoty 5 mmHg pulzního tlaku a bezpulzovým intervalem 60 vteřin. Všechny případy s intervalem bezpulzové aktivity delším než 60 vteřin a jakékoliv případy s nejasnou interpretací se označily k dalšímu posouzení nezávislými experty.

3.3 Výpočetní zpracování dat

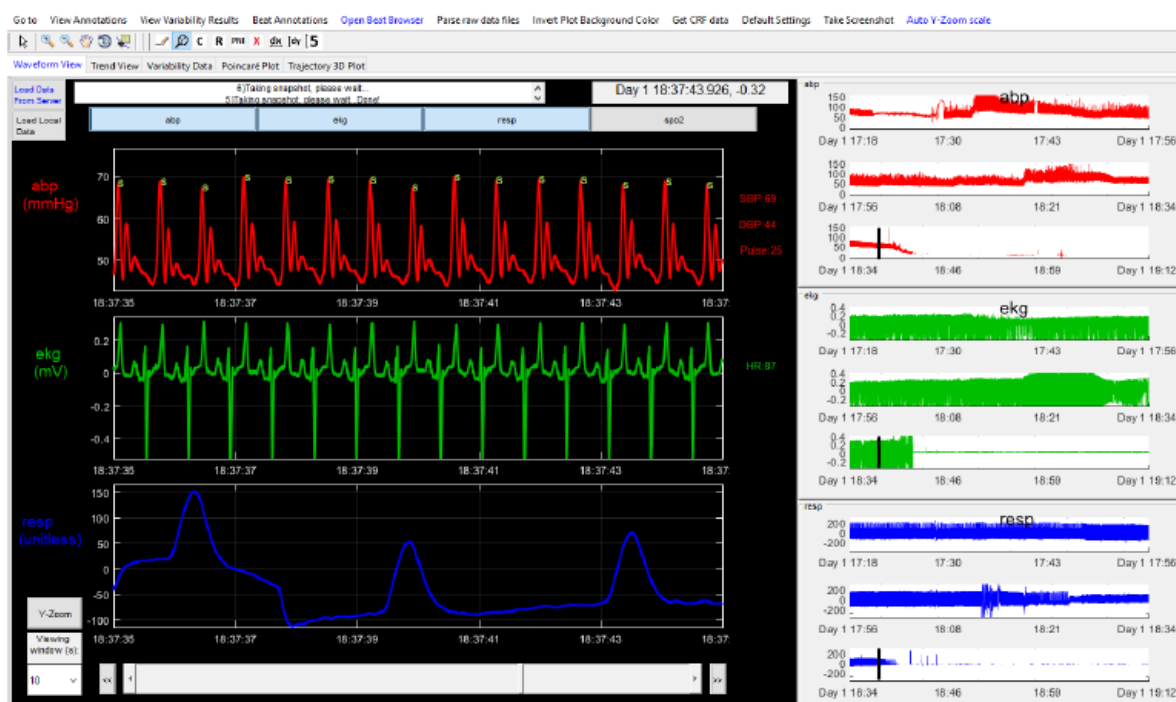
Vývoj programu pro analýzu a zpracování dat

Pro možnost analýzy křivek hodnot vitálních funkcí zkoumaných pacientů bylo nutné vytvoření dvou unikátních programů „Waveform Viewer“ a „Beat Browser“, umožňujících zobrazení a posouzení dat každého pacienta s následnou dokumentací fyziologických změn v průběhu procesu umírání, včetně detekce srdeční zástavy a případného následného obnovení oběhu. Podrobnější popis funkcí obou programů je uveden níže.

Waveform Viewer

Prohlížeč Waveform Viewer byl vyvinutý v programu Matlab (The Mathworks). Ten je možné použít lokálně i pomocí vzdáleného přístupu. Program dokáže stáhnout a zobrazit data křivek vitálních funkcí z hlavního studijního serveru. Uživatelé si mohou samostatně upravovat jak časový rozsah, tak velikost křivek pro optimalizaci zobrazení. Časový rozsah lze nastavit po stanovených intervalech (2,5,10,20,30,40,60,120 s) nebo s vlastním definovaným rozsahem. Rozlišení šíře křivek lze nastavit ve dvou základních režimech. Defaultní nastavení (Y-zoom) je upraveno tak, aby rozsah zobrazení pokrýval všechny zaznamenané amplitudy (99,99%). Při nastavení automatického škálování Y-zoom je rozsah optimalizován pro každé zobrazované okno. Pokud arteriální krevní tlak poklesne pod 30 mmHg, rozsah se automaticky změní na 0-30 mmHg, což znamená minimální rozsah škály, která je dostupná u většiny bed-side monitorů. Škála zobrazení může být rovněž zvolena manuálně uživatelem na rozmezí 0-60 mmHg, 0-90 mmHg, 0-120 mmHg. Záznam křivek lze jednoduše procházet zadáním požadovaného času nebo výběrem označeného místa. (viz Obr. 1)

Obr.2, prostředí programu Waveform Viewer



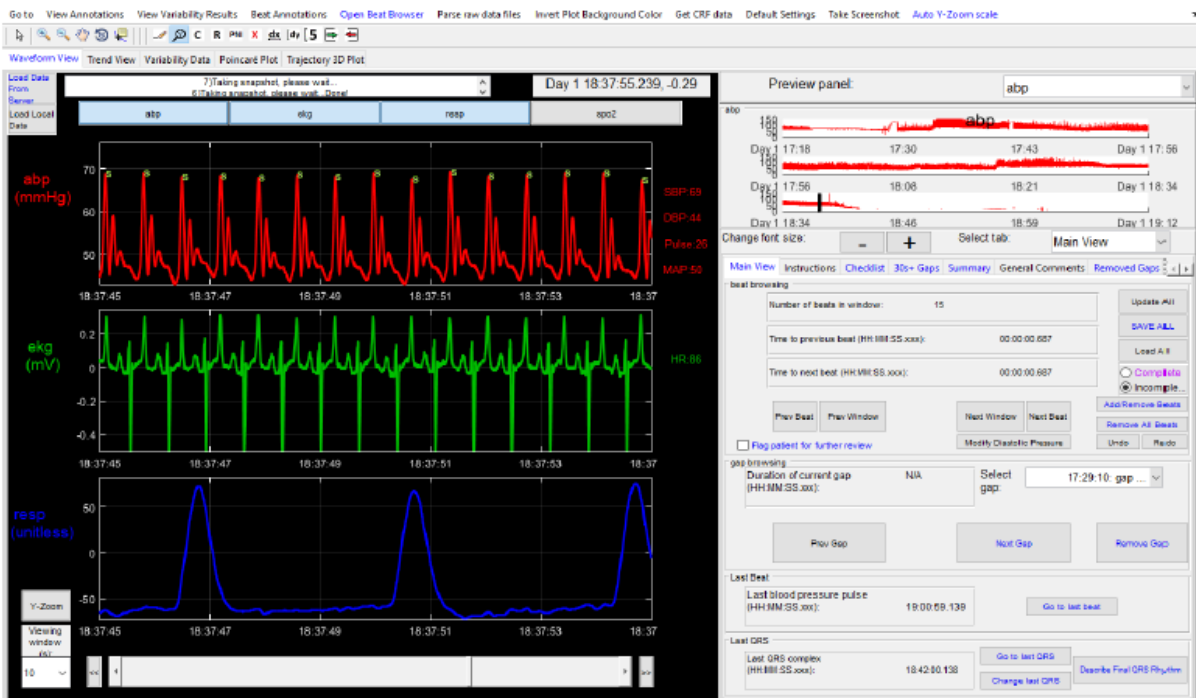
Zpracování dat vitálních funkcí programem Beat Browser

Program Beat Browser byl vytvořen za účelem analýzy dat z křivek jednotlivých pacientů (viz Obr.2). Tato aplikace automaticky identifikuje systolické a diastolické vrcholy v křivce arteriálního krevního tlaku a vrcholy QRS v křivce EKG. Algoritmus prohlížeče byl naprogramován na vysokou detekční citlivost (1 mmHg) z důvodu minimalizace úniku záchytu možných pulsů. Bylo zde implementováno několik mechanismů na odfiltrování artefaktů, dikrotických zářezů apod. (především na základě časové souslednosti a amplitudy). K redukci falešně pozitivních detekcí arteriálního pulsu byl nastaven specifický algoritmus. Při poklesu středního arteriálního tlaku pod 35 torr nebo pulsního tlaku pod 6 mmHg byl puls detekován jako možný pouze pokud do 2 vteřin následoval QRS komplex na EKG.

Jako zastavení srdeční aktivity bylo definováno celkem 12 možností, definovaných jako: zastavení pulsatilní aktivity $\geq x$ mmHg po dobu $\geq y$ sekund. Vznikl tím seznam detekovaných pauz (zástav srdeční aktivity) programu Beat Browser. S detekovanými pulsatilními pauzami (Obr.3) bylo možné dále pracovat a upravit tím výstup z celého záznamu. Přidáním jednoho pulsu do této pauzy mohlo celou mezeru odstranit ze seznamu, zkrátit její trvání nebo ji rozdělit na dvě oddělené pauzy. Stejným principem při odstranění detekovaného (falešně) pulsu mohlo

dojít k vytvoření nového intervalu zástavy srdeční činnosti. Tímto způsobem se dal seznam pauz v průběhu hodnocení dynamicky měnit. Z důvodu zachování transparentnosti se všechny takové úpravy zaznamenávaly a zároveň zůstávala uložená původní data, která se dala kdykoliv načíst zpět.

Obr.3 Prostředí Waveform Viewer s implementovaným programem Beat Browser



Proces finálního hodnocení

Z důvodů co možná největší objektivizace hodnocení dat, byli po iniciálním posouzení dat z křivek 1mmHg/30 sec a 5 mmHg/60 sec k tomuto posouzení přizváni nezávislí hodnotitelé. Ti prošli vstupním proškolením k samotnému hodnocení v programech Waveform Viewer a Beat Browser a seznámením s protokolem studie. Jednalo se o osm lékařů se specializací v intenzivní péči nebo kardiologii, kteří nebyli jinak spojeni se studií DePPaRT a souhlasili s externí participací jako nezávislí hodnotitelé.

Pro samotné hodnocení byl zvolen třístupňový proces. Při iniciální fázi bylo hodnoceno 5 identických „testovacích“ pacientů všemi investigátory. Ve druhé fázi bylo porovnáváno hodnocení vždy dvou spárovaných investigátorů, kterým bylo náhodně vybráno k posouzení 50 pacientů. Ve třetí fázi byli všichni zbylí označení pacienti přiděleni náhodně vybraným

dvojícím hodnotitelů. Dále byl navíc každému hodnotiteli přiřazen duplicitní pacient k ověření spolehlivosti mezi hodnotiteli (přibližně 10 % pacientů).

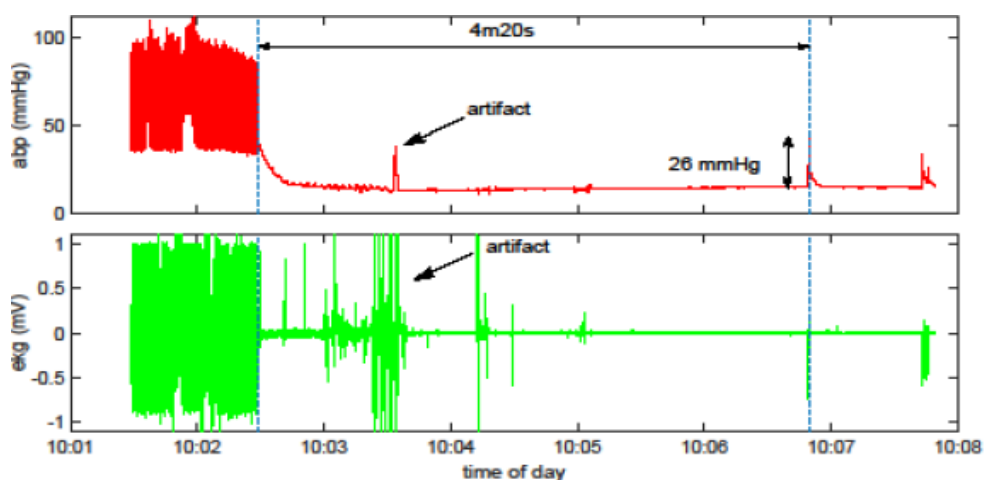
Každý hodnotitel měl za úkol posoudit časovou řadu zaznamenaných pulsů a jejich správnost se zvláštním zřetelem na pulzní aktivitu v blízkosti identifikovaných pauz v pulzové aktivitě. Tyto pauzy byly programem přiřazeny do jedné ze tří skupin – fyziologické pauzy, odstraněné pauzy a označená okna, která znamenala oblasti potenciálního zájmu. Tyto skupiny pak byly posuzovány hodnotiteli. Postup byl v souhrnu následující:

- 1) Přezkoumání odstraněných (nefyziologických) pauz k ověření, že tyto intervaly označené programem jsou skutečně nefyziologické. V opačném případě byly tyto intervaly přesunuty do další skupiny.
- 2) Přezkoumání fyziologických pauz identifikovaných programem. To zahrnovalo posouzení, zda systolické peaky před, v průběhu a po přerušení srdeční aktivity byly programem správně detekovány.
- 3) Ověření času posledního arteriálního pulzu
- 4) Přezkoumání všech označených oken potenciálního zájmu
- 5) Ověření času posledního QRS komplexu
- 6) Popis EKG rytmu předcházejícímu stanovení smrti
- 7) Přidání dodatečných komentářů nebo popisu křivek u jednotlivých pacientů
- 8) Ověření souhrnných dat vypočítaných programem
- 9) Označení pacienta za kompletního

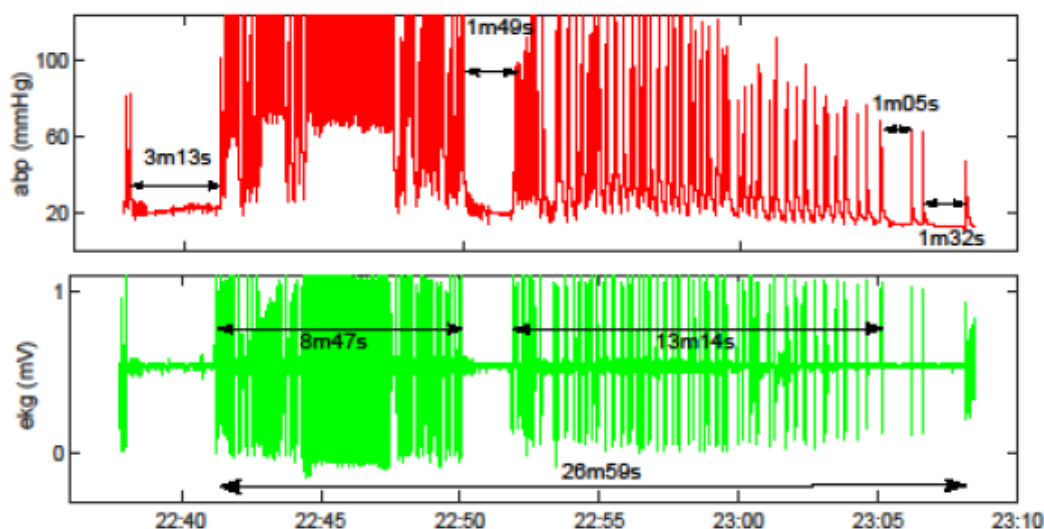
Hodnotitelé měli možnost označit jakoukoliv část záznamu, kde považovali za nezbytné další posouzení společně všemi investigátory.

V průběhu hodnocení program Beat Browser automaticky počítal intervaly přerušení a znovuoobnovení srdeční aktivity (Obr.5), stejně tak všechny hodnoty systolického a pulsového tlaku těsně před a po zástavě srdeční aktivity a hrotové hodnoty v průběhu obnovy oběhu. Všechna tato data byla ukládána na studijní server. Automatické ukládání v průběhu posuzování probíhalo každé 2 minuty.

Obr.4 - příklad dokumentované zástavy (mezery) srdeční činnosti.



Obr.5 - příklad spontánního obnovení srdeční činnosti.



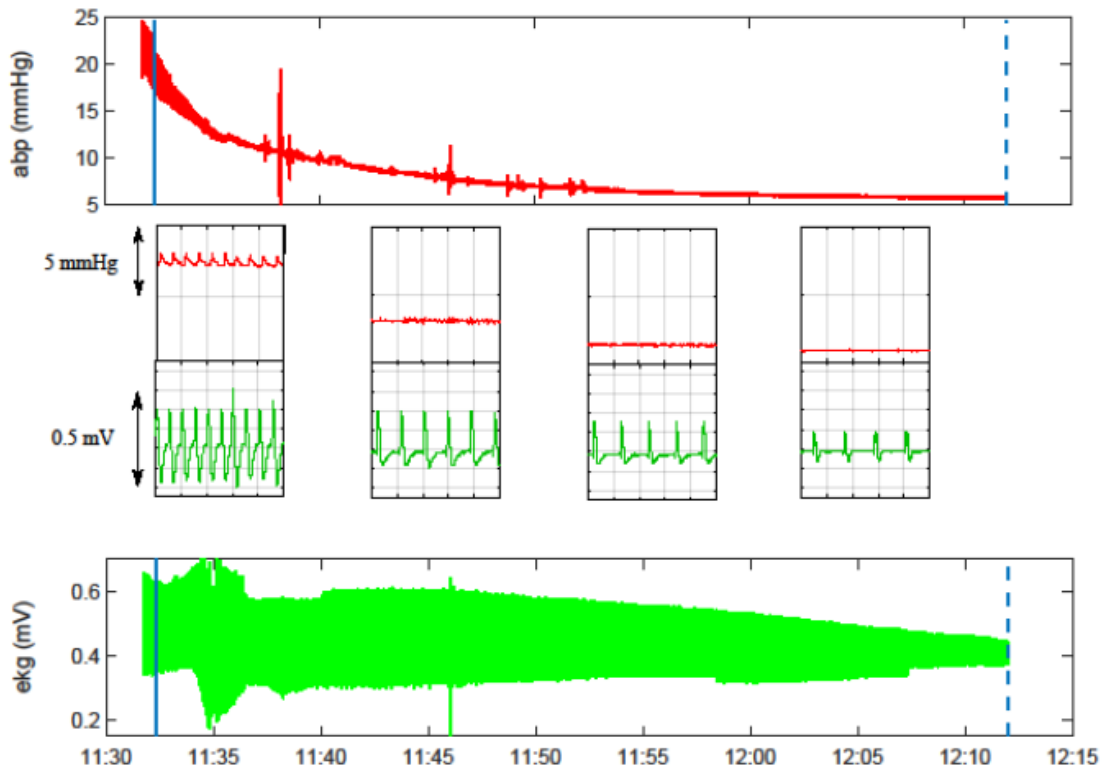
3.4 Hodnocení elektrické a mechanické aktivity srdce

Identifikace srdeční zástavy a eventuálního následného spontánního obnovení cirkulace byla zjišťována dvěma nezávislými způsoby. Prvním bylo pozorování studijního lékaře u lůžka pacienta přímo z monitoru vitálních funkcí.

Druhým způsobem byla softwarová analýza kontinuálního záznamu křivek. Návrat mechanické (pulsatilní) srdeční aktivity byl definován jako obnovení invazivně měřeného arteriálního tlaku minimálně na 5 mmHg, které navazovalo na minimálně jeden QRS komplex po periodě pulsatilního tlaku pod 5 mmHg po dobu minimálně 60 vteřin. Tato definice byla arbitrárně vytvořena expertním studijním týmem.

Pomocí softwarové analýzy probíhalo i vyhodnocení přetrvávající elektrické aktivity srdce po vymizení pulsativní křivky (mechanické srdeční aktivity) (Obr 6).

Obr.6 - záznam pokračující elektrické (EKG) aktivity srdce po zástavě cirkulace.



3.5 Statistická analýza

Pro účely analýzy fenoménu autoresuscitace vzhledem k absenci dříve publikovaných klinických dat bylo plánováno zařazení 500 pacientů na základě arbitrárního předpokladu incidence 0.7 % s konfidenčním intervalem 97.5 %. Data byla vyhodnocena pomocí MATLAB Software (Math-Works) a R software, verze 3.6.1. Pro vyhodnocení indicence a timingu obnovení elektrické a pulsativní aktivity srdce byla použita deskriptivní analýza. Z důvodu nízkého počtu pozorovaných případů byly konfidenční intervaly počítány pomocí Agresti-Coull (počet případů > 0) nebo Clopper-Pearson (počet případů = 0) konfidenčních intervalů. Hlášení dat bylo prováděno dle STROBE checklistu.

3.6 Zpracování a analýza krevních vzorků

U podskupiny pacientů ve dvou centrech v ČR byl v rámci sběru dat proveden odběr krevních vzorků. Odběr byl proveden v čase smrti, 5 minut a 30 minut po smrti. Dále byly použity výsledky totožného odběru provedeného před odnětím orgánové podpory a přechodem k paliativní péči, což bylo běžnou zvyklostí oddělení, na kterých výzkum probíhal. Odběr se standartně prováděl z arteriální krve prostřednictvím zavedeného arteriálního katetru. V případě, že z technických důvodů již nebyl odběr z arterie možný (ucpání katetru), byl vzorek odebrán z žilní krve prostřednictvím centrálního žilního katetru. Pro odběr byly použity odběrové stříkačky safePICO 1.0 mL potažené heparinem a s pozlacenou míchací kuličkou (Radiometr, Kodaň, Dánsko). Po odběru prvního vzorku se neprováděl proplach katetru. Před odběrem každého vzorku byla odtažena krev o objemu 2-5 mL a až poté proběhl odběr vlastního. Vzorek byl po odběru ihned promíchán a zpracován POCT analyzátozem ABL-90 (Radiometer, Kodaň, Dánsko). Ten byl kalibrovaný a byla na něm prováděna údržba v souladu s provozním manuálem výrobce. Analyzovány byly následující hodnoty: acidobazická rovnováha dle Astrupa - pH, cCO₂, pO₂, HCO₃⁻, anion gap, base excess; laktát, hemoglobin, Na⁺, K⁺, Cl⁻.

Kalkulace a statistické zpracování analýzy krevních vzorků

Podskupina pro tuto část práce čítala 23 pacientů, u kterých byly odebrány vzorky krve. Dle doporučení Laboratory Standards Institute (120) je minimální počet umožňující dosažení dostatečného referenčního intervalu 20 subjektů. Normalita distribuce byla testována Shapiro-Wilksovým testem a vizuálním posouzením histogramů.

Statistické zpracování bylo provedeno deskriptivní metodou za použití software R (verze 4.1.1). Balíčky: „tidyverse (packages for data science)“ (121), „lme4“ (99), „lmerTest“ (122), „emmeans“ (123) pro stanovení lineárního mixed effect modelu (LMEM) a post hoc analýzu. „Nls function of package stats“ (124) pro nelineární regresi pro určení parametrů modifikované rovnice Michaelis-Mentenové. Modifikace Michaelis-Mentenové byla provedena podle následujícího vzorce: $K = a + b \times \frac{\text{čas}}{c + \text{čas}}$; a = průnik směrnice [K⁺] v čase smrti, zadaná průměrná hodnota 5.6 mmol/L, b = asymptota [K⁺], očekávaná hodnota 42.8 mmol/L, c = čas do dosažení poloviny [K⁺] na asymptotě, očekávaná hodnota 20.7 mmol/L. Korekce hladiny [K⁺] na pH byla provedena podle následující rovnice dle Burnella (125, 126):

$$[K^+_{corr}] = [K^+] - \left(0.6 \times \frac{7.400 - pH}{0.1}\right)$$

4 Výsledky

Sběr klinických dat probíhal v období od 1. května 2014 do 1. května 2018. Za toto období bylo ve všech 20 centrech posouzeno celkem 1999 pacientů. Z tohoto počtu bylo 695 identifikováno jako vhodných k zařazení do studie. U 48 pacientů příbuzní účast umírajícího na studii odmítli, 16 pacientů bylo dodatečně vyhodnoceno jako nevhodných. Výsledkem bylo 631 zařazených pacientů. Zařazovací schéma je znázorněna na flowchartu 1. Charakteristika zařazených pacientů a demografická data jsou v tabulce 1.

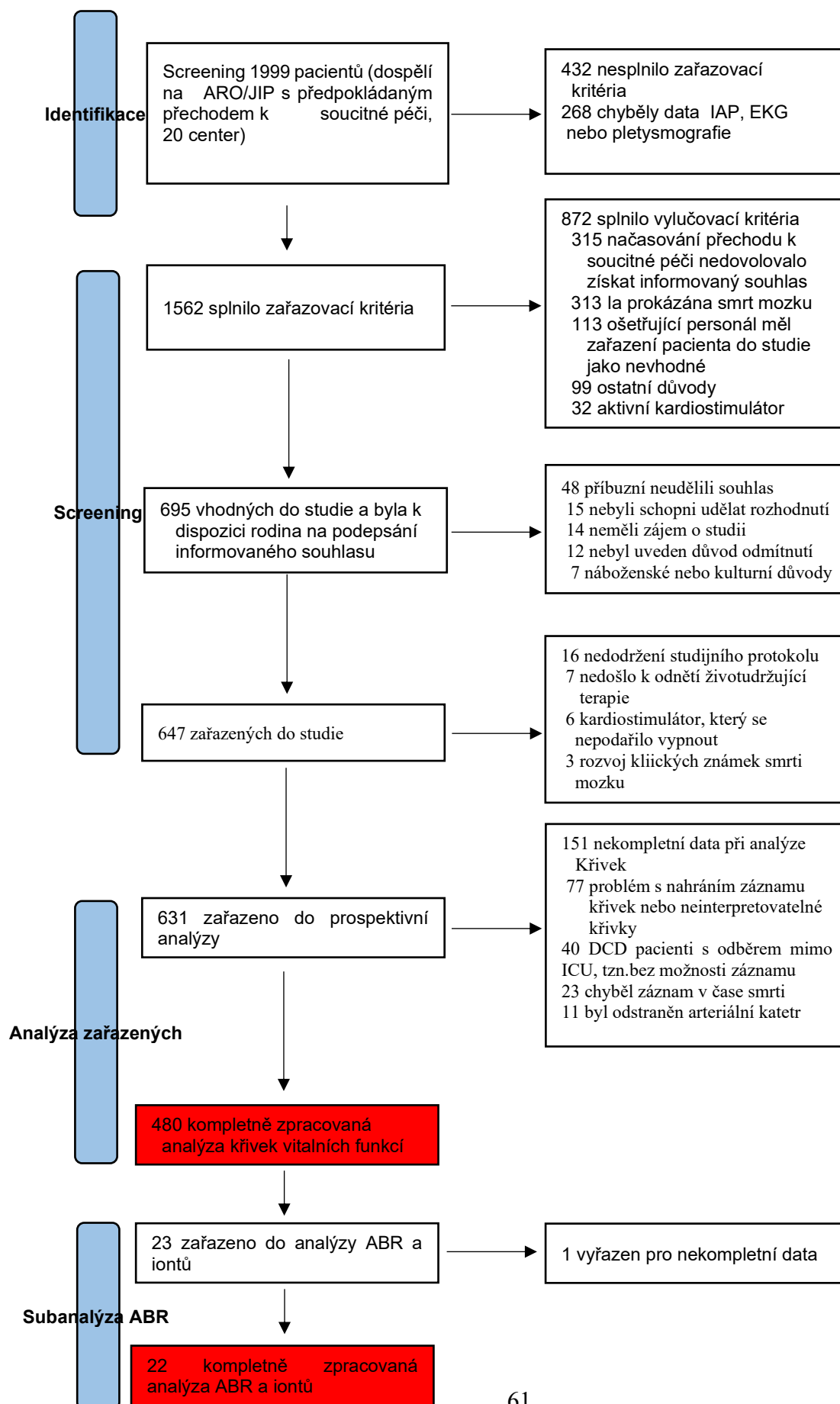
Z celkového počtu 631 zařazených pacientů bylo 205 (32 %) identifikováno jako vhodní dárce orgánů DCD. 67 z nich (33 %) se stalo dárce a byl jim odebrán minimálně 1 orgán k transplantaci.

Medián doby od odnětí život udržující terapie do konstatování smrti byl 60 minut (IQR, 21-283; variační rozpětí 1 minuta až 11 dní 5 hodin 54 minut).

4.1 Prospektivní pozorování u lůžka

Z celkového počtu 631 pacientů bylo u 13 z nich pozorováno spontánní obnovení srdeční činnosti u lůžka. Pouze u 5 z nich (1 %; 95 % CI 0 - 2) bylo toto pozorování potvrzeno retrospektivní analýzou nahraných křivek z monitoru vitálních funkcí. U 3 pacientů z výše uvedených 5 bylo toto pozorování popsáno jako návrat srdečního rytmu a krevního tlaku, čtvrtý případ byl popsán jako návrat srdeční akce (bez korelátu s krevním tlakem) a pátý případ byl popsán jako obnova dýchání (bez komentáře k srdeční akci nebo krevnímu tlaku). Pět pozorování bylo potvrzeno zpětnou analýzou křivek monitoru vitálních funkcí v časech 64 sekund, 66 sekund, 2 minuty 30 sekund, 2 minuty 31 sekund a 2 minuty 56 sekund po bezpulsové periodě. V dalších 2 případech klinického pozorování spontánního návratu srdeční činnosti chyběly z technických důvodů data z monitoru vitálních funkcí a toto pozorování nemohlo být ověřeno. Jedno z nich bylo popsáno jako přechodné obnovení srdeční akce po 3 minutách trvající srdeční zástavě, druhý byl popsán jako přechodné obnovení srdeční akce a krevního tlaku po zástavě trvající 1 minutu 43 sekund (127).

Identifikační a zařazovací proces – Flowchart 1



<i>Tabulka 1 – charakteristika zařazených pacientů</i>	Klinické pozorování		Retrospektivní analýza křivek	
	Všichni pacienti (n=631)	Potvrzené obnovení oběhu u lůžka (n=5)	Všichni pacienti (n=480)	Potvrzené obnovení oběhu analýzou křivek (n=67)
Demografické charakteristiky				
Věk – roky				
Střední	63±16	66±6	65±15	66±13
Rozmezí	18-95	58-74	18-95	22-94
Ženské pohlaví - počet (%)	241 (38)	3(60)	184 (38)	26 (39)
Primární onemocnění - počet (%)				
Neurologické	307 (49)	2 (40)	226 (47)	27 (40)
Kardiální	23 (4)	0	18 (4)	2 (3)
Respirační	96 (15)	2 (40)	74 (15)	15 (22)
Infekce (sepsy)	95 (15)	1 (20)	78 (16)	12 (18)
Trauma	28 (4)	0	18 (4)	2 (3)
Ostatní	82 (13)	0	66 (14)	10 (15)
KPR v předešlých 24 hod - počet (%)	84 (13)	0	71 (15)	7 (10)
GCS v čase přijetí na ICU				
Vyhodnoceno pacientů	626	5	476	66
Medián skóre (rozmezí)	4 (3-15)	9 (3-15)	4 (3-15)	4 (3-15)
APACHE II skóre				
Vyhodnoceno pacientů	627	5	477	66
Průměr	28±9	23±6	28±8	28±8
Rozmezí	(5-55)	17-31	(5-55)	(9-43)
Doba hospitalizace na ICU				
Vyhodnoceno pacientů	630	5	479	67
Medián (rozmezí) – dny	4 (0-6)	5 (2-23)	3 (0-61)	5 (0-30)
Dárci DCD - počet (%)	67 (11)	2 (40)	32 (7)	2 (3)
Život udržující terapie				
UPV - počet (%)	552 (87)	5 (100)	416 (87)	63 (94)
Terminální extubace - počet (%)	389 (62)	4 (80)	277 (58)	43 (64)
Počet vazoaktivních léků - počet pacientů (%)				
0	270 (43)	3 (60)	189 (39)	26 (39)
1	232 (37)	1 (20)	192 (40)	29 (43)
2	78 (12)	0	62 (13)	7 (10)
≥3	51 (8)	1 (20)	37 (8)	5 (7)
Podávání sedativ - počet (%)	463 (73)	4 (80)	346 (72)	58 (87)
Podávání analgezie - počet (%)	588 (93)	5 (100)	445 (93)	65 (97)

4.2 Retrospektivní analýza křivek vitálních funkcí

Z 631 pacientů zařazených do studie u 151 z nich nebyla uložená data kompletní. Retrospektivní analýza byla tedy provedena z podskupiny 480 pacientů, u kterých byl záznam křivek vitálních funkcí a klinického pozorování u lůžka kompletní.

Vyhodnocením dat těchto 480 pacientů s kompletním záznamem křivek invazivně měřeného krevního tlaku a EKG trvajícím minimálně 5 minut po počátku bezpulzové aktivity bylo zjištěno spontánní obnovení mechanické srdeční činnosti u 67 ze 480 pacientů (14 %; 95 % CI, 11–17). Tento počet byl včetně 5 pacientů, u kterých bylo obnovení srdeční činnosti reportováno klinickým pozorováním u lůžka a 7 pacientů (1 %), kteří měli více než jednu stanovenou zástavu s následnou obnovou srdeční činnosti. Trvání bezpulzového období a následné obnovení mechanické srdeční činnosti ukazují grafy v obrázku 2.

Většina zjištěných případů obnovení mechanické srdeční činnosti následovala po bezpulzové periodě trávající 1 až 2 minuty (55 případů u 45 pacientů). Nejdelší bezpulzová perioda před spontánním obnovením mechanické srdeční činnosti trvala 4 minuty 20 sekund. U potenciálních dárců orgánů (posmrtná doba sledování 5 minut) bylo spontánní obnovení mechanické srdeční činnosti zjištěno ve dvou případech. U prvního po 1 minutě a 4 sekundách, u druhého po 2 minutách a 31 sekundách, oba případy byly reportovány rovněž lékařem u lůžka.

Medián trvání obnovené srdeční činnosti byl 3.9 vteřin (rozmezí 1 vteřina až 13 minut 14 vteřin). Z celkového počtu 67 pacientů s obnovenou srdeční aktivitou mělo 33 (49 %) tuto aktivitu trávající pouze 1 srdeční cyklus. U pacientů s kompletním záznamem křivek do 30 minut po stanovení smrti (432 ze 480), bylo obnovení srdeční činnosti po bezpulzovém období ve všech případech do 5 minut od srdeční zástavy.

Zastavení elektrické srdeční aktivity korelovalo s posledním zaznamenaným pulsem o minimální měřitelné velikosti 5 mmHg v intervalu do 2 vteřin mezi EKG komplexem a změřeným pulsem u 93 pacientů (19 %). Medián časového rozmezí mezi posledním zaznamenaným arteriálním pulsem a posledním QRS komplexem byl 3 minuty 37 vteřin (rozmezí 0 sekund až 83 minut 28 sekund). Elektrická srdeční aktivita po posledním zaznamenaném arteriálním pulsu byla přítomna u 33 z 480 pacientů (7 %) i po více než 30 minutách.

4.3 Analýza krevních plynů a iontů

Z celkového počtu 631 pacientů zařazených do studie DePPaRT bylo 253 ze dvou center FNKV, které participovaly v podstudii na analýzu hladiny kalia a acidobazické rovnováhy. Z této skupiny bylo vybráno a zařazeno (po získání informovaného souhlasu) 23 pacientů, u kterých byla analýza provedena. Kompletní výsledky byly získány od 22 pacientů. Charakteristika subjektů je uvedena v tabulce 3. Po odnětí orgánové podpory a přechodu k paliativní péči variovala délka umírání v rozmezí 0.05-48.00 hodin, s mediánem 2.30 hodiny. V průběhu této doby se u pacientů postupně rozvíjela hypoxie a acidóza jako následek kombinovaného efektu vzestupu laktátu a pCO₂. V čase smrti byla průměrná hladina K⁺ blízko horní hranici normy. Rozvinutá acidosa měla ve sledované skupině medián pH 7.13 (IQR 7.04;7.24), hyperkapnie byla s mediánem pCO₂ 9.54 kPa (IQR 7.03;11.25). Koncentrace laktátu a pCO₂ rostla nadále i po smrti s průměrnou rychlostí 3.74 mmol/L/hod (v prvních 30 minutách po smrti) a 3.84 kPa/hod (v prvních 30 minutách po smrti), to způsobilo pokles pH v průměru na 6.99 (median 6,98; IQR 6.9;7.08) 30 minut po smrti. Rychlost poklesu pH byla tedy 0.28 za hodinu. Na⁺ a Cl⁻ zůstaly v tomto sledovaném období prakticky beze změny. Hodnota K⁺ rostla v prvních 30 minutách průměrnou rychlostí 1.28 mmol/L/hod. Po korekci hladiny draslíku na pH pomocí Burnelovy rovnice (viz výše) zůstala jeho hladina téměř beze změny, respektive v několika případech dokonce mírně poklesla. Nejvyšší zaznamenaná korigovaná hladina kalia byla 6.08 mmol/L. Kompletní data acidobazické rovnováhy a iontů z období prvních 30 minut po smrti jsou shrnuta v tabulce 2 a níže uvedených grafech. Byl vytvořen lineární model vývoje hladiny jednotlivých sledovaných veličin.

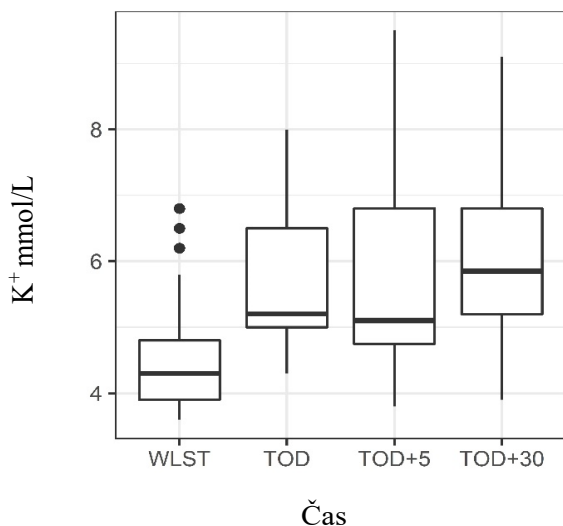
Tab.2 – kompletní data analýzy ABR a iontů. ctCO₂, ctO₂ – obsah CO₂, resp. O₂ v krvi. SBE – standartní base excess. * - změna nebyla vypočítána z důvodu nelineárního vztahu mezi pO₂ a obsahem kyslíku v krvi.

	WLST (n=21)	Smrt (n=22)	5 min po smrti (n=22)	30 min po smrti (n=21)	Změna v průběhu umírání za hodinu	Změna po smrti za hodinu
	Medián (IQR)				Průměr (95% konfidenční interval)	
pH	7.32 (7.22; 7.44)	7.13 (7.08; 7.19)	7.12 (7.06; 7.19)	6.99 (6.95; 7.04)	-	-
H ⁺ [nmol/L]	48 (36; 61)	71 (57; 91)	79 (56; 93)	103 (82; 125)	+16 (2; 29)	+46 (23; 68)
SBE [mmol/L]	-0.4 (-5.2; +4.1)	- 5.5 (-12.7; +0.4)	-7.6 (-13.9; -1.1)	-10.3 (-15.7; -2.8)	- 4.1 (-7.1; -1.1)	-6.7 (-9.2; -4.1)
Laktát [mmol/L]	1.2 (0.8; 2.4)	5.6 (3.8; 7.7)	6.3 (4.2; 7.5)	7.5 (5.7; 9.9)	+3.3 (+1.2; +5.5)	+5.5 (+1.5; +9.5)
pO ₂ [kPa]	9.5 (6.4; 15.0)	3.3 (2.1; 4.8)	2.9 (1.8; 4.5)	2.9 (2.2; 3.8)	-*	-*
ct O ₂ [ml/dL]	13.9 (9.6; 15.5)	4.4 (1.1; 7.6)	1.4 (0.13; 5.4)	0.1 (0.0; 0.9)	-9.0 (-17.9; -0.3)	-9.5 (-18.4; -0.6)
pCO ₂ [kPa]	5.8 (5.0; 7.5)	9.5 (7.0; 11.2)	9.7 (6.8; 11.9)	11.8 (8.6; 14.2)	+1.6 (-1.2; +4.4)	+3.4 (-0.2; +7.1)
ct CO ₂ [ml/dL]	48.1 (42.1; 58.3)	56.1 (43.8; 72.7)	50.1 (36.7; 63.3)	92 (68.4; 117.3)	+5.2 (-4.3; +14.7)	+57.4 (+36.6; +78.0)
Na ⁺ [mmol/L]	141 (138; 145)	143 (139; 147)	144 (139; 149)	144 (140; 148)	-1 (-3; +1)	+4 (+2; +5)
Cl ⁻ [mmol/L]	107 (105; 111)	107 (104; 111)	110 (105; 115)	108 (106; 114)	0 (-3; +2)	+4 (-1; +8)
K ⁺	4.3 (3.9; 4.8)	5.2 (5.0; 6.5)	5.1 (4.8; 6.8)	5.9 (5.2; 6.8)	+1.64 (-0.26; +3.01)	+0.64 (+0.04; +1.24)
K ⁺ korig. na pH 7.4	4.1 (3.6; 4.6)	4.3 (3.5; 4.8)	4.1 (3.1; 4.8)	3.6 (2.8; 4.1)	+0.74 (-0.77; +2.21)	-1.01 (-1.56; -0.45)

Tab.3 – charakteristika pacientů

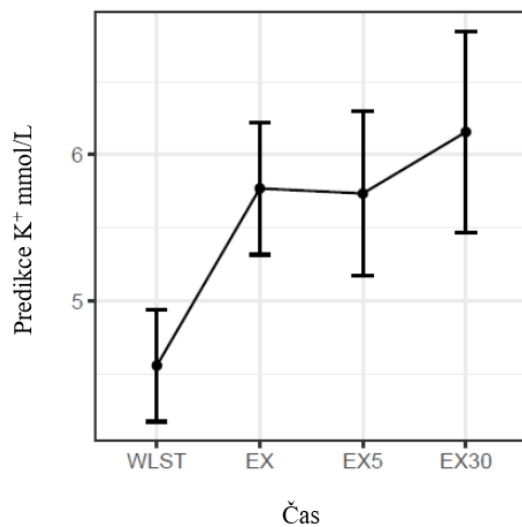
Pacient č.	Pohla ví, věk	Základní diagnóza	Způsob odnětí život udržující terapie	Posl. hodnota kreatininu [umol/L]	Čas od WLST do smrti [h]	Tělesná teplota v čase smrti
1	F, 67	ICHS, multiorgánové selhání	Extubace, NAD stop	566	0.97	37.5
2	M, 88	Pneumonie, sepse	Extubace	48	0.18	34.8
3	F, 84	Asfyxie, iCMP	Extubace	77	19.45	36.1
4	F, 78	Kraniocerebrální poranění	Extubace	75	20.27	36.1
5	F, 59	Tumor mozku (chordoma)	Extubace	51	0.05	38.5
6	M, 54	Kraniocerebrální poranění	Terminální weaning	63	13.42	38.4
7	M, 84	Kraniocerebrální poranění	Extubace	135	1.90	37.1
8	F, 67	Plicní embolie, multiorgánové selhání	Terminální weaning	205	26.87	35.6
9	F, 79	ICMP, sekundární krvácení	NAD stop	124	0.23	36.2
10	F, 71	Srdeční selhání	NAD stop	142	1.48	36.9
11	M, 67	Sepse	NAD stop	213	1.23	
12	M, 68	Kraniocerebrální poranění	NAD stop	80	0.85	32.7
13	F, 77	Septický šok	Extubace	55	16.72	35.8
14	F, 88	iCMP	Extubace	142	48.48	36.7
15	M, 53	Srdeční zástava	Terminální weaning	501	0.17	40.3
16	M, 70	Subarachnoidální krvácení	NAD stop	150	0.20	37.9
17	M, 85	Srdeční selhání	Extubace NAD stop	110	5.12	35
18	F, 86	Kraniocerebrální poranění	Extubace	45	21.50	37
19	M, 53	Asphyxie	Extubace	53	5.20	37.5
20	M, 69	Kraniocerebrální poranění	Extubace	44	0.65	34.7
21	M, 83	Pneumonie	Extubace	71	4.60	39.1
22	F, 79	Kraniocerebrální poranění	Extubace	45	23.10	36.3
23	M, 88	Plicní embolie	ND stop	311	2.33	35
Mean ± SD	73,7± 11,3			143±137	9.34±12. 4	36.7±1, 7

Graf 1 - Naměřená hladina K^+ v krvi u sledované skupiny pacientů v období od odnětí život udržující terapie a prvních 30 minut po smrti. WLST – odnětí život udržující terapie (přechod na soucitnou péči); časy od smrti (EX) do doby 30 minut po smrti (EX30)

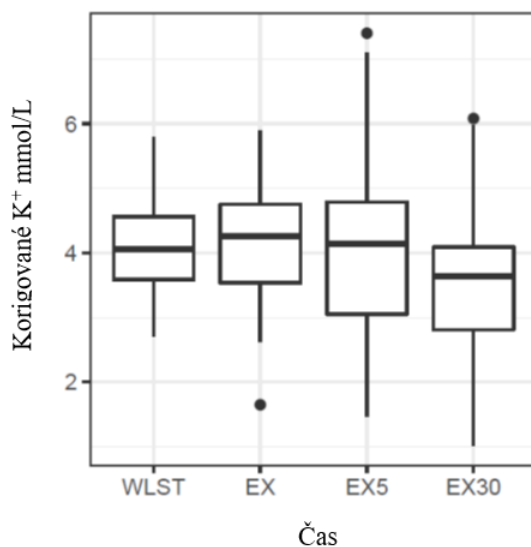


Graf 2 a tab.4 - lineární model (linear mixed effect model) predikce změny hladiny K^+ v období od odnětí život udržující terapie do 30 minut po smrti.

Čas	Průměr	Směrodatná chyba	Spodní konf.limit	Horní konf.limit
WLST	4.557	0.189	4.173	4.940
EX	5.770	0.225	5.316	6.224
EX+5	5.735	0.276	5.175	6.294
EX+30	6.156	0.338	5.464	6.848

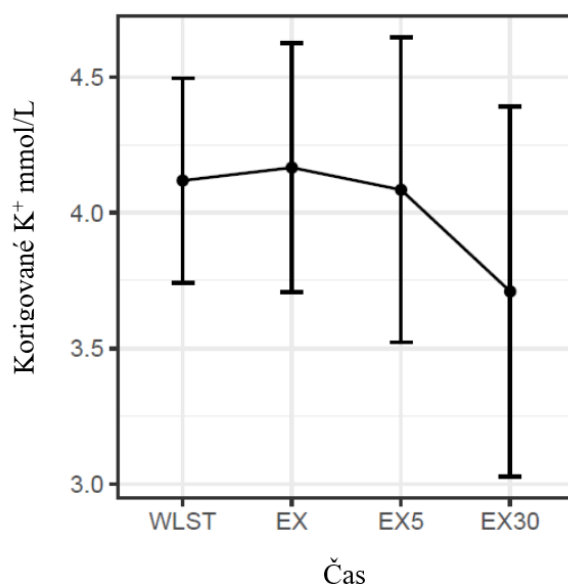


Graf 3 - naměřená hladina K^+ v krvi u sledované skupiny pacientů v období od odnětí život udržující terapie a prvních 30 minut po smrti korigovaná na pH dle Burnella.

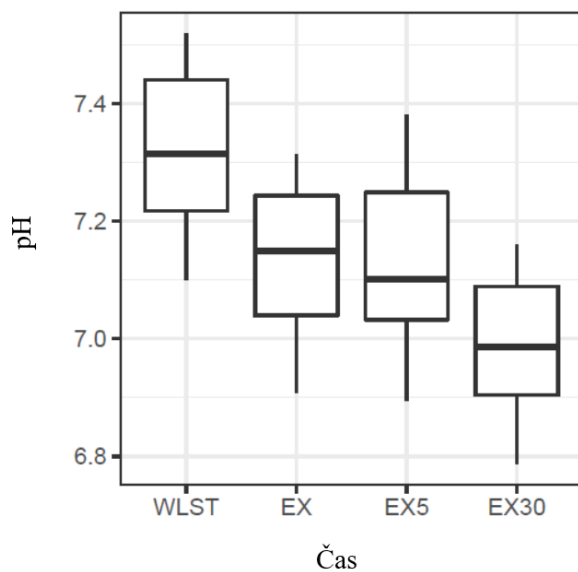


Graf 4 a tab.5 - lineární model (linear mixed effect model) predikce změny hladiny K^+ v období od odnětí život udržující terapie do 30 minut po smrti korigovaného na pH dle Burnella.

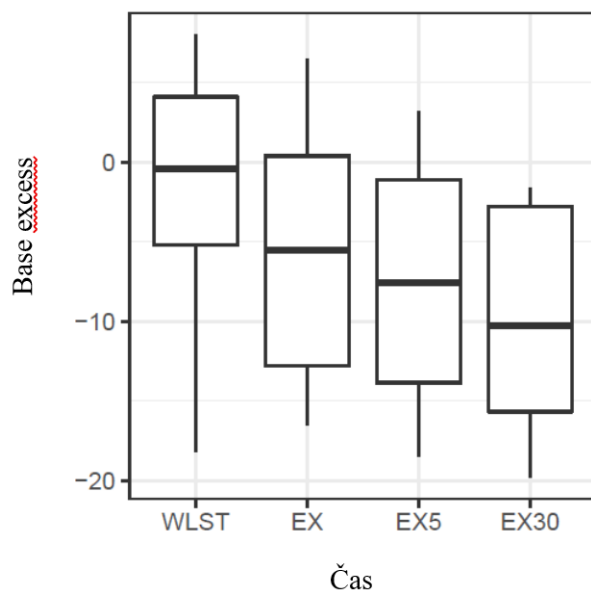
Čas	Průměr	Směrodatná chyba	Spodní konf.limit	Horní konf.limit
WLST	4.118	0.185	3.742	4.494
EX	4.166	0.228	3.707	4.625
EX+5	4.084	0.277	3.523	4.646
EX+30	3.710	0.333	3.027	4.392



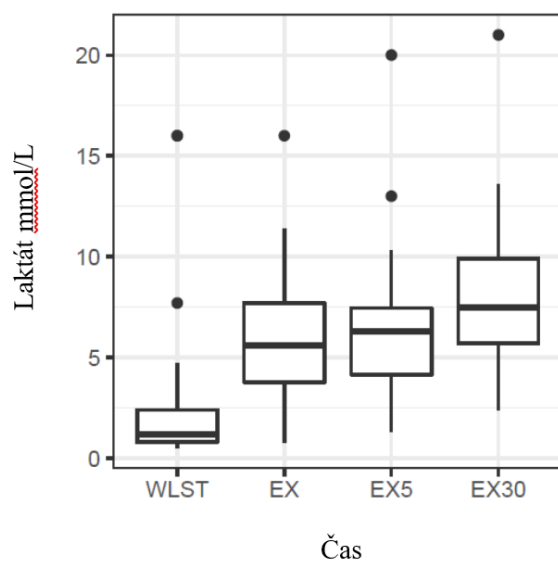
Graf 6. - Naměřená hladina pH v krvi u sledované skupiny pacientů v období odnětí život udržující terapie do prvních 30 minut po smrti.



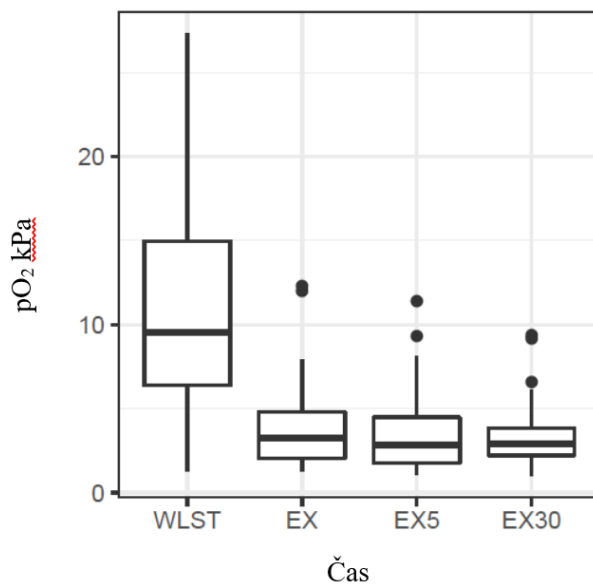
Graf 7 - Base Excess krvi u sledované skupiny pacientů v období odnětí život udržující terapie do prvních 30 minut po smrti.



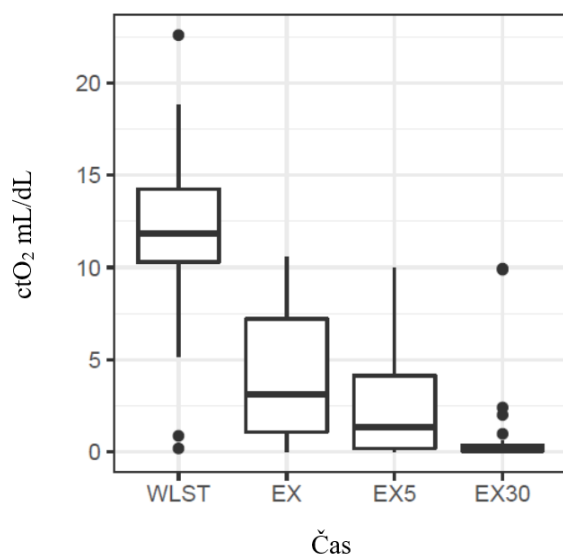
Graf 8 - Naměřená hladina laktátu v krvi u sledované skupiny pacientů v období od odnětí život udržující terapie do prvních 30 minut po smrti.



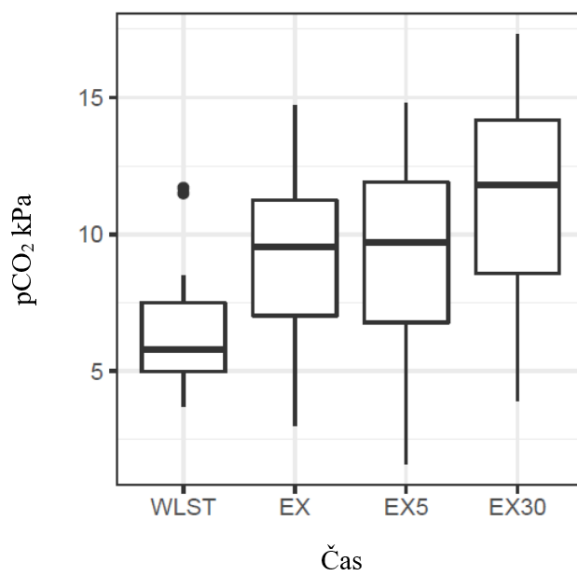
Graf 9 - Naměřené hodnoty pO_2 v krvi u sledované skupiny pacientů v období od odnětí život udržující terapie do prvních 30 minut po smrti.



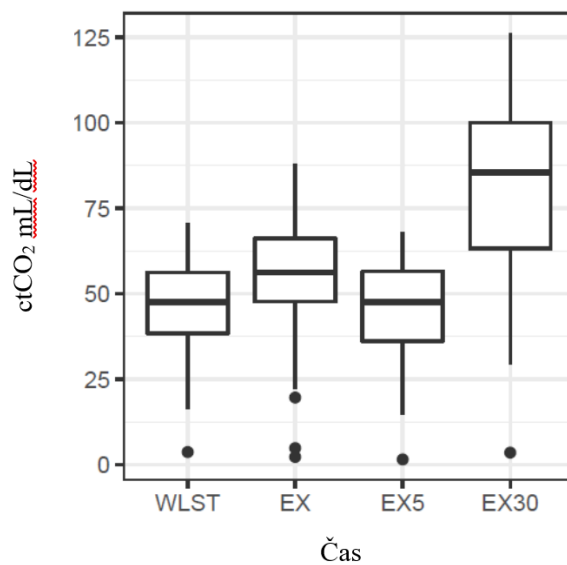
Graf 10 - Vypočítaný obsah O_2 v krvi u sledované skupiny pacientů v období od odnětí život udržující terapie do prvních 30 minut po smrti.



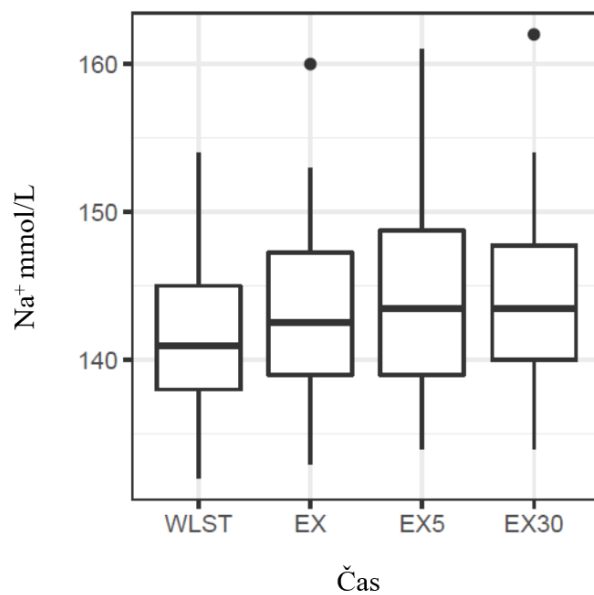
Graf 11 - Naměřené hodnoty pCO_2 v krvi u sledované skupiny pacientů v období od odnětí život udržující terapie do prvních 30 minut po smrti.



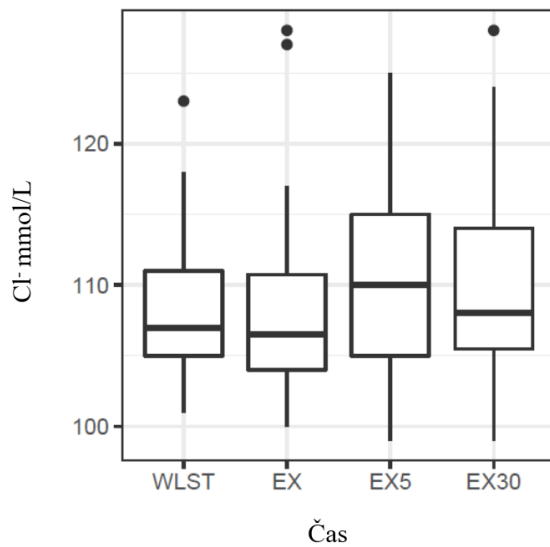
Graf 12 - Vypočítaný obsah CO_2 v krvi u sledované skupiny pacientů v období od odnětí život udržující terapie do prvních 30 minut po smrti.



Graf 13 - Naměřené hodnoty Na^+ v krvi u sledované skupiny pacientů v období od odnětí život udržující terapie do prvních 30 minut po smrti.



Graf 14 - Naměřené hodnoty Cl^- v krvi u sledované skupiny pacientů v období od odnětí život udržující terapie do prvních 30 minut po smrti.



5 Diskuse

Po intervalu zástavy srdeční činnosti u pacientů s odnětím život udržující terapie bylo u 1 % subjektů v naší studii zaznamenáno přechodné obnovení srdeční aktivity pozorované u lůžka pacienta a potvrzené analýzou křivek EKG a arteriálního pulsu na monitoru vitálních funkcí. Samotná retrospektivní analýza křivek z monitoru vitálních funkcí ukázala obnovení srdeční činnosti u 14 % pacientů, včetně těch subjektů reportovaných pozorováním u lůžka. Nejdelší bezpulsová aktivita byla naměřena 4 minuty a 20 sekund. Samotná elektrická aktivita srdce často přetrvávala i po vymizení mechanické činnosti srdce. Systematickou rešerší literatury (128), která zahrnovala prospektivní studii na 30 pacientech (14) bylo zjištěno, že fenomén autoresuscitace je popisován u 0-3% pacientů po odnětí život udržující terapie s nejdelším intervalem bezpulsové aktivity před obnovou srdeční činnosti 1 minuta a 42 sekund. Takový to významný rozdíl mezi výsledky studované literatury a výsledky naší studie můžeme vysvětlit několika příčinami. Za prvé je to velikost souboru – v rešerši se jednalo jen o data z malých skupin pacientů nebo „case reporty“. Naše prospektivní studie s dostatečně velkým souborem a danou metodikou je zatím ojedinělá. Dalším důvodem jsou poměrně přísně nastavená kritéria definující obnovení srdeční aktivity, které jsou na hraně možností klinické detekce. Tomu odpovídají i naše výsledky, ze kterých plyne velký rozdíl mezi klinickým reportováním autoresuscitace u lůžka, korelující se studovanou literaturou a počty zjištěnými softwarovou analýzou křivek.

Obavy z tohoto fenoménu jsou jedním z potenciálních překážek implementace DCD do klinické praxe. Termín autoresuscitace navíc může být v tomto kontextu zavádějící, protože se dá interpretovat jako návrat pacienta „k životu“. To bylo na jednotlivých případech popsáno u pacientů po KPR – jako obnova cirkulace s nabytím vědomí. V našem souboru pacientů v paliativní péči, kde se KPR neprováděla (DNR), znamená autoresuscitace pouze přechodné obnovení srdeční aktivity, které neovlivní základní neodvratnost terminálního stavu. V našem souboru pacientů nedošlo ani v jednom případě k obnovení vědomí pacienta nebo k jeho přežití. Na druhou stranu obnovená srdeční činnost, byť přechodná, je z pohledu medicínského i právního v rozporu s definicí smrti, která je základní podmínkou posmrtného dárcovství orgánů. Takováto obnova srdeční činnosti v průběhu procesu odběru orgánů by byla naprostou katastrofou. Naše studie prokázala, že tento fenomén existuje, a že přechodné obnovení aktivity srdce je v průběhu umírání fyziologické, a že se může i opakovat. Zároveň prokázala nezávislost mechanické a elektrické aktivity. Elektrická aktivita může přetrvávat i dlouhou dobu po zástavě mechanické činnosti. Ve vztahu ke stanovení smrti a následnému odběru

orgánů u DCD mají tyto závěry jasný klinický význam. No-touch interval, jako období mezi konstatováním smrti a zahájením odběru orgánů, kdy s pacientem nesmí být konána jakákoliv procedura je zcela nezbytné. Jeho délka je v jednotlivých zemích a jednotlivých protokolech nastavena různě. Jedná se o arbitrárně stanovené časy, dosud nepodložené klinickým testováním. Ve většině zemí včetně ČR je tato doba stanovena na 5 minut. Naše studie prokázala, že tato doba je optimální. Není možné ji zkrátit a nebyl zjištěn ani důvod pro její prodloužení. Dále můžeme konstatovat, že stanovení smrti na základě prokázání absence mechanické činnosti srdce, nikoliv na základě elektrické aktivity, se zdá správné. Elektrická aktivita v našem souboru pacientů v 7 % případů přetrvávala i 30 minut po vymizení arteriální pulsové křivky v době, kdy již chyběla orgánová perfuze včetně zástavy cirkulace v mozku. To znamená v době, když již byla přítomna mozková smrt. Například český protokol ke stanovení vyžaduje průkaz 2 ze 3 podmínek – absence pulsatilní křivky invazivního měření arteriálního krevního tlaku, průkaz absence mechanické aktivity srdce na ultrasonografii nebo isoelektrická linie na EKG. Zjištění absence mechanické aktivity (křivka IABP a USG) je tedy v tomto případě dostatečné. Protokoly, které vyžadují absenci elektrické aktivity srdce vylučují velkou skupinu pacientů z možného dárcovství orgánů z důvodu prolongované funkční teple ischemie nebo tímto prodloužením zhoršují viabilitu jednotlivých orgánů. To celé za situace, kdy z funkčního hlediska mohla smrt být již s jistotou stanovena.

Pokud se zaměříme na samotnou definici smrti bez ohledu na vztah k dárcovství orgánů, můžeme konstatovat, že jsme se přiblížili přesnějšimu stanovení okamžiku nevratnosti smrti. Po srdeční zástavě stále existuje možnost jejího spontánního znovuoobnovení, dle našich dat další 4 minuty 20 sekund. Po této době je již z hlediska cirkulačních kritérií smrti proces nevratný. Tato doba odpovídá přibližně i době nevratnosti hypoxického poškození mozku způsobené absencí cirkulace a následné mozkové smrti.

Tato část studie měla i své limity. Z 13 reportovaných případů obnovení srdeční činnosti klinickým pozorováním u lůžka, nebylo ve dvou případech možné toto potvrdit pro absenci dat z křivek monitoru vitálních funkcí a nebyly tedy do výsledků zahrnuty. Další limitací výsledků bylo vyloučení pacientů, kteří neměli zavedený arteriální katetr k měření IBP a to, že 24 % zařazených pacientů bylo nakonec ze studie vyřazeno z důvodu nekompletních dat. Další limitací byla skupina reálných DCD pacientů. Těch bylo 67 (byl u nich proveden odběr alespoň jednoho orgánu), 32 z nich mělo kompletní záznam dat monitorovaných křivek vitálních funkcí. U těchto pacientů probíhala monitorace a záznam v období pouze 5 minut po smrti,

v souladu s transplantačním protokolem. U této skupiny byla ve dvou případech klinicky reportována přechodná obnova srdeční činnosti, potvrzena retrospektivní analýzou křivek.

Definice prahové hodnoty pulsatilního tlaku (≥ 5 mmHg) pro stanovení srdeční aktivity v této studii byla stanovena arbitrárně a neznamenala zároveň zachování efektivní cirkulace. Tato přísná hranice mohla částečně přispět k vysoké incidenci (14 %) zaznamenané obnovy srdeční činnosti, jak již bylo zmíněno výše.

Významnou limitací může být vybraná skupina zařazených pacientů. Jednalo se o pacienty v terminální fázi svého onemocnění, kterým přestala být poskytována život udržující terapie. V literatuře jsou zmiňovány případy autoresuscitace u pacientů po KPR. Vezmeme-li v úvahu různé příčiny srdeční zástavy, může se jednat například o jinak zdravé jedince s kompenzovaným vnitřním prostředím, kterým v krátké době před samotnou zástavou bylo podáváno velké množství léků podporujících srdeční činnost a krevní oběh a byla zajištěna nadměrná dodávka kyslíku. U takovéto skupiny se pak mohou výsledky od těch našich lišit.

Další část práce se týkala postmortální analýzy acidobazické rovnováhy, krevních plynů a iontů. Klíčovým nálezem bylo zjištění, že hladina K^+ v krvi roste v časném postmortálním období pouze velmi pozvolna, s rychlostí 0.64 mmol/L/hod během prvních 30 minut, kdy probíhalo samotné měření. Tento růst se dá plně vysvětlit progresí extracelulární acidosis. V průběhu procesu umírání se může jistý stupeň hyperkalemie objevit. V námi sledovaném posmrtném období jsme ale další významný nárůst K^+ v krvi nepozorovali. Dále jsme provedli korekci hladiny K^+ na pH pomocí rovnice dle Burnella. Pomocí této korekce došlo v prvních 30 minutách dokonce k poklesu kalemie. Výše uvedená rovnice byla vytvořena na živých modelech. Její platnost v posmrtném období nemusí být přesná a korigované výsledky mohou být přestřeleny na opačnou stranu, což může být vysvětlení zde prezentovaného trendu poklesu korigované kalemie v posmrtném období. Rychlost dynamiky K^+ je v této práci uvedena jako rychlost změny za hodinu především z důvodu lepší názornosti. Hodnota je však platná pouze pro prvních 30 minut, kdy měření probíhalo. I když v tomto období vykazuje téměř lineární závislost a teoreticky by bylo možné vypočítat model, podle kterého by se změna kalemie dala odhadnout i pro pozdější čas, není pravděpodobně možné tímto způsobem postupovat. Je to z toho důvodu, že v námi sledovaném období můžeme na základě získaných dat pojmenovat faktory, které hladinu K^+ ovlivňují (viz níže). V časovém období, které už bylo za hranicí naší studie však nevíme, kdy přesně začnou mít vliv i faktory další, které v první půl hodině nejsou přítomny, které ale následně mají na kalemii významný vliv (ztráta membránového gradientu, hemolýza).

Dle očekávání je zde přítomna jistá interindividuální variabilita a je pravděpodobné, že kromě acidotického prostředí a renální hypoperfúze krátce před smrtí hrály roli i další faktory, které mohou způsobit retenci draslíku. Například intracelulární rozklad vysokoenergetických fosfátů a dalších makromolekul může zvýšit osmolaritu intracelulárního kompartmentu a způsobit přesun volné vody. Na živém animálním modelu (129) bylo demonstrováno, že indukovaná hyperosmolarita vede k hyperkalemii, nezávisle na acidobazických změnách. Zda přestup intracelulární vody bohaté na draslík do extracelulárního kompartmentu vyvolaný extracelulární hypertonicitou hraje rovněž roli v posmrtném období, není známo. Dalším možným, ale blíže nepopsaným mechanismem je vliv hyperkapnie, která je přítomna během umírání, a která způsobuje adrenergní nárůst (130) a následnou beta adrenergní stimulací zvyšuje vychytávání draslíku kosterními svaly a myokardem (131, 132), přičemž po smrti může nastat opačný účinek.

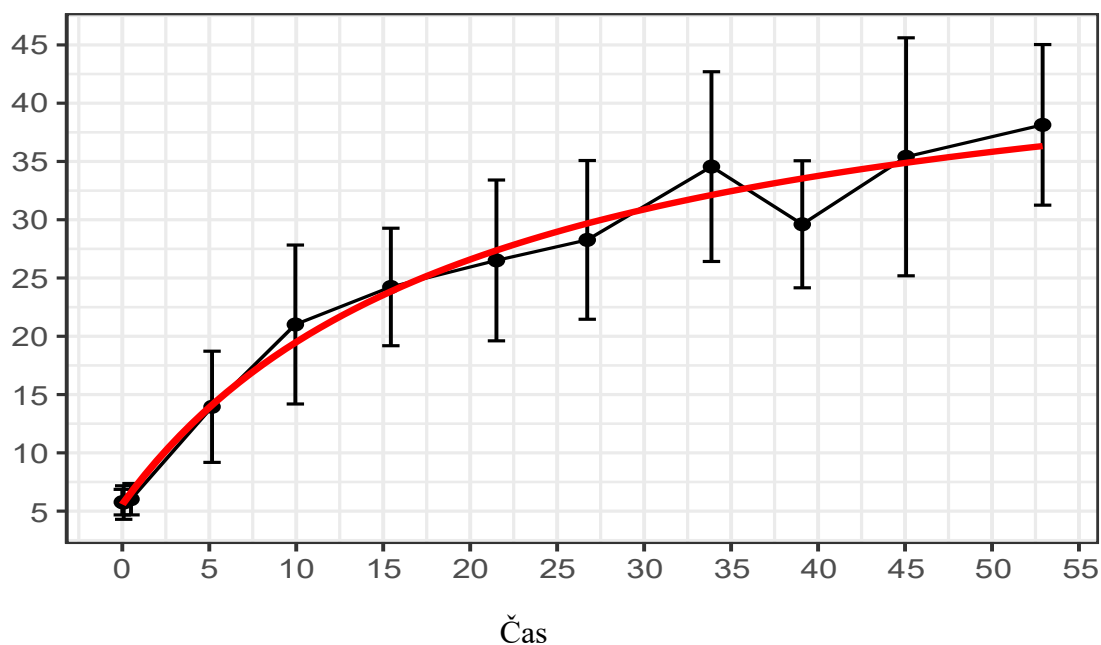
Ve světové literatuře byla nalezena pouze jedna práce, která popisuje změny kalia v tomto těsném postmortálním období (118). Byla provedena na osmi dětech a časy jednotlivých odběrů se liší v rozmezí 2-25 minut po smrti. Hodnoty nekorigovaného K^+ zde byly v rozmezí 5.6 – 7.4 mmol/L s růstem v rozmezí 0.19 – 1.06 mmol/L/hod. Presentované hodnoty byly tedy velmi podobné hodnotám K^+ v naší práci. Další práci na toto téma byla studie Singha provedená na 474 kadaverech v období 3-48 hodin po smrti (119). Průměrný zjištěný vzestup K^+ byl 1.8 mmol/L/hod, vedoucí k nekorigované kalemii 15 ± 5 mmol/L mezi třetí a šestou hodinou po smrti a se vzestupem na hladinu 38 ± 7 mmol/L v období 48-58 hodin po smrti. Tyto změny však pravděpodobně reflektují jiný mechanismus vzestupu kalia, kterým v tomto období bude především zastavení funkce Na^+/K^+ -ATPasy a excesivní hemolýza.

Na základě našich měření a dat získaných z výše uvedené literatury jsme se pokusili vytvořit kontinuální model dynamiky kalia v posmrtném období. Použita byla modifikovaná rovnice Michaelis-Menten a nelineární regresní analýza (graf 15). Model byl postaven s teoretickým maximem 43 mmol a poločasem dosažení této hodnoty 21 hodin. Maximální hodnota K^+ 43 mmol dobře koreluje s equilibriem dosaženým kompletní hemolýzou nebo kompletním vymyzením membránového gradientu červených krvinek: při hematokritu 0.4, intracelulární koncentraci K^+ 100 mmol/L a extracelulární koncentraci K^+ 5 mmol/L, můžeme vypočítat equilibrium jako $100 \times 0.4 + 5 \times 0.6 = 43$. Tato hodnota je velmi blízká hodnotě z našeho modelu. Na základě výše uvedených výsledků můžeme vysvětlit změny kalemie v posmrtném období tak, že krátce po smrti je vzestup K^+ poměrně pomalý, téměř lineární a plně vysvětlitelný změnami acidobazické rovnováhy. Později v čase se přidávají další mechanismy jako je

především ztráta membránového potenciálu zastavením činnosti NA/K-ATPasy a hemolýza se strmějším vzestupem v prvních 21 hodinách a nelineárním trendem.

Tato část studie byla z hlediska sledovaného období a rozsahu první svého druhu, navíc se jedná z metodického i etického hlediska o poměrně složité téma. Z toho důvodu má výzkum své limity. První limitací bylo to, že analýza byla prováděná na bedside přístroji (POCT) nikoliv laboratorně. Tento postup měl ale i své výhody. Především možnost zkrácení času ke zpracování s minimalizací chyb preanalytické fáze. Navíc přímé neselektivní elektrody našeho přístroje vyloučily chybu způsobenou dilucí vzorku. Na druhou stranu tento postup, kdy se neprovádí separace krevní plasmy, nezabrání možné chybě způsobené případnou hemolýzou, která by hodnotu K^+ významně ovlivnila. Další limitací byla heterogenita dat s malým souborem pacientů. V této skupině tak může být bias způsobený nepoznaným konfounderem. Z tohoto důvodu je nutné brát naše výsledky s opatrností.

Graf 15. Nelineární regresní model (modifikovaná rektanguární hyperbola dle rovnice Michaelis-Menten) dynamiky K^+ v prvních 55 hodinách po smrti. Jedná se o syntézu vlastních dat z této práce s daty práce Singha (119). Rovnice byla modifikována tímto způsobem: $K = a + b \times \frac{\text{čas}}{c + \text{čas}}$; $a = \text{intercept}$ (K^+ v čase smrti, předpokládaný 5.6 mmol/L), $B = \text{asymptota}$ (předpoklad 42.8 mmol/L), $c = \text{čas do dosažení poloviny hodnoty } K^+ \text{ na asymptotě}$ (předpokládaná hodnota 20.7 mmol/L).



6 Závěr a zhodnocení cílů a hypotéz

Hypotéza 1

Období klidu („no-touch interval“) v délce 5 minut je dostatečné pro vyloučení možnosti autoresuscitace a zahájení odběru orgánů od DCD.

Cíl 1

Prokázat, že časový interval, po kterém se již nepředpokládá možnost autoresuscitace („období klidu“ neboli „no-touch“ interval) v trvání 5 minut u potenciálního dárce orgánů DCD, je dostatečný. Tento interval nejkritičtěji definuje délku teplé ischemie, má tedy důležitý vliv na viabilitu transplantované tkáně a případnou rejekci štěpu. Z tohoto pohledu musí být co nejkratší. Z druhé strany musí zajistit klinikům dostatečnou míru jistoty, že po jeho uplynutí již nemůže dojít k obnově srdeční akce. Dostatečná evidence umožní stanovit délku „no-touch“ intervalu na nejkratší možnou dobu.

Výsledek 1

Byla vyhodnocena data od 480 pacientů s kompletním záznamem křivek invazivně měřeného krevního tlaku a EKG trvajícím minimálně 5 minut po počátku bezpulzové aktivity. Spontánní obnovení mechanické srdeční činnosti bylo zjištěno u 67 ze 480 pacientů (14 %; 95 % CI, 11–17). Tento počet byl včetně 5 pacientů, u kterých bylo obnovení srdeční činnosti reportováno klinickým pozorováním u lůžka a 7 pacientů (1%), kteří měli více než jednu stanovenou zástavu s následnou obnovou srdeční činnosti. Nejdelší bezpulzová perioda před spontánním obnovením mechanické srdeční činnosti trvala 4 minuty 20 sekund. Dle těchto výsledků lze konstatovat, že zkrácení „no-touch intervalu“ není možné z důvodu rizika přechodného obnovení mechanické srdeční činnosti. Prodloužení tohoto intervalu se nezdá vhodné z důvodu prodloužení funkční teplé ischemie transplantovatelných orgánů. Nebylo prokázáno, že by mohlo dojít ke spontánnímu obnovení srdeční činnosti po uplynutí doby 5 minut od stanovení smrti.

Závěr 1

Období klidu („no-touch“ interval) mezi stanovením smrti a zahájením odběru orgánů u DCD v trvání 5 minut je dostatečné.

Hypotéza 2

Elektrická aktivita srdce může v průběhu umírání přetrvávat i po zástavě mechanické srdeční činnosti.

Cíl 2

Prokázat, že elektrická aktivita srdce v průběhu procesu umírání může přetrvávat i po zástavě mechanické srdeční činnosti. Toto zjištění může mít vliv na definici smrti stanovené zástavou krevního oběhu.

Výsledek 2

Zastavení elektrické srdeční aktivity korelovalo s posledním zaznamenaným pulsem o minimální měřitelné velikosti 5 mmHg v intervalu do 2 vteřin mezi EKG komplexem a změřeným pulsem pouze u 93 pacientů (19 %). Medián časového rozmezí mezi posledním zaznamenaným arteriálním pulsem a posledním QRS komplexem byl 3 minuty 37 vteřin (rozmezí 0 sekund až 83 minut 28 sekund). Elektrická srdeční aktivita po posledním zaznamenaném arteriálním pulsu byla u 33 z 480 pacientů (7 %) přítomna i po více než 30 minutách.

Závěr 2

Zastavení detekovatelné mechanické srdeční činnosti může nastat dříve než vymizení elektrické aktivity srdce. Elektrická aktivita srdce může přetrvávat déle než 30 minut po zástavě mechanické srdeční činnosti.

Hypotéza 3.

Hladina kalia v krvi v období krátce po smrti stoupá.

Cíl 3

Popsat iontové změny a změny acidobazické rovnováhy v krvi v období krátce po smrti. Taková to data mohou být přínosná, nejen pro bližší pochopení orgánových změn po zástavě krevního oběhu v transplantologii, ale i například ve forenzní medicíně. Hypotéza vychází ze všeobecného předpokladu, obdobná data k porovnání výsledků nebyla dosud publikována.

Výsledek 3

Hodnota K^+ rostla v prvých 30 minútach po smrti priemernou rychlostí 1.28 mmol/L/hod. U pacientů ve sledované skupině byla přítomna acidosa v době smrti s mediánem pH 7.13 (IQR 7.04;7.24). 30 minut po smrti bylo pH s medianem 6.99 (IQR 6.9;7.08). Rychlost poklesu pH byla tedy 0.28 za hodinu. Po korekci hladiny draslíku na pH zůstala jeho hladina téměř beze změny, respektive v několika případech dokonce mírně poklesla.

Závěr 3

Vzestup kalemie krátce po smrti je pouze mírný a plně vysvětlitelný poklesem pH.

7 Použitá literatura:

1. BOLLI, Roberto. William Harvey and the Discovery of the Circulation of the Blood. *Circulation Research* [online]. 2019, **124**(9), 1300–1302. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.314977
2. ILARIA, Gorini, Martini MARIANO a Licata MARTA. Some observations on the signs of certain death in the 18th century. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis* [online]. 2018, **89**(3), 349–351. ISSN 0392-4203. Dostupné z: doi:10.23750/abm.v89i3.6752
3. OLRYS, R. [The phobia of being buried alive from Michael Ranft (1728) to Eugene Bouchut (1849)]. *Vesalius: Acta Internationales Historiae Medicinae*. 1996, **2**(2), 111–117. ISSN 1373-4857.
4. MOLLARET, P. a M. GOULON. [The depassed coma (preliminary memoir)]. *Revue Neurologique*. 1959, **101**, 3–15. ISSN 0035-3787.
5. HAMLIN, H. LIFE OR DEATH BY EEG. *JAMA* [online]. 1964, **190**, 112–114. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.1964.03070150022004
6. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA*. 1968, **205**(6), 337–340. ISSN 0098-7484.
7. GAVRIN, Jonathan R. Ethical considerations at the end of life in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* [online]. 2007, **35**(2 Suppl), S85-94. ISSN 0090-3493. Dostupné z: doi:10.1097/01.CCM.0000252909.52316.27
8. *Statistiky | Koordinační středisko transplantací (KST)* [online]. [vid. 2022-05-02]. Dostupné z: <https://kst.cz/statistiky/>
9. The Madrid resolution on organ donation and transplantation: national responsibility in meeting the needs of patients, guided by the WHO principles. *Transplantation* [online]. 2011, **91** Suppl **11**, S29-31. ISSN 1534-6080. Dostupné z: doi:10.1097/01.tp.0000399131.74618.a5
10. SCHMIDT, Matouš, Eva POKORNÁ, Michal FRIC a František DUŠKA. Identifikace potenciálních dárců orgánů po nevratné zástavě oběhu na pracovišti intenzivní medicíny. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2012, **23**(6), 295–299. ISSN 12142158, 18054412.
11. Summary Global report 2018. *GODT* [online]. [vid. 2021-01-19]. Dostupné z: <http://www.transplant-observatory.org/global-report-2018/>
12. SCHMIDT, M., E. POKORNÁ a F. DUŠKA. Dárcovství orgánů po nevratné zástavě oběhu: Jak na to? *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2020, **31**(3), 114–118. ISSN 12142158, 18054412.
13. ROSENFELDT, Franklin, Ruchong OU, John WOODARD, Donald ESMORE a Silvana MARASCO. Twelve-hour reanimation of a human heart following donation after circulatory death. *Heart, Lung & Circulation* [online]. 2014, **23**(1), 88–90. ISSN 1444-2892. Dostupné z: doi:10.1016/j.hlc.2013.07.011

14. DHANANI, Sonny, Laura HORNBY, Roxanne WARD, Andrew BAKER, Peter DODEK, Jane CHAMBER-EVANS, Rob FOWLER, Jan O. FRIEDRICH, Robert M. GOW, Demetrios J. KUTSOGIANNIS, Lauralyn MCINTYRE, Franco MOMOLI, Karine MORIN, Tim RAMSAY, Damon SCALES, Hilary WRITER, Serafettin YILDIRIM, Bryan YOUNG, Sam SHEMIE, a CANADIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP AND IN COLLABORATION WITH THE BERTRAM LOEB CHAIR AND RESEARCH CONSORTIUM IN ORGAN AND TISSUE DONATION. Vital signs after cardiac arrest following withdrawal of life-sustaining therapy: a multicenter prospective observational study. *Critical Care Medicine* [online]. 2014, **42**(11), 2358–2369. ISSN 1530-0293. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0000000000000417
15. MANARA, A. R., P. G. MURPHY a G. O'CALLAGHAN. Donation after circulatory death. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 2012, **108 Suppl 1**, i108-121. ISSN 1471-6771. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aer357
16. Diagnosis of Brain Death. *The Lancet* [online]. 1976, **308**(7994), 1069–1070. ISSN 0140-6736, 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(76)90978-8
17. Diagnosis of brain death. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. *British Medical Journal*. 1976, **2**(6045), 1187–1188. ISSN 0007-1447.
18. AKOH, Jacob A., Mark D. DENTON, Sharon B. BRADSHAW, Tahawar A. RANA a Martin B. WALKER. Early results of a controlled non-heart-beating kidney donor programme. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* [online]. 2009, **24**(6), 1992–1996. ISSN 1460-2385. Dostupné z: doi:10.1093/ndt/gfp070
19. THOMAS, I., S. CABORN a A. R. MANARA. Experiences in the development of non-heart beating organ donation scheme in a regional neurosciences intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 2008, **100**(6), 820–826. ISSN 1471-6771. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aen106
20. SUMMERS, Dominic M., Rachel J. JOHNSON, Joanne ALLEN, Susan V. FUGGLE, David COLLETT, Christopher J. WATSON a J. Andrew BRADLEY. Analysis of factors that affect outcome after transplantation of kidneys donated after cardiac death in the UK: a cohort study. *Lancet (London, England)* [online]. 2010, **376**(9749), 1303–1311. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(10)60827-6
21. WEBER, Markus, Daniel DINDO, Nicholas DEMARTINES, Patrice M. AMBÜHL a Pierre-Alain CLAVIEN. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2002, **347**(4), 248–255. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa020274
22. WHITE, S A a K R PRASAD. Liver transplantation from non-heart beating donors. *BMJ : British Medical Journal*. 2006, **332**(7538), 376–377. ISSN 0959-8138.
23. chart. *GODT* [online]. [vid. 2021-02-02]. Dostupné z: <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>
24. THUONG, Marie, Angel RUIZ, Patrick EVRARD, Michael KUIPER, Catherine BOFFA, Mohammed Z. AKHTAR, James NEUBERGER a Rutger PLOEG. New classification of

- donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* [online]. 2016, **29**(7), 749–759. ISSN 1432-2277. Dostupné z: doi:10.1111/tri.12776
25. INFO@AION.CZ, AION CS-. 97/2019 Sb. Zákon, kterým se mění zákon č. 285/2002 Sb., o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a... *Zákony pro lidi* [online]. [vid. 2020-12-09]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2019-97>
 26. *Doporučené postupy – ČSIM | Česká společnost intenzivní medicíny* [online]. [vid. 2020-11-13]. Dostupné z: <https://csim.cz/dokumenty/postupy/>
 27. WWW.MEDITORIAL.CZ. *Doporučení ČLK č. 1/2010* [online]. [vid. 2021-01-20]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/anesteziologie-intenzivni-medicina/2010-3/doporuceni-clk-c-1-2010-31618>
 28. *End-of-Life Conversations With Families of Potential Donors: Leading Practices in Offering the Opportunity for Organ Donation - PubMed* [online]. [vid. 2021-01-27]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437368/>
 29. FARSIDES, B. Respecting wishes and avoiding conflict: understanding the ethical basis for organ donation and retrieval. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 2012, **108 Suppl 1**, i73-79. ISSN 1471-6771. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aer370
 30. COHEN, C. The case for presumed consent to transplant human organs after death. *Transplantation Proceedings*. 1992, **24**(5), 2168–2172. ISSN 0041-1345.
 31. KALISVAART, Marit, Jubi E. DE HAAN, Wojciech G. POLAK, Jan N M IJZERMANS, Diederik GOMMERS, Herold J. METSELAAR a Jeroen DE JONGE. Onset of Donor Warm Ischemia Time in Donation After Circulatory Death Liver Transplantation: Hypotension or Hypoxia? *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* [online]. 2018, **24**(8), 1001–1010. ISSN 1527-6473. Dostupné z: doi:10.1002/lt.25287
 32. LAW, Jeffrey, Karen HORNBY, Clare PAYNE, Alp SENNER a Patrick P. LUKE. Missed opportunities for DCD kidney donors: Evaluation of warm ischemic time and associated functional warm ischemic time. *Clinical Transplantation* [online]. 2019, **33**(11), e13724. ISSN 1399-0012. Dostupné z: doi:10.1111/ctr.13724
 33. CVACHOVEC, K., Vít ČERNÝ, Frantisek DUSKA, Petr HEJNA, Eva POKORNA, Katerina RUSINOVA a Matous SCHMIDT. Doporučený postup před odběrem orgánů od zemřelých dárců po nevratné zástavě obřhu. 2014, **25**, 145–146.
 34. HALAZUN, K. J., A. AL-MUKHTAR, A. ALDOURI, S. WILLIS a N. AHMAD. Warm ischemia in transplantation: search for a consensus definition. *Transplantation Proceedings* [online]. 2007, **39**(5), 1329–1331. ISSN 0041-1345. Dostupné z: doi:10.1016/j.transproceed.2007.02.061
 35. HOYER, S., J. HAMER, E. ALBERTI, H. STOECKEL a F. WEINHARDT. The effect of stepwise arterial hypotension on blood flow and oxidative metabolism of the brain. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology* [online]. 1974, **351**(2), 161–172. ISSN 0031-6768. Dostupné z: doi:10.1007/BF00587434

36. KOENIG, Matthew A. a Peter W. KAPLAN. Brain death. *Handbook of Clinical Neurology* [online]. 2019, **161**, 89–102. ISSN 0072-9752. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-444-64142-7.00042-4
37. WWW.ARSYLINE.CZ. *Dokumenty | IKEM* [online]. [vid. 2022-02-15]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/darcovstvi-organu/dokumenty/a-3133/>
38. SMITH, M. Cerebral perfusion pressure. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 2015, **115**(4), 488–490. ISSN 0007-0912, 1471-6771. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aev230
39. PHILIP, Shaji, Yuthana UDOMPHORN, Fenella J. KIRKHAM a Monica S. VAVILALA. Cerebrovascular pathophysiology in pediatric traumatic brain injury. *The Journal of Trauma* [online]. 2009, **67**(2 Suppl), S128-134. ISSN 1529-8809. Dostupné z: doi:10.1097/TA.0b013e3181ad32c7
40. NOVITZKY, D. Detrimental effects of brain death on the potential organ donor. *Transplantation Proceedings* [online]. 1997, **29**(8), 3770–3772. ISSN 0041-1345. Dostupné z: doi:10.1016/s0041-1345(97)01149-4
41. *Cardiac injury associated with neurogenic pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage* - PubMed [online]. [vid. 2022-02-15]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8190280/>
42. ŠEDÝ, J., J. ZICHA, J. KUNES, P. JENDELOVÁ a E. SYKOVÁ. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development. *Physiological Research* [online]. 2008, **57**(4), 499–506. ISSN 0862-8408. Dostupné z: doi:10.33549/physiolres.931432
43. SHEMIE, Sam D. a Sonny DHANANI. The Physiology of Brain Death and Organ Donor Management. In: Derek S. WHEELER, Hector R. WONG a Thomas P. SHANLEY, ed. *Pediatric Critical Care Medicine: Volume 1: Care of the Critically Ill or Injured Child* [online]. London: Springer, 2014 [vid. 2022-02-15], s. 497–518. ISBN 978-1-4471-6362-6. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4471-6362-6_38
44. AMADO, J. A., F. LÓPEZ-ESPADAS, A. VÁZQUEZ-BARQUERO, E. SALAS, J. A. RIANCHO, J. J. LÓPEZ-CORDOVILLA a M. T. GARCÍA-UNZUETA. Blood levels of cytokines in brain-dead patients: relationship with circulating hormones and acute-phase reactants. *Metabolism: Clinical and Experimental* [online]. 1995, **44**(6), 812–816. ISSN 0026-0495. Dostupné z: doi:10.1016/0026-0495(95)90198-1
45. KUECUEK, O., L. MANTOUVALOU, R. KLEMZ, K. KOTSCH, H. D. VOLK, S. JONAS, C. WESSLAU, S. TULLIUS, P. NEUHAUS a J. PRATSCHKE. Significant reduction of proinflammatory cytokines by treatment of the brain-dead donor. *Transplantation Proceedings* [online]. 2005, **37**(1), 387–388. ISSN 0041-1345. Dostupné z: doi:10.1016/j.transproceed.2004.12.165
46. TAKADA, M., K. C. NADEAU, W. W. HANCOCK, H. S. MACKENZIE, G. D. SHAW, A. M. WAAGA, A. CHANDRAKER, M. H. SAYEGH a N. L. TILNEY. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. *Transplantation* [online]. 1998, **65**(12), 1533–1542. ISSN 0041-1337. Dostupné z: doi:10.1097/00007890-199806270-00001

47. BARKLIN, A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [online]. 2009, **53**(4), 425–435. ISSN 1399-6576. Dostupné z: doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01879.x
48. ČERNÁ PAŘÍZKOVÁ, R. Etika a paliativní péče v intenzivní péči v roce 2019. *The year in review - ethics and palliative care in the ICU in 2019*. 2019, **30**(6), 281–287. ISSN 12142158.
49. CURTIS, J. Randall a Jean-Louis VINCENT. Ethics and end-of-life care for adults in the intensive care unit. *Lancet (London, England)* [online]. 2010, **376**(9749), 1347–1353. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(10)60143-2
50. COHEN, Simon, Charles SPRUNG, Peter SJOKVIST, Anne LIPPERT, Bara RICOU, Mario BARAS, Seppo HOVILEHTO, Paulo MAIA, Dermot PHELAN, Konrad REINHART, Karl WERDAN, Hans-Henrik BULOW a Tom WOODCOCK. Communication of end-of-life decisions in European intensive care units. *Intensive Care Medicine* [online]. 2005, **31**(9), 1215–1221. ISSN 1432-1238. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-005-2742-x
51. BEAUCHAMP, Tom L., Professor of Philosophy and Senior Research Scholar Tom L. BEAUCHAMP, Tom A. BEAUCHAMP, James F. CHILDRESS a University Professor and Hollingsworth Professor of Ethics James F. CHILDRESS. *Principles of Biomedical Ethics*. B.m.: Oxford University Press, 1994. ISBN 978-0-19-508536-5.
52. EDWARDS, Jeffrey D, Louis P VOIGT a Judith E NELSON. Ten Key Points About ICU Palliative Care. *Intensive care medicine* [online]. 2017, **43**(1), 83–85. ISSN 0342-4642. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-016-4481-6
53. *Guidelines on the Admission and discharge from ICHDU March 1996.pdf* [online]. [vid. 2020-11-13]. Dostupné z: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/documents/736/Guidelines%20on%20the%20Admission%20and%20discharge%20from%20ICHDU%20%20March%201996.pdf>
54. Fair allocation of intensive care unit resources. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 1997, **156**(4 Pt 1), 1282–1301. ISSN 1073-449X. Dostupné z: doi:10.1164/ajrccm.156.4.ats7-97
55. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine*. 1999, **27**(3), 633–638. ISSN 0090-3493.
56. CURTIS, J. Randall a Douglas B. WHITE. Practical Guidance for Evidence-Based ICU Family Conferences. *Chest* [online]. 2008, **134**(4), 835–843. ISSN 0012-3692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.08-0235
57. CARLET, Jean, Lambertus G. THIJS, Massimo ANTONELLI, Joan CASSELL, Peter COX, Nicholas HILL, Charles HINDS, Jorge Manuel PIMENTEL, Konrad REINHART a Boyd Taylor THOMPSON. Challenges in end-of-life care in the ICU. Statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 2003. *Intensive Care Medicine* [online]. 2004, **30**(5), 770–784. ISSN 0342-4642. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-004-2241-5

58. RITHALIA, Amber, Catriona MCDAID, Sara RODGERS, Lindsey MYERS a Amanda SOWDEN. Impact of Presumed Consent for Organ Donation on Donation Rates: a Systematic Review. *BMJ (Clinical research ed.)* [online]. 2009, **338**, a3162. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.a3162
59. AHMAD, M. Usman, Afif HANNA, Ahmed-Zayn MOHAMED, Alex SCHLINDWEIN, Caitlin PLEY, Ingrid BAHNER, Rahul MHASKAR, Gavin J. PETTIGREW a Tambi JARMI. A Systematic Review of Opt-out Versus Opt-in Consent on Deceased Organ Donation and Transplantation (2006-2016). *World Journal of Surgery* [online]. 2019, **43**(12), 3161–3171. ISSN 1432-2323. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-019-05118-4
60. Transplant activity report. *NHS Organ Donation* [online]. [vid. 2021-01-20]. Dostupné z: /helping-you-to-decide/about-organ-donation/statistics-about-organ-donation/transplant-activity-report/
61. *PACE - Recommendation 1418 (1999) - Protection of the human rights and dignity of the terminally ill and the dying* [online]. [vid. 2020-11-13]. Dostupné z: <https://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-EN.asp?fileid=16722&lang=en>
62. *168007cf98.pdf* [online]. [vid. 2020-11-13]. Dostupné z: <https://rm.coe.int/168007cf98>
63. INFO@AION.CZ, AION CS-. 96/2001 Sb. m. s. Úmluva o lidských právech a biomedicině. *Zákony pro lidi* [online]. [vid. 2021-01-24]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/ms/2001-96>
64. ANDORNO, Roberto. The Oviedo Convention: A European Legal Framework at the Intersection of Human Rights and Health Law. *Journal of International Biotechnology Law* [online]. nedatováno, **2**(4) [vid. 2020-11-13]. ISSN 1612-6068. Dostupné z: https://www.academia.edu/457872/The_Oviedo_Convention_a_European_Legal_Framework_at_the_Intersection_of_Human_Rights_and_Health_Law
65. *Listina základních práv a svobod* [online]. [vid. 2020-11-13]. Dostupné z: <https://www.psp.cz/docs/laws/listina.html>
66. MACH, Jan. MACH, Jan. *Medicína a právo*. 1. vyd. Praha: C. H. Beck, 2006, s. 6-7. In: *Medicína a Právo*. 1. Praha: C.H.Beck, 2006, s. s. 6-7.
67. SINGER, Tomáš. *Právní úprava paliativní péče v České republice* [online]. B.m., 2019 [vid. 2020-11-13]. Masarykova univerzita, Právnická fakulta. Dostupné z: <https://is.muni.cz/th/i2dyn/>
68. INFO@AION.CZ, AION CS-. 372/2011 Sb. Zákon o zdravotních službách. *Zákony pro lidi* [online]. [vid. 2020-11-13]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-372>
69. *ČLK > / Pro lékaře / Legislativa ČLK / Doporučení představenstev ČLK* [online]. [vid. 2020-11-13]. Dostupné z: <https://www.lkcr.cz/doporuceni-predstavenstev-clk-227.html>
70. DHANANI, Sonny, Laura HORNBY, Roxanne WARD a Sam SHEMIE. Variability in the determination of death after cardiac arrest: a review of guidelines and statements.

Journal of Intensive Care Medicine [online]. 2012, **27**(4), 238–252. ISSN 1525-1489. Dostupné z: doi:10.1177/0885066610396993

71. PHAM, Tàì, Laurent J. BROCHARD a Arthur S. SLUTSKY. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. 2017, **92**(9), 1382–1400. ISSN 1942-5546. Dostupné z: doi:10.1016/j.mayocp.2017.05.004
72. SLUTSKY, Arthur S. History of Mechanical Ventilation. From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2015, **191**(10), 1106–1115. ISSN 1535-4970. Dostupné z: doi:10.1164/rccm.201503-0421PP
73. IBSEN, B. The anaesthetist's viewpoint on the treatment of respiratory complications in poliomyelitis during the epidemic in Copenhagen, 1952. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1954, **47**(1), 72–74. ISSN 0035-9157.
74. LASSEN, H. C. A. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet (London, England)* [online]. 1953, **1**(6749), 37–41. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/s0140-6736(53)92530-6
75. ENGSTRÖM, Carl-Gunnar. Treatment of Severe Cases of Respiratory Paralysis by the Engström Universal Respirator. *British Medical Journal*. 1954, **2**(4889), 666–669. ISSN 0007-1447.
76. BACCHETTA, Matthew D., Leonard N. GIRARDI, Edward J. SOUTHARD, Charles A. MACK, Wilson KO, Anthony J. TORTOLANI, Karl H. KRIEGER, O. Wayne ISOM a Leonard Y. LEE. Comparison of open versus bedside percutaneous dilatational tracheostomy in the cardiothoracic surgical patient: outcomes and financial analysis. *The Annals of Thoracic Surgery* [online]. 2005, **79**(6), 1879–1885. ISSN 1552-6259. Dostupné z: doi:10.1016/j.athoracsur.2004.10.042
77. GYSIN, Claudine, Pavel DULGUEROV, Jean-Philippe GUYOT, Thomas V. PERNEGER, Blanca ABAJO a Jean-Claude CHEVROLET. Percutaneous Versus Surgical Tracheostomy. *Annals of Surgery*. 1999, **230**(5), 708. ISSN 0003-4932.
78. ALLMAN, R. M. Pressure ulcers among the elderly. *The New England Journal of Medicine* [online]. 1989, **320**(13), 850–853. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM198903303201307
79. CORADAZZI, Ana, Claudia INHAIA, Marcella SANTANA, Andrea SALA, Camila RICARDO, Cristina SUADICANI, Daniela SANTOS, Danilo FALEIROS, Fernanda DAMIATI, Luciana RIBEIRO, Mariana ARAÚJO, Natalia ARAÚJO, Paula CARNEIRO, Simone KUMBIS, Talita MARCARI, Thaís ITO, Vivian SANTO, Sley GUIMARÃES a Ricardo CAPONERO. Palliative withdrawal ventilation: why, when and how to do it? *Hospice and Palliative Medicine International Journal* [online]. 2019, **3**. Dostupné z: doi:10.15406/hpmij.2019.03.00141
80. THELLIER, Damien, Pierre Y. DELANNOY, Olivier ROBINEAU, Agnès MEYBECK, Nicolas BOUSSEKEY, Arnaud CHICHE, Olivier LEROY a Hugues GEORGES. Comparison of terminal extubation and terminal weaning as mechanical ventilation

- withdrawal in ICU patients. *Minerva Anestesiologica* [online]. 2017, **83**(4), 375–382. ISSN 1827-1596. Dostupné z: doi:10.23736/S0375-9393.16.11468-3
81. KOMPANJE, E. J. O., B. VAN DER HOVEN a J. BAKKER. Anticipation of distress after discontinuation of mechanical ventilation in the ICU at the end of life. *Intensive Care Medicine* [online]. 2008, **34**(9), 1593–1599. ISSN 0342-4642. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-008-1172-y
 82. *Terminal Extubation in the ED: Palliative Care in EM* [online]. [vid. 2020-11-21]. Dostupné z: <http://www.emra.org/emresident/article/terminal-extubation/>
 83. ROBERT, René, Amélie LE GOUGE, Nancy KENTISH-BARNES, Alice COTTEREAU, Bruno GIRAUDEAU, Mélanie ADDA, Djillali ANNANE, Juliette AUDIBERT, François BARBIER, Patrick BARDOU, Simon BOURCIER, Jeremy BOURENNE, Alexandre BOYER, François BRENAS, Vincent DAS, Arnaud DESACHY, Jérôme DEVAQUET, Marc FEISSEL, Frédérique GANSTER, Maïté GARROUSTE-ORGEAS, Guillaume GRILLET, Olivier GUISET, Rebecca HAMIDFAR-ROY, Anne-Claire HYACINTHE, Sebastien JOCHMANS, Mercé JOURDAIN, Alexandre LAUTRETTE, Nicolas LEROLLE, Olivier LESIEUR, Fabien LION, Philippe MATEU, Bruno MEGARBANE, Sybille MERCERON, Emmanuelle MERCIER, Jonathan MESSIKA, Paul MORIN-LONGUET, Bénédicte PHILIPPON-JOUE, Jean-Pierre QUENOT, Anne RENAULT, Xavier REPESSE, Jean-Philippe RIGAUD, Ségolène ROBIN, Antoine ROQUILLY, Amélie SEGUIN, Didier THEVENIN, Patrice TIROT, Isabelle VINATIER, Elie AZOULAY a Jean REIGNIER. Terminal weaning or immediate extubation for withdrawing mechanical ventilation in critically ill patients (the ARREVE observational study). *Intensive Care Medicine* [online]. 2017, **43**(12), 1793–1807. ISSN 1432-1238. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-017-4891-0
 84. KENTISH-BARNES, Nancy, Marine CHAIZE, Valérie SEEGERS, Stéphane LEGRIEL, Alain CARIOU, Samir JABER, Jean-Yves LEFRANT, Bernard FLOCCARD, Anne RENAULT, Isabelle VINATIER, Armelle MATHONNET, Danielle REUTER, Olivier GUISET, Zoé COHEN-SOLAL, Christophe CRACCO, Amélie SEGUIN, Jacques DURAND-GASSELIN, Béatrice ÉON, Marina THIRION, Jean-Philippe RIGAUD, Bénédicte PHILIPPON-JOUE, Laurent ARGAUD, Renaud CHOUQUER, Mélanie ADDA, Céline DEDRIE, Hugues GEORGES, Eddy LEBAS, Nathalie ROLIN, Pierre-Edouard BOLLAERT, Lucien LECUYER, Gérard VIQUESNEL, Marc LÉONE, Ludivine CHALUMEAU-LEMOINE, Maïté GARROUSTE, Benoit SCHLEMMER, Sylvie CHEVRET, Bruno FALISSARD a Élie AZOULAY. Complicated grief after death of a relative in the intensive care unit. *The European Respiratory Journal* [online]. 2015, **45**(5), 1341–1352. ISSN 1399-3003. Dostupné z: doi:10.1183/09031936.00160014
 85. HINKLE, Laura J., Gabriel T. BOSSLET a Alexia M. TORKE. Factors associated with family satisfaction with end-of-life care in the ICU: a systematic review. *Chest* [online]. 2015, **147**(1), 82–93. ISSN 1931-3543. Dostupné z: doi:10.1378/chest.14-1098
 86. KROSS, Erin K., Ruth A. ENGELBERG, Cynthia J. GRIES, Elizabeth L. NIELSEN, Douglas ZATZICK a J. Randall CURTIS. ICU Care Associated With Symptoms of Depression and Posttraumatic Stress Disorder Among Family Members of Patients Who Die in the ICU. *Chest* [online]. 2011, **139**(4), 795–801. ISSN 0012-3692. Dostupné z: doi:10.1378/chest.10-0652

87. LEJČKO, MUDr Jan. Přehled opioidních analgetik. nedatováno, 4.
88. DEMERS, Daniel a Daliah WACHS. Physiology, Mean Arterial Pressure. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020 [vid. 2021-01-24]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226/>
89. RHODES, Andrew, Laura E. EVANS, Waleed ALHAZZANI, Mitchell M. LEVY, Massimo ANTONELLI, Ricard FERRER, Anand KUMAR, Jonathan E. SEVRANSKY, Charles L. SPRUNG, Mark E. NUNNALLY, Bram ROCHWERG, Gordon D. RUBENFELD, Derek C. ANGUS, Djillali ANNANE, Richard J. BEALE, Geoffrey J. BELLINGHAN, Gordon R. BERNARD, Jean-Daniel CHICHE, Craig COOPERSMITH, Daniel P. DE BACKER, Craig J. FRENCH, Seitaro FUJISHIMA, Herwig GERLACH, Jorge Luis HIDALGO, Steven M. HOLLENBERG, Alan E. JONES, Dilip R. KARNAD, Ruth M. KLEINPELL, Younsuck KOH, Thiago Costa LISBOA, Flavia R. MACHADO, John J. MARINI, John C. MARSHALL, John E. MAZUSKI, Lauralyn A. MCINTYRE, Anthony S. MCLEAN, Sangeeta MEHTA, Rui P. MORENO, John MYBURGH, Paolo NAVALESI, Osamu NISHIDA, Tiffany M. OSBORN, Anders PERNER, Colleen M. PLUNKETT, Marco RANIERI, Christa A. SCHORR, Maureen A. SECKEL, Christopher W. SEYMOUR, Lisa SHIEH, Khalid A. SHUKRI, Steven Q. SIMPSON, Mervyn SINGER, B. Taylor THOMPSON, Sean R. TOWNSEND, Thomas VAN DER POLL, Jean-Louis VINCENT, W. Joost WIERSINGA, Janice L. ZIMMERMAN a R. Phillip DELLINGER. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* [online]. 2017, **45**(3), 486–552. ISSN 0090-3493. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0000000000002255
90. KOVÁŘÍK, Aleš, Mirek ŠULDA, Michal ŠNOREK a František TOUŠEK. Postavení noradrenalinu mezi vazopresory v léčbě kardiogenního šoku komplikujícího akutní infarkt myokardu. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2011, **10**(5–6), 223–224. ISSN 1213807X, 18035302.
91. REGNIER, B., M. RAPIN, G. GORY, F. LEMAIRE, B. TEISSEIRE a A. HARARI. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Medicine* [online]. 1977, **3**(2), 47–53. ISSN 0342-4642. Dostupné z: doi:10.1007/BF01683060
92. BECK, Grietje Ch, Paul BRINKKOETTER, Christine HANUSCH, Jutta SCHULTE, Klaus VAN ACKERN, Fokko J. VAN DER WOUDE a Benito A. YARD. Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Critical Care (London, England)* [online]. 2004, **8**(6), 485–491. ISSN 1466-609X. Dostupné z: doi:10.1186/cc2879
93. ARISE INVESTIGATORS, ANZICS CLINICAL TRIALS GROUP, Sandra L. PEAKE, Anthony DELANEY, Michael BAILEY, Rinaldo BELLOMO, Peter A. CAMERON, D. James COOPER, Alisa M. HIGGINS, Anna HOLDGATE, Belinda D. HOWE, Steven A. R. WEBB a Patricia WILLIAMS. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *The New England Journal of Medicine* [online]. 2014, **371**(16), 1496–1506. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1404380
94. MARTENS, Pieter, Jan VERCAMMEN, Wendy CEYSSENS, Linda JACOBS, Evert LUWEL, Herwig VAN AERDE, Peter POTARGENT, Monique RENAERS, Matthias DUPONT a Wilfried MULLENS. Effects of intravenous home dobutamine in palliative end-stage heart failure on quality of life, heart failure hospitalization, and cost expenditure.

- ESC heart failure* [online]. 2018, **5**(4), 562–569. ISSN 2055-5822. Dostupné z: doi:10.1002/ehf2.12248
95. INFO@AION.CZ, AION CS-. 285/2002 Sb. Transplantační zákon. *Zákony pro lidi* [online]. [vid. 2021-01-30]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2002-285>
 96. OLIVER, Tony I., Usama SADIQ a Shamaï A. GROSSMAN. Pulseless Electrical Activity. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021 [vid. 2021-12-10]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513349/>
 97. YOUNGNER, S. J. a R. M. ARNOLD. Ethical, psychosocial, and public policy implications of procuring organs from non-heart-beating cadaver donors. *JAMA*. 1993, **269**(21), 2769–2774. ISSN 0098-7484.
 98. KOOTSTRA, G., J. H. DAEMEN a A. P. OOMEN. Categories of non-heart-beating donors. *Transplantation Proceedings*. 1995, **27**(5), 2893–2894. ISSN 0041-1345.
 99. HORNBY, K., L. HORNBY a S. D. SHEMIE. A systematic review of autoresuscitation after cardiac arrest. *Critical Care Medicine* [online]. 2010, **38**(5), 1246–1253. ISSN 1530-0293. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0b013e3181d8caaa
 100. DHANANI, Sonny, Roxanne WARD, Laura HORNBY, Nicholas J. BARROWMAN, Karen HORNBY, Sam D. SHEMIE, CANADIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP, a BERTRAM LOEB RESEARCH CONSORTIUM IN ORGAN AND TISSUE DONATION. Survey of determination of death after cardiac arrest by intensive care physicians. *Critical Care Medicine* [online]. 2012, **40**(5), 1449–1455. ISSN 1530-0293. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0b013e31823e9898
 101. GERARD, David, Julien VAUX, Thevy BOCHE, Charlotte CHOLLET-XEMARD a Jean MARTY. Lazarus phenomenon: knowledge, attitude and practice. *Resuscitation* [online]. 2013, **84**(12), e153. ISSN 1873-1570. Dostupné z: doi:10.1016/j.resuscitation.2013.07.030
 102. GREER, Ruth a Jasmeet SOAR. Lazarus phenomenon: confirmation of death after unsuccessful cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* [online]. 2013, **84**(12), e151. ISSN 1873-1570. Dostupné z: doi:10.1016/j.resuscitation.2013.08.015
 103. NAKAGAWA, Thomas A., Mark R. RIGBY, Susan BRATTON, Sam SHEMIE, Samuel J. AJIZIAN, Ivor BERKOWITZ, Cindy Darnell BOWENS, Carmen C. COSIO, Martha A. Q. CURLEY, Sonny DHANANI, Emily DOBYNS, Larry EASTERLING, James D. FORTENBERRY, Mark A. HELFAER, Nikoleta S. KOLOVOS, Tracy KOGLER, Daniel J. LBOVITZ, Kelly MICHELSON, Wynne MORRISON, Maryam Y. NAIM, Jennifer NEEDLE, Britt NELSON, Alexandre T. ROTTA, Mark E. ROWIN, Karl SERRAO, Paul M. SHORE, Sophia SMITH, Ann E. THOMPSON, Amit VOHRA a Kathryn WEISE. A call for full public disclosure for donation after circulatory determination of death in children. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* [online]. 2011, **12**(3), 375–377; author reply 377-378. ISSN 1529-7535. Dostupné z: doi:10.1097/PCC.0b013e31820ac30c

104. *New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology* - PubMed [online]. [vid. 2021-01-20]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26991858/>
105. REICH, D. J., D. C. MULLIGAN, P. L. ABT, T. L. PRUETT, M. M. I. ABECASSIS, A. D'ALESSANDRO, E. A. POMFRET, R. B. FREEMAN, J. F. MARKMANN, D. W. HANTO, A. J. MATAS, J. P. ROBERTS, R. M. MERION, G. B. G. KLINTMALM, a ASTS STANDARDS ON ORGAN TRANSPLANTATION COMMITTEE. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* [online]. 2009, **9**(9), 2004–2011. ISSN 1600-6143. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02739.x
106. AUSANIA, F., S. A. WHITE, P. POCOCCO a D. M. MANAS. Kidney damage during organ recovery in donation after circulatory death donors: data from UK National Transplant Database. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* [online]. 2012, **12**(4), 932–936. ISSN 1600-6143. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03882.x
107. WIEGAND, Debra. In their own time: the family experience during the process of withdrawal of life-sustaining therapy. *Journal of Palliative Medicine* [online]. 2008, **11**(8), 1115–1121. ISSN 1557-7740. Dostupné z: doi:10.1089/jpm.2008.0015
108. THYBO, Kasper H. a Vagn ESKESEN. The most important reason for lack of organ donation is family refusal. *Danish Medical Journal*. 2013, **60**(2), A4585. ISSN 2245-1919.
109. BRANCO, Bernardino C., Kenji INABA, Lydia LAM, Ali SALIM, Galinos BARMPPARAS, Pedro G. R. TEIXEIRA, Peep TALVING a Demetrios DEMETRIADES. Donor conversion and procurement failure: the fate of our potential organ donors. *World Journal of Surgery* [online]. 2011, **35**(2), 440–445. ISSN 1432-2323. Dostupné z: doi:10.1007/s00268-010-0870-0
110. LEWIS, Jonathan, James PELTIER, Helen NELSON, William SNYDER, Kristi SCHNEIDER, Dina STEINBERGER, Michael ANDERSON, Alexander KRICHEVSKY, James ANDERSON, Jill ELLEFSON a Anthony D'ALESSANDRO. Development of the University of Wisconsin donation After Cardiac Death Evaluation Tool. *Progress in Transplantation (Aliso Viejo, Calif.)* [online]. 2003, **13**(4), 265–273. ISSN 1526-9248. Dostupné z: doi:10.7182/prtr.13.4.w48g8051530058q3
111. *Organ donation after cardiac death: donor and recipient outcomes after the first three years of the Ontario experience* | SpringerLink [online]. [vid. 2021-01-20]. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12630-011-9511-9>
112. BRIEVA, Jorge, Nicole COLEMAN, Jeanette LACEY, Peter HARRIGAN, Terry J. LEWIN a Gregory L. CARTER. Prediction of death in less than 60 minutes following withdrawal of cardiorespiratory support in ICUs. *Critical Care Medicine* [online]. 2013, **41**(12), 2677–2687. ISSN 1530-0293. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0b013e3182987f38

113. COLEMAN, Nicole L., Jorge L. BRIEVA a Elise CROWFOOT. Prediction of death after withdrawal of life-sustaining treatments. *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2008, **10**(4), 278–284. ISSN 1441-2772.
114. COOKE, Colin R., David L. HOTCHKIN, Ruth A. ENGELBERG, Lewis RUBINSON a J. Randall CURTIS. Predictors of time to death after terminal withdrawal of mechanical ventilation in the ICU. *Chest* [online]. 2010, **138**(2), 289–297. ISSN 1931-3543. Dostupné z: doi:10.1378/chest.10-0289
115. SUNTHARALINGAM, C., L. SHARPLES, C. DUDLEY, J. A. BRADLEY a C. J. E. WATSON. Time to cardiac death after withdrawal of life-sustaining treatment in potential organ donors. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* [online]. 2009, **9**(9), 2157–2165. ISSN 1600-6143. Dostupné z: doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02758.x
116. SCHIPPER, David A., Anthony V. LOUIS, Destiny S. DICKEN, Kitsie JOHNSON, Ryszard T. SMOLENSKI, Stephen M. BLACK, Ray RUNYAN, John KONHILAS, Joe G. N. GARCIA a Zain KHALPEY. Improved metabolism and redox state with a novel preservation solution: implications for donor lungs after cardiac death (DCD). *Pulmonary Circulation* [online]. 2017, **7**(2), 494–504. ISSN 2045-8932. Dostupné z: doi:10.1177/2045893217706065
117. AKANDE, Oluwatoyin, Qun CHEN, Stefano TOLDO, Edward J. LESNEFSKY a Mohammed QUADER. Ischemia and reperfusion injury to mitochondria and cardiac function in donation after circulatory death hearts- an experimental study. *PLoS One* [online]. 2020, **15**(12), e0243504. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0243504
118. WALIA, B. N., R. K. CHANDRA, G. S. SARIN a O. P. GHAI. Preterminal and postmortem changes in serum-potassium of children. *Lancet (London, England)* [online]. 1963, **1**(7292), 1187–1188. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/s0140-6736(63)92481-4
119. SINGH, Dalbir, Rajinder PRASHAD, Chandra PARKASH, Yogender S. BANSAL, Suresh Kumar SHARMA a Avadh Naresh PANDEY. Linearization of the relationship between serum sodium, potassium concentration, their ratio and time since death in Chandigarh zone of north-west India. *Forensic Science International* [online]. 2002, **130**(1), 1–7. ISSN 0379-0738. Dostupné z: doi:10.1016/s0379-0738(02)00267-0
120. CLSI Standards & Guidelines: Shop for CLSI Standards. *Clinical & Laboratory Standards Institute* [online]. [vid. 2021-10-05]. Dostupné z: <https://clsi.org/standards/>
121. WICKHAM, Hadley, Mara AVERICK, Jennifer BRYAN, Winston CHANG, Lucy D'Agostino MCGOWAN, Romain FRANÇOIS, Garrett GROLEMUND, Alex HAYES, Lionel HENRY, Jim HESTER, Max KUHN, Thomas Lin PEDERSEN, Evan MILLER, Stephan Milton BACHE, Kirill MÜLLER, Jeroen OOMS, David ROBINSON, Dana Paige SEIDEL, Vitalie SPINU, Kohske TAKAHASHI, Davis VAUGHAN, Claus WILKE, Kara WOO a Hiroaki YUTANI. Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software* [online]. 2019, **4**(43), 1686. Dostupné z: doi:10.21105/joss.01686

122. KUZNETSOVA, Alexandra, Per B. BROCKHOFF a Rune H. B. CHRISTENSEN. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *Journal of Statistical Software* [online]. 2017, **82**(13), 1–26. Dostupné z: doi:10.18637/jss.v082.i13
123. LENTH, Russell V. *emmeans: Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means* [online]. 2021. Dostupné z: <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans>
124. *R: The R Project for Statistical Computing* [online]. [vid. 2021-10-18]. Dostupné z: <https://www.r-project.org/>
125. BURNELL, J. M., B. H. SCRIBNER, B. T. UYENO a M. F. VILLAMIL. The effect in humans of extracellular pH change on the relationship between serum potassium concentration and intracellular potassium. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. 1956, **35**(9), 935–939. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI103352
126. ADROGUÉ, H. J. a N. E. MADIAS. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *The American Journal of Medicine* [online]. 1981, **71**(3), 456–467. ISSN 0002-9343. Dostupné z: doi:10.1016/0002-9343(81)90182-0
127. DHANANI, Sonny, Laura HORNBY, Amanda VAN BEINUM, Nathan B. SCALES, Melanie HOGUE, Andrew BAKER, Stephen BEED, J. Gordon BOYD, Jennifer A. CHANDLER, Michaël CHASSÉ, Frederick D'ARAGON, Cameron DEZFULIAN, Christopher J. DOIG, Frantisek DUSKA, Jan O. FRIEDRICH, Dale GARDINER, Teneille GOFTON, Dan HARVEY, Christophe HERRY, George ISAC, Andreas H. KRAMER, Demetrios J. KUTSOGIANNIS, David M. MASLOVE, Maureen MEADE, Sangeeta MEHTA, Laveena MUNSHI, Loretta NORTON, Giuseppe PAGLIARELLO, Tim RAMSAY, Katerina RUSINOVA, Damon SCALES, Matous SCHMIDT, Andrew SEELY, Jason SHAHIN, Marat SLESSAREV, Derek SO, Heather TALBOT, Walther N.K.A. VAN MOOK, Petr WALDAUF, Matthew WEISS, Jentina T. WIND a Sam D. SHEMIE. Resumption of Cardiac Activity after Withdrawal of Life-Sustaining Measures. *New England Journal of Medicine* [online]. 2021, **384**(4), 345–352. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa2022713
128. HORNBY, Laura, Sonny DHANANI a Sam D. SHEMIE. Update of a Systematic Review of Autoresuscitation After Cardiac Arrest. *Critical Care Medicine* [online]. 2018, **46**(3), e268–e272. ISSN 1530-0293. Dostupné z: doi:10.1097/CCM.0000000000002920
129. MAKOFF, D. L., J. A. DA SILVA, B. J. ROSENBAUM, S. E. LEVY a M. H. MAXWELL. Hypertonic expansion: acid-base and electrolyte changes. *The American Journal of Physiology* [online]. 1970, **218**(4), 1201–1207. ISSN 0002-9513. Dostupné z: doi:10.1152/ajplegacy.1970.218.4.1201
130. SOMERS, V. K., A. L. MARK a F. M. ABOUD. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. 1991, **87**(6), 1953–1957. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI115221
131. WILLIAMS, M. E., R. M. ROSA, P. SILVA, R. S. BROWN a F. H. EPSTEIN. Impairment of extrarenal potassium disposal by alpha-adrenergic stimulation. *The New England Journal of Medicine* [online]. 1984, **311**(3), 145–149. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM198407193110303

132. ELLINGSEN, O. Myocardial potassium balance during adrenergic stimulation. *Journal of the Oslo City Hospitals*. 1989, **39**(4–5), 39–51. ISSN 0030-6207.
133. SCHMIDT, Matouš, Petr WALDAUF, Martin KRBEC a František DUŠKA. Perimortem dynamics of blood potassium concentration in patients dying in intensive care unit: A prospective nested cohort study. *Journal of Forensic Sciences* [online]. nedatováno, n/a(n/a) [vid. 2022-05-04]. ISSN 1556-4029. Dostupné z: doi:10.1111/1556-4029.15054
134. *Perimortem dynamics of blood potassium concentration in patients dying in intensive care unit: A prospective nested cohort study - Schmidt - - Journal of Forensic Sciences - Wiley Online Library* [online]. [vid. 2022-05-04]. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1556-4029.15054>

8 Přílohy

1. Souhlas Etické komise FNKV se studií
2. Souhlas Etické komise FNKV s dodatkem studie
3. Informace pro příbuzné a souhlas se studií



ETICKÁ KOMISE
FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY
MEDICAL FACULTY OF CHARLES UNIVERSITY

ROZHODNUTÍ
MULTICENTRICKÉ ETICKÉ KOMISE FAKULTNÍ NEMOCNICE
KRÁLOVSKÉ VINOHRADY

EK-VP/68/0/2014

NÁZEV PROJEKTU:

„Studie DePPaRT – Death Prediction and Physiology after Removal of therapy (Předpověď doby smrti a fyziologie umírání po odnětí aktivní léčby)“

Řešitel: MUDr. Matouš Schmidt

Pracoviště: Klinika anesteziologie a resuscitace FNKV

Etická komise na svém zasedání *dne 1.10.2014* projednala návrh vědeckého projektu, doloženého následujícími dokumenty:

1. Žádost o schválení
2. Anotace
3. Informace pro příbuzné a formulář souhlasu se zařazením do studie DePPaRT

Na základě hlasování EK vydává

- Souhlasné stanovisko**
 Nesouhlasné stanovisko

Projekt je přínosem pro pacienty.

Zkoušející se hlasování nezúčastnil.

Hlavní zkoušející je povinen ohlásit EK FNKV datum zahájení a ukončení projektu a zaslat závěrečnou zprávu.

Seznam členů etické komise:

Jméno:	povolání	přítomnost při jednání EC / hlasoval(a)
předseda etické komise: prof. MUDr. Jan Páchl, CSc.	přednosta Kliniky anesteziologie a resuscitace FNKV	ano / ano
místopředsedkyně etické komise: MUDr. Livia Večeřová	primářka Radiodiagnostické kliniky FNKV	ano / ano
MUDr. Karel Erben	primář Poradny civilizačních chorob	ne / ne
Jarmila Folprechtová	ředitelka kanceláře a členka Grémia Svazu pacientů ČR	ano / ano
Mgr. Libuše Gavlasová	náměstkyně pro ošetrovatelskou péči	ne / ne
Dana Kovandová	tajemnice EK FNKV	ano / ano
Mgr. Petr Mlynář	vedoucí lékárník Ústavní lékárny FNKV	ne / ne
Luboš Olejář	prezident Svazu pacientů ČR	ano / ano
MUDr. Leo Slavkovský	lékař Kliniky anesteziologie a resuscitace FNKV	ano / ano
prof. MUDr. Jiří Štefan, DrSc.	lékař Ústavu soudního lékařství FNKV	ano / ano

Datum vyhotovení: 1.10.2014

Datum a podpis předsedy (místopředsedy) etické komise: 1.10.2014

Razítko:

FAKULTNÍ NEMOCNICE
KRÁLOVSKÉ VINOHRADY
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
ETICKÁ KOMISE

Jan Páchl

FAKULTNÍ NEMOCNICE
KRÁLOVSKÉ VINOHRADY
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
prof. MUDr. Jan Páchl, CSc.
předseda etické komise



ETICKÁ KOMISE
FAKULTNÍ NEMOCNICE KRALOVSKÉ VINOHRADY
MEDICAL FACULTY OF CHARLES UNIVERSITY

ROZHODNUTÍ
MULTICENTRICKÉ ETICKÉ KOMISE FAKULTNÍ NEMOCNICE
KRÁLOVSKÉ VINOHRADY

EK-VP/68/1/2014

NÁZEV PROJEKTU:

„Studie DePPaRT – Death Prediction and Physiology after Removal of therapy (Předpověď doby smrti a fyziologie umírání po odnětí aktivní léčby“

Řešitel: MUDr. Matouš Schmidt

Pracoviště: Klinika anesteziologie a resuscitace FNKV

Etická komise na svém zasedání **6. prosince 2017** projednala žádost o schválení dodatku vědeckého projektu, doloženou následujícími dokumenty:

1. Žádost o schválení
2. Dodatek k protokolu
3. Informace pro příbuzné a formulář souhlasu se zařazením do studie DePPaRT

Na základě hlasování EK vydává

- Souhlasné stanovisko**
 Nesouhlasné stanovisko

Projekt je přínosem pro pacienty.

Zkoušející se hlasování nezúčastnil.

Hlavní zkoušející je povinen ohlásit EK FNKV datum zahájení a ukončení projektu a zaslat závěrečnou zprávu.

Seznam členů etické komise

Jméno a příjmení	Muž/ Žena	Odbornost	Zaměstnanec zřizovatele EK*		Funkce v EK	Přítomen		Hlasoval	
			Ano	Ne		Ano	Ne	Ano	Ne
prof. MUDr. Jan Pachel, CSc.	M	anesteziolog	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	předseda	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Martin Herold	M	kardiolog	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	místopředseda	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Milan Brychta	M	onkolog	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jarmila Folprechtová	F	zástupce pacientů	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PhDr. Libuše Gavlasová	F	zdravotní sestra	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. Nikola Mejzlíková	F	internistka	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dana Kovandová	F	tajemnice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Eva Krpěnská	M	chirurg	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mgr. Petr Mlynář	M	farmakolog	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luboš Olejář	M	zástupce pacientů	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Leo Slavkovský	M	anesteziolog	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(pozn: *Zaměstnanec zřizovatele EK)

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje podle jednacního řádu v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy: Ano Ne

6.12.2017
Datum

Prof. MUDr. Jan Pachel, CSc.
předseda EK FNKV


Podpis předsedy/místopředsedy EK

FAKULTNÍ NEMOCNICE
KRÁLOVSKÉ VINOHRADY
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
ETICKÁ KOMISE

Informace pro příbuzné a formulář souhlasu se zařazením do studie DePPaRT

Vážení příbuzní,

Váš nejbližší se ocitl v situaci, kdy ho přes veškerou snahu již intenzivní péče dle posledních znalostí medicíny nedokáže zachránit a její pokračování by jen prodlužovalo proces umírání. Péče o nemocného nekončí, ale její cíl se změní: místo marného boje o život pomocí přístrojů a léků se cílem stává učinit umírání co nejdůstojnějším, bez bolesti a utrpení. Aktivní intenzivní péče a podpora orgánových funkcí se ukončí a zahájí se léčba soucitná (paliativní). I v této fázi zůstává nemocný na jednotce intenzivní péče a jeho životní funkce jsou nadále monitorovány, i když už obvykle nejsou léčebně ovlivňovány, neboť terapie se soustředí na mírnění bolesti a utrpení. V současné době neumíme odhadnout, jak dlouho bude umírání trvat a ani vlastní proces a mechanismus umírání a postupného vyhasínání životních funkcí není detailně popsán. Studie, do níž jste nyní přizváni, spočívá ve sběru dat o pulzu, krevním tlaku, okysličení krve a event. dalších fyziologických funkcích v průběhu umírání. Studie má pozorovací (observační) charakter a do vlastní péče o nemocného nebude nijak zasahováno. Účast Vašeho nejbližšího ve studii DePPaRT spočívá ve sběru dat z monitoru fyziologických funkcí, jejich anonymizaci a počítačovém zpracování. Monitorace pacienta zůstane tedy zapnuta a sběr dat bude probíhat od okamžiku přechodu na soucitnou péči až do doby 30 min po smrti. Studie probíhá na jednotkách intenzivní péče a resuscitačních odděleních v Kanadě, USA, Velké Británii a České republice a plánuje zpracovat data od asi 600 nemocných. Pokud uvažujete o tom, že byste dali souhlas se zařazením Vašeho nejbližšího, přečtěte si prosím tyto informace.

1. Účel studie: proč je důležité porozumět procesu umírání po přechodu na paliativní péči?

Předpověď délky umírání. Přechod na soucitnou péči je extrémně stresujícím obdobím pro blízké umírajícího a nemožnost předpovědět „jak dlouho to bude trvat“ k tomu jen přispívá. Vyhodnocení dat o průběhu umírání od velkého množství pacientů umožní vyvinout matematický

model, podle kterého bude v budoucnosti možné aspoň odhadnout dobu, za kterou nemocný zemře, podle hodnot, které jsou monitorovány v okamžiku, kdy se na soucitnou péči přechází. Tato možnost by v budoucnosti usnadnila i možnost rozvoje posmrtného darování orgánů. V případě, že ke smrti dojde v řádu desítek minut nebo několika hodin po přechodu na soucitnou péči, orgány jako ledviny, játra a plíce zůstávají ještě životaschopné a mohou být event. posmrtně odebrány a transplantovány. Vzhledem k tomu, že takovýto odběr je organizačně nesmírně složitý, možnost předpovědět dobu úmrtí a tedy i fakt, že umírající by se mohl stát potenciálním dárce orgánů, je též důležitá pro rozvoj transplantačního programu. Na financování studie v České republice se proto podílí Nadace Karla Pavlíka pro podporu transplantací. Je třeba zdůraznit, že tento souhlas je souhlas se sběrem dat v

průběhu umírání a NIKOLI s posmrtným orgánovým odběrem – ten účast ve studii nevyklučuje, ale pokud je o něm uvažováno, budete osloveni ošetřujícím týmem nezávisle na této studii.

Samoobnovení srdeční činnosti. V průběhu vyhasínání srdeční činnosti při umírání bylo po posledním srdečním stahu popsáno po určitém krátkém časovém intervalu krátkodobé spontánní obnovení srdeční činnosti. Tento fenomén se odborně nazývá autoresuscitace. Proto je před konstatováním smrti nutné ještě počkat 5 minut po zástavě srdeční činnosti, aby byla absolutní jistota, že se srdeční činnost již neobnoví. Pětiminutový interval je však stanoven konvenčně a po jakou dobu je možné eventuální samoobnovení činnosti srdce očekávat, nevíme. Proto sběr dat končí až 30 minut po zástavě srdeční činnosti (smrti).

2. Jaká data jsou přesně získávána, jak jsou chráněna před zneužitím a zpracovávána?

Pokud udělíte souhlas s účastí Vašeho nejbližšího ve studii, budou do studijní databáze zapsána data jako věk, pohlaví, základní diagnóza a data o průběhu soucité péče (jaké léky byly podávány, jak docházelo k odnímání podpory životních funkcí atd.). Data o životních funkcích (EKG, tlak, okysličení krve event. další), které už jsou v okamžiku odnímání péče monitorovány, jsou prostřednictvím centrální monitorovací stanice anonymizována a nahrána na speciální zabezpečený počítačový server. Nezahajuje se žádná nová monitorace a není žádným způsobem zasahováno do průběhu péče. Není sbírán žádný biologický materiál, vzorky ani DNA. Data jsou vyhodnocována anonymně centrálně v Univerzitní nemocnici v Ontariu v Kanadě. V každé instituci, kde studie probíhá, byl protokol schválen místní etickou komisí.

3. Plynou z účasti ve studii nějaká rizika?

Vzhledem k tomu, že se jedná o sběr a vyhodnocení dat, neplynou z účasti ve studii žádná rizika. Vlastní péče o nemocného se nebude nijak lišit a sběr dat proběhne tak, aby nijak nenarušil Vaše loučení ani intimitu a důstojnost umírání.

4. Plynou z účasti ve studii nějaké výhody?

Z účasti ve studii neplynou ani pro Vás ani Vašeho blízkého žádné přímé výhody. Za souhlas ve studii není poskytována žádná finanční odměna. Získaná data pomohou v budoucnu rodinám umírajících zmírnit stres a nejistotu a napomůžou rozvoji transplantačního programu, jak bylo rozvedeno výše.

5. Výsledky studie

Výsledky studie budou publikovány v lékařské literatuře, a pokud máte zájem, můžete obdržet kopii.

6. Zásada dobrovolnosti a možnost kdykoli souhlas odvolat

Účast ve studii je zcela dobrovolná, a pokud se rozhodnete souhlas neudělit, nijak to neovlivní další péči o Vašeho blízkého. Pokud se rozhodnete souhlas udělit, můžete jej rovněž kdykoliv bez udání důvodu odvolat.

Více informací Vám podá ošetřující lékař, který také zodpoví Vaše další otázky. Můžete též kdykoli kontaktovat národní koordinátory studie, kterými jsou doc. MUDr. František Duška, Ph.D. (tel. 608 405 541), MUDr. Matouš Schmidt (tel. 777019786), Klinika anesteziologie a resuscitace Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, Praha 10.

Prohlášení souhlasu

Tímto potvrzuji, že jsem si přečetl výše uvedené informace a měl možnost klást doplňující otázky, které mi byly uspokojivě zodpovězeny. Na základě toho SOUHLASÍM s účastí mého blízkého ve studii DePPaRT.

Jméno pacienta.....

Jméno osoby, která dává souhlas.....

Příbuzenský vztah.....

Podpis.....

Datum.....

Jméno osoby, která získává souhlas.....

Podpis.....